

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA

**APLICACIÓN DEL PROTOCOLO 2005 DEL GRUPO COOPERATIVO
NACIONAL EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS
EN EL IAHULA ENERO 2006 - DICIEMBRE 2017**

www.bdigital.ula.ve

AUTOR: JAVIER E. ROJAS V.
TUTOR: DRA. CHACENKA ARAUJO
ASESOR: LCDO. ADRIAN TORRES

MÉRIDA, VENEZUELA. 2018

C.C.Reconocimiento

**APLICACIÓN DEL PROTOCOLO 2005 DEL GRUPO COOPERATIVO
NACIONAL EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS
EN EL IAHULA ENERO 2006 - DICIEMBRE 2017**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO:
JAVIER ENRIQUE ROJAS VASQUEZ., CI N° 17.655.820, ANTE EL CONSEJO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.

C.C.Reconocimiento

Autor: Med. Javier Enrique Rojas Vásquez

Médico Cirujano, egresado de la Universidad de Oriente en el año 2013.

Residente de tercer año del postgrado de hematología. Facultad de Medicina Universidad de Los Andes, Mérida. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Tutora: Dra. Chacanka Araujo

Médico Cirujano, egresado de la Universidad de Los Andes

Especialista en Hematología. Profesor asistente de Hematología, departamento de Medicina ULA

Médico adjunto del servicio de Hematología y Banco de Sangre del IAHULA

Coordinadora del postgrado de Hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes

www.bdigital.ula.ve

Asesor Metodológico: Lcdo. Adrián Torres

Profesor de Metodología de la Investigación. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes

AGRADECIMIENTO

A Dios Todopoderoso por darme la fuerza y mantenerme firme en los momentos de adversidad, por guiar cada uno de mis pasos.

A mi familia por su apoyo e incansables buenos deseos siempre llenando cada espacio de mi vida.

A los adjuntos de la Unidad de Hematología y Banco de sangre por sus valiosos aportes y coparticipes en mi formación profesional.

A mis compañeros de postgrado en especial a Leslie, que en las altas y bajas siempre se mantuvo el espíritu del buen compañero.

A los hemoterapistas y bioanalistas que más que compañeros de trabajos siempre brindaron lo mejor para conmigo durante estos tres años.

A mi Tutora, Dra. Chacanka Araujo por sus sugerencias, correcciones y enseñanza.

A la Dra. Iraida Salazar con quien cada día me mostro y enseñó a querer la parte pediátrica de nuestro postgrado, por su cariño y comprensión en todo momento.

Dos personas que se convirtieron en seres especiales en mi vida Elba y Raúl, con los que se compartieron y compartirán muchas cosas.

No importa de dónde venimos si no a donde vamos en nuestras vidas; y más importante aún es tener la satisfacción de haber conocido personas excepcionales e increíbles, con tanto potencial profesional, personal y humano, estoy y estaré eternamente agradecido a todos aquellos que creyeron en mí, de haberme dado su amistad y su confianza. Para mí no existe algo de mayor valor que haber compartido con cada uno de ustedes en este tiempo y los que vienen.

DEDICATORIA

A mis padres Luis y Marilda, quienes con su apoyo e infinito amor siempre he contado y cada uno de mis logros son de ellos, para ustedes que siempre han confiado en mí, mostrándome que la vida es de quien persigue y lucha por sus sueños.

A mis hermanos que aunque separados por muchos kilómetros de distancia, siempre me apoyaron y brindaron lo mejor de cada uno.

A mis amigos con los cuales, pude contar en los mejores y peores momentos siempre con sus mejores deseos para mí.

A ti que siempre te mantuviste pendiente en todo momento, brindando siempre una buena sonrisa cariño y amor.

www.bdigital.ula.ve

APLICACIÓN DEL PROTOCOLO 2005 DEL GRUPO COOPERATIVO NACIONAL EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS EN EL IAHULA ENERO 2006 - DICIEMBRE 2017

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda es una patología infrecuente en el adulto, con una incidencia aproximada de 1,2 x 100.000 hbt/año. Constituye 20-30% de las leucemias agudas del adulto. Su origen radica en mutaciones somáticas en las células pluripotentes ubicadas en la medula ósea. Su mortalidad en adultos es elevada pero se ha evidenciado que con protocolos pediátricos esto ha mejorado significativamente. **Objetivo:** determinar la evolución en adultos con leucemia linfocítica aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en el IAHULA enero 2006 - diciembre 2017. **Métodos:** se orienta dentro de un estudio observacional descriptivo bajo la prospectiva documental, para ello se elaboró una ficha de recolección de datos. **Resultados:** la cantidad de pacientes adultos tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional entre los 16 y 45 años fueron 32 pacientes, con un promedio de edad de 25,03±8,89 años. Predominando el sexo femenino con 53.1%, y su mayoría del Distrito Sanitario Mérida. La clasificación FAB más frecuente fue L1 con el 53%, con inmunofenotipo Común 87.5%, y Oncogenes negativos 81.2%. La mayor mortalidad se evidenció durante la fase de inducción del protocolo con el 28.1% observándose la misma cantidad de pacientes que lograron la remisión. La supervivencia global se evidenció la mayoría en 123 meses, mientras que la supervivencia libre de eventos se evidenció en 120 meses. Se recomendó incluir un sistema digital en el área de Hematología que permita una manera más adecuada la identificación con la evolución del paciente que reúna los datos necesarios de para tener la información más rápido y la aplicación del protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional como primera línea en adultos con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda.

Palabras claves: Leucemia linfocítica aguda; Grupo AYA; PN2005; Supervivencia Global; Supervivencia Libre de enfermedad.

APPLICATION OF THE 2005 PROTOCOL OF THE NATIONAL COOPERATIVE GROUP IN ADULTS WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA TREATED IN THE IAHULA JANUARY 2006 - DECEMBER 2017

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia is an infrequent disease in adults, with an incidence of approximately 1.2 x 100,000 hbt / year. It constitutes 20-30% of acute leukemias in adults. Its origin lies in somatic mutations in the pluripotent cells located in the bone marrow. Its mortality in adults is high but it has been shown that with pediatric protocols this has improved significantly. **Objective:** to determine the evolution in adults with acute lymphocytic leukemia treated with the 2005 protocol of the national cooperative group in the IAHULA January 2006 - December 2017. **Methods:** it is oriented within a descriptive observational study under the documentary prospective, for this purpose a card was elaborated data collection. **Results:** the number of adult patients treated with the 2005 protocol of the national cooperative group between 16 and 45 years was 32 patients, with an average age of 25.03 ± 8.89 years. Predominating the female sex with 53.1%, and most of the Mérida Health District. The most frequent FAB classification was L1 with 53%, with a common immunophenotype of 87.5%, and negative oncogenes with 81.2%. The highest mortality was evidenced during the induction phase of the protocol with 28.1%, observing the same number of patients who achieved remission. The majority evidenced the overall survival 123 months, while the free survival of events was evidenced in 120 months. It was recommended to include a digital system in the area of Hematology that allows a more adequate identification with the evolution of the patient that gathers the necessary data in order to have the information faster and the application of the 2005 protocol of the national cooperative group as the first line in adults diagnosed with Acute lymphoblastic Leukemia. **Keywords:** Acute lymphoid leukemia; Group AYA; PN2005; Global Survival; Disease Free Survival.

ÍNDICE

	pp.
Introducción.....	11
Formulación y delimitación del problema de estudio.....	13
Justificación.....	13
Antecedentes.....	14
Marco teórico.....	19
Objetivo General y Específicos.....	33
Métodos.....	34
Tipo y diseño del estudio.....	34
Población y muestra.....	34
Criterios de inclusión y exclusión.....	34
Procedimiento.....	35
Sistema de Variables.....	36
Análisis estadístico.....	37
Resultados.....	38
Discusión.....	48
Conclusiones.....	52
Recomendaciones.....	53
Bibliografía.....	54
Anexos.....	57

ÍNDICE DE TABLAS

	pp.
Tabla 1. Criterios FAB para los subtipos de LLA.....	23
Tabla 2. Alteraciones citogenéticas y moleculares más frecuentes en niños con LLA, tipo B.....	24
Tabla 3. Alteraciones citogenéticas y moleculares determinantes del pronóstico en pacientes con LLA de tipo T	25
Tabla 4. Descripción molecular de la leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B (LLA-B).....	25
Tabla 5: Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 – 2017.....	38
Tabla 6: Protocolos aplicados. Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.....	40
Tabla 7: Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	41
Tabla 8: Grupo de Edad. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	41
Tabla 9: Relación entre Clasificación FAB e Inmunofenotipo. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	42
Tabla 10: Relación entre Clasificación FAB Oncogenes e Inmunofenotipo. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	43
Tabla 11: Grupos de Riesgo. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	44
Tabla 12: Fase de Tratamiento alcanzada. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	44
Tabla 13: Relación entre la Fase del Tratamiento y la condición. . Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	45
Tabla 14: Relación entre la Fase del Tratamiento y el Tipo de Recaída. Adultos con LLA. Tratamiento PN2005 IAHULA. Enero 2006 - diciembre 2017.....	45

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	pp.
Gráfico 1: Grupo de Edad Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.....	39
Gráfico 2: Género. Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.....	39
Gráfico 3: Procedencia por Distrito Sanitario. Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.....	40
Gráfico 4: Género. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	42
Gráfico 5: Sobrevida Global. Adultos con LLA. Tratamiento PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	46
Gráfico 6: Sobrevida libre de Enfermedad. Adultos con LLA. Tratamiento PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.....	47

www.bdigital.ula.ve

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología infrecuente, con una incidencia aproximada de 1,2 x 100.000 hbt/año. Constituye 20-30% de las leucemias agudas del adulto. La edad es el factor pronóstico más importante, con sobrevida a largo plazo cercana a 80% en niños, 40% en adultos y 10% en mayores de 60 años.¹

Hasta hace poco, y por muchos años, en Venezuela, el cáncer ocupó el segundo lugar entre las diversas causas de muerte, posición, que mantuvo en los últimos 25 años, siendo sólo superado por enfermedades del corazón y representó el 15 % de la mortalidad diagnosticada en el país, hasta que las causas externas en su conjunto, por violencia y accidentes de tráfico han ascendido desplazándolo de su posición habitual.

Las tasas actuales de sobrevida de las enfermedades malignas son cercanas al 70-80% en instituciones de reconocida trayectoria internacional, pero la realidad latinoamericana en general, y la de Venezuela en particular, se encuentra muy lejos de dichos estándares.²

Los avances en la comprensión de la patogénesis muestran una importante heterogeneidad en las características morfológicas, citogenéticas y moleculares, que explicarían parte de las diferencias en cuanto al pronóstico y evolución de esta patología. En la última década se ha demostrado que otro factor pronóstico relevante está dado por la menor intensidad de la quimioterapia y la menor rigurosidad y adherencia a los protocolos. Así, los adolescentes y adultos jóvenes (grupo AYA en edades comprendidas desde los 15 hasta los 29 años), con LLA obtienen mejores resultados si son tratados con protocolos pediátricos, en comparación con aquellos tratados con protocolos para adultos, con sobrevida libre de eventos (SLE) 5 años de 65% y 45%, respectivamente, esto asociado a la intensidad de las dosis de la quimioterapia y el cumplimiento de la misma, obteniendo registros en Latinoamérica desde 1997 el uso de protocolos pediátricos en adolescentes. Este grupo de pacientes es clasificado de alto riesgo en grupos pediátricos, recibiendo esquemas de quimioterapia intensificados, con un mayor cumplimiento y adherencia. Más recientemente el uso de esquemas intensificados utilizados en pacientes adultos entre 15 y 45 años muestra una mejoría en la sobrevida global (SG), 62% a 5 años.³

Las muertes tempranas debidas al compromiso de la enfermedad o a su estadio

avanzado a veces obedecen a complicaciones relacionadas con la demora en el diagnóstico (por ejemplo, el desarrollo de síndrome de lisis tumoral), en otros casos, el problema radica quizás, en que los centros no estén capacitados para el control y seguimiento de estas complicaciones, ya sea por falta de trabajo interdisciplinario o de espacios físicos óptimos. Por otro lado, la aparición de efectos tóxicos requiere de un manejo adecuado y de la alerta necesaria para adoptar las medidas establecidas de manera oportuna. Las muertes ocurridas pueden estar frecuentemente relacionadas con una mala evolución de episodios de neutropenia febril, sangrados, y complicaciones renales, cardíacas; entre otras.⁴

En Venezuela durante los últimos años se ha contado con casi todo el arsenal terapéutico para afrontar el tratamiento de todas las enfermedades oncológicas conocidas. Siendo el protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional (PN 2005) el adaptado para el tratamiento de pacientes pediátricos o niños con LLA. Los principales objetivos del protocolo 2005 (Protocolo 05-01 DANA FARBER CANCER INSTITUTE) fueron disminuir la morbi-mortalidad en la fase de inducción y mejorar la supervivencia libre de eventos (SLE), por lo que se omitieron las altas dosis de metotrexate (ADMTX) y se determinó la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo durante la misma.⁵

En el servicio de hematología del IAHULA se implementó desde el año 2006 el tratamiento con el PN 2005 a pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda de Novo, Por lo tanto, es fundamental analizar a estos pacientes tratados con el PN 2005 asociándolos con diferentes factores como: la recaída de la enfermedad, que es uno de los más importantes, así como los efectos tóxicos del tratamiento y las complicaciones debidas al compromiso inicial de la enfermedad.⁶

En vista a lo planteado se desarrolló el presente trabajo perfilado como un estudio observacional descriptivo con el propósito de determinar la evolución de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en el IAHULA Enero 2006 - Diciembre 2017.

FORMULACIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE ESTUDIO

En el Estado Mérida en la actualidad no se presentan registros especializados asociados a la aplicación del protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de Leucemia Linfoide Aguda, donde se analicen y se detallen específicamente la evolución de estos pacientes tratados con dicho protocolo de quimioterapia, el cual nos permite determinar su eficacia y aplicación en estos pacientes.

Es por ello, que se realizó el presente trabajo, con el fin de determinar la evolución del paciente adultos con leucemia linfoide aguda tratados en el IAHULA con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional durante el periodo enero 2006 - diciembre 2017.

JUSTIFICACIÓN

En vista de la importancia de poder garantizar y brindar un buen tratamiento a los a los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de leucemia linfoide aguda, es fundamental analizar si el protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional nos presenta un buen resultado en estos pacientes, para de esta forma continuar con su aplicación.

Por lo cual se realizó el presente trabajo, con el fin de determinar la evolución del paciente adultos con leucemia linfoide aguda tratados en el IAHULA con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional durante el periodo enero 2006 - diciembre 2017.

ANTECEDENTES

Manuel Antonio López - Hernández y Colb (2008)²⁷.Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos. México. Se realiza un estudio experimental, prospectivo, comparativo, aleatorio y abierto. Se incluyeron 17 pacientes de 15 a 25 años, leucemia aguda linfoblástica de novo clasificada mediante citomorfología (FAB) e inmunofenotipo, de uno y otro sexo, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) >50%, Karnofsky>60%, y aceptación del paciente y familiares mediante el consentimiento informado. Un grupo recibió quimioterapia según el protocolo LALA, originalmente diseñado para todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica de 15 a 60 años. El otro grupo recibió quimioterapia según el protocolo LALIN, originalmente diseñado para menores de 15 años. Los resultados generales y totales incluyen 11 defunciones, dos fallas terapéuticas (95% de remisiones) y cuatro recaídas. De ellas, en la rama LALA sucedieron siete defunciones y cuatro en LALIN (p=0.48). En la rama LALA todos entraron a remisión completa y en LALIN dos pacientes no la alcanzaron (p=0.49). La recaídas en LALA y LALIN fueron de cuatro y ninguna (p=0.05). La supervivencia libre de evento calculada a 70 meses, indica mejor destino para los pacientes de LALIN (p=0.12). La reducción del riesgo absoluto y relación de momios es de 25% y 0.35 en favor de LALIN. El número de pacientes necesario para tratar es de cuatro. No se encontró influencia pronóstica en sexo, hepatoesplenomegalia, cuenta inicial de leucocitos, cuenta inicial de plaquetas o inmunofenotipo. Por lo que se advierte, los adolescentes tienen mejor pronóstico si se tratan con protocolos más intensivos que los diseñados para adultos. Indudablemente la ventaja de los protocolos pediátricos es que son intensivos y los antineoplásicos se proporcionan en forma casi continua, con poco tiempo de reposo. En los dos protocolos aquí empleados, los agentes son los mismos, se aplican en forma rotativa, las dosis por ciclo son comparables e, incluso, el protocolo para adultos se aplica durante un año más. El cambio central es que en el programa para niños la aplicación de los antineoplásicos es casi continua, con pocos periodos de reposo.

Hallbook Hy Colb (2006)²⁸.Resultado del tratamiento en adultos jóvenes y niños > 10 años de edad con leucemia linfoblástica aguda en Suecia: una comparación entre un protocolo pediátrico y un protocolo de adultos. Suecia. En Suecia durante la década de 1990, los adolescentes con LLA fueron tratados en una unidad de oncología pediátrica o en una unidad hematológica adulta, dependiendo de la referencia inicial. En el actual estudio nacional, comparativo, retrospectivo, los pacientes con ALL de 10 años a 40 años que fueron tratados ya sea según la Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO) todos los protocolos (1992-2000) (92 NOPHO-protocolo) o de acuerdo con el protocolo SwedishAdult ALL Group (1994-2000) (protocolo de Adultos) fueron incluidos. En total, 243 pacientes con LLA fueron tratados de acuerdo con los protocolos. Hubo una diferencia significativa en la tasa de remisión entre el protocolo NOPHO-92 (99%; n = 144 pacientes) y el protocolo de Adultos (90%; n = 99 pacientes; P <.01), y la supervivencia libre de eventos (EFS) también fue superior para el protocolo NOPHO-92 comparado con el protocolo Adulto (P <.01). Sin embargo, la SSC fue mayor para los pacientes de 15 años a 25 años en comparación con los pacientes de 26 años a 40 años dentro del grupo de protocolo Adulto (p = 0,01). El protocolo de tratamiento en sí se identificó como un factor de riesgo independiente. El protocolo NOPHO-92 dio como resultado un mejor resultado que el protocolo Adulto; por lo tanto, los adolescentes pueden beneficiarse de la estrategia de tratamiento del protocolo pediátrico. Los ensayos prospectivos están garantizados para determinar si los adultos jóvenes se beneficiarían de un tratamiento similar

Stock W y Colb (2005)²⁹.Tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda. EEUU. Se realizó un estudio observacional longitudinal en el que se compara la aplicación de dos tipos de protocolo de quimioterapia para pacientes pediátricos y adultos, el Children's Cancer Group (CCG) donde se ha informado mejoras significativas en el resultado de pacientes de alto riesgo, incluidos adolescentes (edades entre 13 y 20 años) con LLA, que fueron tratados con terapia pos remisión más intensiva, logrando una supervivencia libre de eventos de 5 años (EFS) del 75%. Los grupos cooperativos de adultos, incluido el Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB), también informaron

resultados más favorables para adultos más jóvenes en los últimos 10 años cuando se utilizaron estrategias intensificadas de remisión modeladas después de aquellas en pruebas pediátricas pioneras. El análisis de resultado incluyó solo a los pacientes ingresados en los ensayos CCG y CALGB entre las edades de 16 y 20 años, inclusive. Los 2 grupos se emparejaron bien con respecto al sexo, etnia, inmunofenotipo y recuento inicial de glóbulos blancos. No hubo diferencias notables entre los pacientes que tuvieron una revisión del cariotipo central. Sin embargo, la distribución por edades difirió significativamente entre los pacientes con CCG y CALGB con edades promedio de 16 y 19 años, respectivamente ($p < 0,001$). Un total del 85% de los pacientes con CCG tenían entre 16 y 17 años, mientras que el 80% de los pacientes con CALG tenían entre 18 y 20 años.

Un total de 152 eventos ocurrieron; 14 pacientes no lograron RC, 23 pacientes murieron en remisión y 115 pacientes recayeron. Las tasas de RC fueron idénticas (90%) para ambos pacientes con el CCG y CALGB. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre las 2 poblaciones del estudio. Los pacientes con CCG tuvieron un 63% de SSC a 7 años (IC, 55% -72%) y un 67% de SG (IC, 58% -75%). Por el contrario, para los pacientes con CALGB, la SSC a 7 años fue solo del 34% (IC, 24% -44%, $p < 0,001$), la HRG fue de 2,2 (IC, 1,6-3,0) y la SG fue del 46% (IC, 36% -56%; $P < .001$), el RHR fue 1.9 (IC, 1.3-2.7). Mediana de SG para los pacientes en los estudios CALGB fue de 4.2 años. También se observó una diferencia en el patrón de recaída. Entre los pacientes con CALGB, 9 tuvieron una recaída del SNC aislada en contraste con solo 2 recaídas aisladas del SNC entre pacientes con GCC, lo que resultó en una tasa de recaída del SNC significativamente mayor a 7 años del 11% para pacientes con CALGB y solo 1% para pacientes con GCC (RIR, 9.2 [CI, 2.0-43]; $P = .006$). Hubo recaídas muy raras en cualquier sitio en cualquier grupo después de 4 años; 3 ocurrieron entre pacientes con CALGB (con una muerte eventual) y 6 (con 5 muertes eventuales) ocurrieron entre pacientes con CCG. No se han informado casos de AML relacionada con la terapia hasta la fecha. La comparación retrospectiva de las estrategias de tratamiento y los resultados del tratamiento de 321 pacientes de LLA de 16 a 20 años que recibieron tratamiento en ensayos de grupos cooperativos pediátricos (CCG) o adultos (CALGB) demuestra que a pesar de las tasas de RC idénticas del 90% en ambos grupos, SSC y SG

fueron significativamente mejores para los pacientes con AYA inscritos en los ensayos de CCG.

Nicolas Boisel y Colb (2000)³⁰. ¿Los adolescentes con leucemia linfoblástica aguda deben ser tratados como niños mayores o adultos jóvenes? Comparación de los ensayos franceses FRALLE-93 y LALA-94. Francia. Estudio comparativo sobre las prácticas terapéuticas pediátricas y de adultos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adolescentes. Se estudiaron 77 y 100 adolescentes (15 a 20 años de edad) se inscribieron en el protocolo pediátrico FRALLE-93 y adulto LALA-94, respectivamente. Entre los diferentes factores de pronóstico, analizamos retrospectivamente el efecto del ensayo sobre el logro de la remisión completa (RC) y la supervivencia sin complicaciones (SSC). Los pacientes eran más jóvenes en el FRALLE-93 que en el protocolo LALA-94 (edad media, 15,9 v 17,9 años, respectivamente), pero otras características fueron similares, incluyendo el recuento de glóbulos blancos con media (18×10^9 células / L v 16×10^9 células / l), linaje B / T (54 de 23 contra 72 de 28 pacientes), LLA CD10 negativa (13% v 15%) y citogenética de bajo riesgo (t (9; 22), t (4; 11), o hipodiploidía menos de 45 cromosomas: 6% v 5%). La tasa de RC dependió del conteo de leucocitos ($P = .005$) y la prueba (94% v 83% en FRALLE-93 y LALA-94, respectivamente; $P = .04$). El análisis mostró que los factores pronósticos desfavorables para SSC fueron los siguientes: el protocolo (SSC estimada a 5 años, 67% v 41% para FRALLE-93 y LALA-94, respectivamente, $p < 0,0001$), un recuento de leucocitos en aumento ($P < .0001$), citogenética de bajo riesgo ($P = .005$) y linaje T ($P = .01$). El protocolo y el recuento de leucocitos continuaron siendo parámetros significativos para la SSC en el análisis multivariado ($p < 0,0001$ y $p = 0,0004$). El análisis de subgrupos de linaje mostró una ventaja para el ensayo FRALLE-93 para el logro de RC (98% v 81%; $P = .002$) y SSC ($P = .0002$) en LLA de linaje B y para SSC ($P = .05$) en linaje-T ALL. La edad no fue un factor pronóstico significativo en esta población de adolescentes. Los hallazgos de este estudio indican que los adolescentes deben incluirse en protocolos pediátricos intensivos y que los nuevos ensayos deben diseñarse, inspirados por protocolos pediátricos, para el tratamiento de adultos jóvenes con LLA.

Ruiz Arguelles y Colb (1997)³¹. Resultados del tratamiento de leucemias agudas en adolescentes con protocolo de quimioterapia pediátrico. México. Se realiza un estudio experimental, durante 120 meses en donde se trataron 45 pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en edades comprendidas entre 11 y 21 años, en la que se usó tratamiento con quimioterapia tipo St. Jude's TOTAL XI, en la que se obtuvo una remisión completa en 76% de los pacientes: con una media de supervivencia fue de 29 meses y la supervivencia a 120 meses de 35%. Estos datos fueron comparados con los resultados de protocolos de adultos que fueron implementados en el tratamiento de pacientes en estudios retrospectivos en donde se pudo evidenciar una mejor respuesta de pacientes adultos jóvenes con este esquema de quimioterapia. Con este estudio se abre la puerta a nuevas investigaciones para el tratamiento de este tipo de pacientes a nivel mundial.

www.bdigital.ula.ve

MARCO TEÓRICO

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente.¹⁵

El primer informe de leucemia se atribuye a Velpeau, escrito en 1827. En 1847 Virchow acuñó el término leucemia y lo definió como dos afecciones: una esplénica y otra linfática. En 1891 Ehrlich introdujo métodos para su distinción. En 1913 las leucemias se clasificaron en agudas y crónicas, además de en mieloides y linfoides. También se inició el intento de los médicos por tratarla de forma paliativa con químicos. El primero en emplearse fue la aminopterina, antimetabolito del ácido fólico que podía acelerar el crecimiento de las células leucémicas con buenos resultados e incluso remisión de los síntomas, para entonces de hasta siete meses. En 1949 se sintetizaron antimetabolitos que intervienen con la síntesis de la purina y pirimidina, y se introdujeron la 6-mercaptopurina y alopurinol a la práctica clínica. En el decenio de 1950 se intentaron nuevos antileucémicos sin gran éxito, y en 1962 se sugirió el “tratamiento total”, que consiste en cuatro fases: 1. Inducción de la remisión. 2. Consolidación o intensificación. 3. Tratamiento intratecal o meníngeo preventivo. 4. Mantenimiento o tratamiento prolongado. A principios del decenio de 1950 algunos pacientes, sin conocerse el número real, fueron curados con esta estrategia novedosa. Durante el mismo periodo se iniciaba la comprensión del comportamiento genético con el complejo de histocompatibilidad humano mayor (HLA) que conduciría al trasplante de médula ósea para tratar las recaídas.¹⁵

Las Leucemias Linfoblástica se originan de células malignas que se originan en la médula ósea, y afectan a las estirpes celulares tipo B y T.¹⁶

Epidemiología: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa 12% de todas las leucemias diagnosticadas en Estados Unidos, y 60% de todos los casos ocurre en personas menores de 20 años. Tiene dos picos de frecuencia por edad, el primero de dos a cinco años y el segundo en la sexta década de la vida. La LLA es la neoplasia más común

diagnosticada en pacientes menores de 15 años, constituye la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en este grupo de edad y 76% de todas las leucemias, y el 20% en edad adulta. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es, con diferencia, la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca.⁴

Patogénesis: El 5% se relaciona con aparición de síndromes genéticos, como el de Down, con mayor riesgo de manifestar leucemia linfoblástica aguda; una inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia, y síndrome de Wiskott-Aldrich, otra enfermedad con alto riesgo de padecer LLA. El factor hereditario es raro, sólo juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento. Incluso se observó que el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de probabilidades de que el otro la manifieste. Hay varios factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica: a) Ambientales: como la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki. b) Ocupacionales: como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes. c) Quimioterapia y radioterapia previas. d) Algunos fármacos como la fenitoína. e) Tabaquismo antes y durante el embarazo como causa de leucemia linfoblástica aguda en niños, al igual que consumo materno de alcohol en el embarazo. f) Dieta rica en nitratos. g) Agentes infecciosos, sobre todo virales, como causas de enfermedades neoplásicas. El VEB se vincula con linfoma de Burkitt o LLA-L3. Otro agente infeccioso es el virus linfotrópico humano tipo 1, agente causal de leucemia (linfoma de células T).^{15,16,17}

Manifestaciones clínicas: Toda leucemia se diagnostica con base en su aparición clínica y el resultado del aspirado de médula ósea, que se clasifica de acuerdo con los criterios establecidos. La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus

manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la médula ósea, de infiltración extramedular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria. Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados, y el grado de organomegalia es más importante en niños que en adultos: en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía. Otras manifestaciones clínicas que aparecen en pacientes con leucemia linfoblástica son: a) Masa mediastínica, observada en 7 a 10% de niños y 15% de adultos, que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de compresión de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior.

b) Engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a obstrucción linfática. c) Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva. d) Nódulos subcutáneos (leucemia cutis). e) Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz). f) Parálisis de los pares craneales. g) Priapismo (debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro). La leucemia linfoblástica aguda casi siempre produce signos o síntomas y se detecta en el examen rutinario. La anemia, la neutropenia y la trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, que muestran grave afección de la médula ósea por las células leucémicas. En los pacientes con anemia hay relación inversa entre la concentración de la hemoglobina y la edad de manifestación. La aparición de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre en 10 a 16% de los casos, mientras que la neutropenia o leucopenia se encuentran en 20 a 40% con alto riesgo de infección. El 92% de las células circulantes son células blásticas leucémicas. En algunos casos hay eosinofilia reactiva que precede por meses al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. La hemorragia es secundaria a la trombocitopenia por invasión de la médula ósea o coagulopatía por consumo sobre todo en

quienes manifiestan leucemia linfoblástica aguda de células T. Se informan otras complicaciones clínicas entre las que se encuentra insuficiencia renal aguda secundaria a infiltración leucémica, esta alteración eleva las concentraciones séricas de creatinina, ácido úrico, urea y fosfatos. La insuficiencia hepática por ocurre en 10 a 20% de los casos, pero es leve.^{16,18}

Diagnóstico Por su comportamiento es indispensable valorar los estudios de laboratorio, deberán solicitarse biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos (incluido calcio) y pruebas de la función hepática. En estos estudios se informan la deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia. Las concentraciones séricas de DHL están aumentadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercalcemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso. Entre los estudios de gabinete son importantes: La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anormalidades óseas, como osteólisis y osteopenia. La ultrasonografía, útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular. La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales. La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B. El procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos. De forma habitual la leucemia del sistema nervioso central se define por la aparición de al menos cinco leucocitos por microlitro de líquido cefalorraquídeo con células blásticas, mediante prueba centrifugada, o parálisis de pares craneales. El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula. Por su morfología, las leucemias linfocíticas agudas se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo

Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos: 1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19). 2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34. 3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8).^{15,17,18}

Clasificación FAB.

Tabla 1. Criterios FAB para los subtipos de la LLA.

Características	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	Moderado Heterogéneo	Moderado Homogéneo
Cromatina nuclear	Homogéneo	Heterogéneo	Homogéneo
Contorno nuclear	Regular	irregular, indentaciones	Regular redondo – oval
Nucléolos	No visible	Visible 1 a 2	Evidentes
Citoplasma	Escaso	Variable abundante	Moderado abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera a moderada	Variable	Intensa
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	variable	Prominente

Fuente: Shirley B. Mckenzie (2000)²²

El uso de las clasificaciones inmunológica, citogenética y de biología molecular, y en ocasiones de microscopía electrónica, permite establecer un diagnóstico más certero y el tratamiento adecuado. Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B, la segunda se encuentra en 20% de todas las LLA y se debe a las células tipo T. Como la leucemia linfoblástica aguda carece de hallazgos morfológicos y citoquímicos específicos, para la evaluación diagnóstica es esencial llevar a cabo el inmunofenotipo. Mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana celular o en su citoplasma, y algunos son específicos para diferentes poblaciones celulares. Los anticuerpos que distinguen los conjuntos de diferenciación, mejor conocidos

como CD (clusters of differentiation), reconocen al mismo antígeno celular. La mayor parte de los antígenos leucocitarios carece de especificidad, por tanto se requiere un panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases inmunológicas de las células leucémicas. El panel que se recomienda, y que se utiliza en el Hospital Infantil de Investigaciones St. Jude, incluye marcador sensible para CD19: linaje de células B; CD7: linaje de células T; CD13 y CD33: células mieloides, y marcador citoplasmático específico para CD79: linaje de células B; CD3: células T, y mieloperoxidasa para células mieloides. Mediante este método se puede confirmar el diagnóstico en 99% de los casos. Por último, se utiliza la clasificación basada en la citogenética, pues en la mayor parte de las leucemias se encuentra alteración cromosómica. Esto porque la LLA proviene de una célula madre linfopoyética que ha sufrido daño genético, y que origina transformación maligna y proliferación no controlada de la misma. Se estima que 60% de pacientes adultos y 70% de niños pueden ser clasificados en subgrupos terapéuticos según el cromosoma dañado. La aparición de hiperdiploidías (>50% cromosomas) e hipodiploidías clasifican grupos de riesgo.^{15,18,19}

www.bdigital.ula.ve

Citogenética para la estratificación del riesgo.

Tabla 2. Alteraciones citogenéticas y moleculares más frecuentes en niños con LLA, TIPO B.

Translocación	Alteración molecular	Pronóstico
t(1;19)	Fusión E2A/PBX1	Malo
t(9;22)	Fusión BCR/ABL	Muy malo
t(4;11)	Fusión MLL/AF4	Muy malo
t(8;14)	Fusión MYC/IgH	Mejor
t(1;14)	Fusión TTG2/TCR	Intermedio
t(12;21)	Fusión TEL/LMA1	Favorable
AMP21*	Copias RUNX1	Mal pronóstico
Hiperdiploidía >50 C	20–25%	Favorable sobre todo trisomías 4,10 o 17 ²
Hipodiploidía menos 45 C	5%	No favorable

Fuente: Mancini, Scappaticci, Cimino, (2005)¹⁶

Tabla 3. Alteraciones citogenéticas y moleculares determinantes del pronóstico en pacientes con LLA de tipo T.

Translocación	Alteración molecular	Pronóstico
t(10;14)	Fusión TLX1/TCRA	Bueno
t(5;14)	Fusión TLX3/BCL11B	Malo
t 11q23	Fusiones con MLL	Malo
t(11;19)	Fusión MLL/ENL	Mejor
Cualquier cromosoma derivado (der X)		Malo

Fuente: Mancini, Scappaticci, Cimino, (2005)¹⁶

Tabla 4. Descripción molecular de la leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B (LLA-B)

Translocación	Frecuencia	Genes asociados	Características
t(1:19)(q23;p13)	5 a 6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;q11)	3 a 5 %	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Hiperleucocitosis, mal pronóstico
t(4:11)(q21;q23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis, mal pronóstico
t(12:21)(p13;q22)	25% de las LLA B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la Asparaginasa

Fuente: Moorman, Ensor, Richa, (2010)¹⁹

Hasta el momento se han identificado cuatro translocaciones, que son las más comunes en la LLA: t(12;21) ETV6/RUNX1, t(4;11) MLL/AF4, t (1;19) E2A/PBX1 y t(9;22) BCR/ABL.²³

En la actualidad la LLA puede ser curada entre el 80-85% de los casos a través de estrategias terapéuticas basadas en la estratificación de grupos de riesgo. Es bien conocido, que ciertos factores clínicos y biológicos son altamente predictivos en el pronóstico y evolución de las LLA. Los más importantes y universalmente aceptados son la edad, la cuenta leucocitaria inicial, el inmunofenotipo, las anormalidades cromosómicas y la respuesta a la terapia de inducción a través de la cuantificación de la EMR. En las últimas

décadas, estos factores pronósticos se han usado para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo y adaptar la terapia en base a ello, de tal manera que los pacientes con alto riesgo de recaída reciben una terapia más intensiva y los de bajo riesgo una terapia menos agresiva, minimizando así los efectos tóxicos del tratamiento a mediano y largo plazo.²⁴

Históricamente el St. Jude Children's Research Hospital en la década de los 60, instauró cuatro fases para la terapia que todavía están vigente: inducción de la remisión, terapia profiláctica al SNC con radiación cráneo espinal (hoy día limitada a algunos pacientes), intensificación post inducción y terapia de mantenimiento prolongada. Con estas modificaciones las curvas de supervivencia libre de eventos (SLE) mejoraron dramáticamente y pudo lograrse un mayor número de pacientes curados.²⁵

La relación entre las características biológicas de las células leucémicas y la respuesta a la terapia es la influencia crucial de factores como la farmacogenética y la farmacodinamia. La tasa del metabolismo y la depuración sistémica de los agentes anti leucémicos y la absorción de los quimioterápicos administrados por vía oral varían ampliamente para cada paciente. Los polimorfismos genéticos de algunas enzimas involucradas en el metabolismo de las drogas, pueden asociarse con la respuesta al tratamiento^{24, 25}

El estudio de la EMR en la LLA, como marcador biológico de la respuesta al tratamiento, ha venido adquiriendo mayor importancia e interés en los últimos tiempos ya que permite predecir la evolución del paciente y mejorar la estratificación en diferentes grupos de riesgo, así como la comprensión de la historia biológica de la enfermedad.²⁴

La respuesta temprana a la terapia de inducción está fuertemente asociada a un curso favorable y por el contrario una EMR positiva al final de la inducción se asocia a mayor riesgo de recaída.²⁵

Se definen 3 tipos de riesgo de acuerdo a estos parámetros; riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo.^{24, 25}

Factores de riesgo:

- Edad: Los mejores resultados corresponden a niños entre 1 a 10 años seguidos de adolescentes y adultos jóvenes (AYA), mientras que los lactantes y adultos >30-35 años de edad tienen peor pronóstico.⁹
- Recuento de Leucocitos: El valor pronóstico es claro cuando se comparan recuentos

extremos: 100.000/mm³. Sin embargo en la definición de riesgo existen diferencias en el punto de corte que define pronóstico: en P 30.000/mm³ para línea B y >100.000/mm³ en línea T cortical.⁹

- Fenotipo inmunológico: las LLA de precursor B, especialmente “B común”, están asociadas a un mejor pronóstico y las de línea T a un pronóstico adverso, con excepción de la LLA T cortical no hiperleucocitarias.⁹
- Citogenético/molecular: determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen impacto y definen grupos de riesgo. Importante: la alteración citogenética t(12;21)(p13;q32) es críptica y no se observa en un estudio citogenético por bandeo G, debe solicitarse específicamente por FISH o PCR: t(12;21)(p13;q32) /ETV6-RUNX1(TEL-AML1).⁹
- Respuesta a la inducción: un marcado y rápido descenso de blastos en SP (d+8) y/o MO (d+15) y RC al final de inducción definen riesgo.⁹
- ERM: Es un factor de riesgo relevante. El método habitual es la CFM y biología molecular si tuviera un marcador genético. A la fecha, en nuestro país, el método cuantitativo en tiempo real (RQ-PCR) se realiza para p210-p190, IgH y TCR. En P se realiza al día 15 de inducción por CFM y su resultado modifica conducta. En adultos, la mayoría de los grupos coinciden en realizarla en pos-inducción (semana 4-5) y luego de la consolidación (semana 11-16); la evaluación posterior queda sujeta a definición del protocolo terapéutico. ERM negativa con sensibilidad 0,01% (10-4). Significa que no se detectan células patológicas cada 10.000 normales en una reconstitución hematopoyética normal. ERM positiva (0,02%). Significa que se detectan 2 células patológicas cada 10.000 normales en una reconstitución hematopoyética normal, siendo mandatorio la detección de por lo menos 60 células patológicas (entidad), es decir se necesitan 300.000 células normales.⁹

Existen grupos de riesgo para los protocolos recomendados por el Consenso Venezolano para leucemias agudas en niños y adolescentes; como son: Protocolo del grupo cooperativo Nacional 2005 (GNC-2005) derivado del protocolo 2005 del Dana Farber Cancer Institute (DFCI) y el protocolo Italo- Venezolano 2011 (PIV-2011), que toman en cuenta parámetros como la edad, la cuenta leucocitaria, el inmunofenotipo, la existencia de infiltración al sistema nervioso central, alteraciones citogenéticas y moleculares.^{20,24,25}

Clasificación de los grupos de riesgo²⁰

Riesgo Estándar:

Debe reunir todos los siguientes criterios:

- Edad: >365 días – 9.99 años
- Contaje de leucocitos <50.000xmm³
- Inmunofenotipo: pre-B
- No leucemia del SNC definida por: no blastos en líquido cefalorraquídeo por citospin (SNC-1) o menos de 5 células por campo en líquido cefalorraquídeo y sin blastos por citospin el día 1, 18 y 32 de la inducción. Si el líquido cefalorraquídeo es negativo el día 1 pero positivo el día 18 o 32, debe reclasificarse a Alto riesgo
- Ausencia de parálisis de nervios craneales
- Ausencia de anomalías cromosómicas: t(9;22), hipodiploidias (<45 cromosomas) y alteración del gen MLL. Si estos datos no son disponibles pueden seguir tratamiento como riesgo estándar si se cumple el resto de los criterios
- EMR: se busca que la misma sea <0,01% (negativa), si es mayor a 0,01% deber ser reclasificado a muy alto riesgo

Alto Riesgo:

Cualquiera de los siguientes parámetros

- Mayor de 10 años
- Contaje de leucocitos: >50.000xmm³
- Inmunofenotipo T
- Leucemia del sistema nervioso central definida por:
 - SNC-2: menos de 5 células/campo en líquido cefalorraquídeo y con blastos por citospin
 - SNC-3: 5 o más células en líquido cefalorraquídeo y blastos por citospin
 - Afectación de algún par craneal
- EMR: pacientes con LLA linaje B y EMR <0,01% se continúa con el esquema alto riesgo. Pacientes con LLA B y EMR >0,01% se reclasifica a muy alto riesgo. Pacientes en los que o se disponga este datos continua tratándose como alto riesgo.

Pacientes con LLA linaje T la EMR no será usada para cambiar de riesgo.

Muy Alto Riesgo

Cualquiera de los siguientes criterios:

- Anormalidades cromosómicas: presencia de translocación del gen MLL como por ejemplo la t(4;11) detectada por cariotipo, FISH o PCR; presencia de hipodiploidías (<45 cromosomas) por cariotipo o FISH.
- EMR: pacientes con LLA linaje B previamente clasificados como riesgo estándar y alto riesgo que no alcanzaron la remisión completa por EMR >0,01%.
- Pacientes con t(9;22) y que no dispongan de donante HLA compatible.

Tratamiento médico

La mayoría de los esquemas terapéuticos utilizados en población Adulta están basados en los protocolos Berlin-Frankfurt-MunsterGroup (BFM) y en nuestro país están representados por los protocolos donde se incluye como opción en pacientes entre (>30-35 años), al esquema HiperCVAD-ADMTX/ARAC diseñado por el M.D. Anderson Cancer Center (MDACC), como también el uso del protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional, donde el diseño original proviene del grupo Dana-Farber²⁰

El manejo óptimo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado de soporte, incluidos el tratamiento inmediato o la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como administración de derivados de productos sanguíneos. Otro punto importante para el cuidado de estos pacientes es el uso de catéteres, disminución de la náusea y el vómito, control del dolor y soporte psicológico para el paciente y su familia. A menudo hay complicaciones metabólicas como hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria que se encuentran al momento del diagnóstico e incluso antes de iniciarse la quimioterapia, sobre todo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B o T.²⁰

Se ha administrado tratamiento de pre inducción con dosis baja de glucocorticoides, vincristina y ciclofosfamida en casos de LLA-B, lo que redujo la cuenta leucocitaria. Otro punto importante a tratar en la leucemia es la aparición de infecciones asociadas a cuadros febriles, sobre todo cuando hay neutropenia, por lo que deben manejarse con antibióticos de

amplio espectro hasta eliminar el foco infeccioso. Por otra parte, el tratamiento que induce la remisión aumenta la susceptibilidad a la infección, lo que exacerba la mielosupresión. Más del 50% de los pacientes en esta fase del tratamiento manifiesta procesos infecciosos, por lo que deberá tenerse especial precaución durante dicho periodo para prevenirlos y disminuir su riesgo mediante aislamiento inverso, filtración del aire, eliminación del contacto con personas infectadas o alimentos potencialmente infecciosos y el uso de antisépticos orales. El uso del factor estimulante de colonias ayuda al paciente a recuperarse de la neutropenia, así como a reducir las complicaciones de la quimioterapia; sin embargo, no modifica la supervivencia de los pacientes. En algunos centros administran tratamiento profiláctico de pneumocystiscarinii con trimetoprim/ sulfametoxazol tres veces por semana. El soporte hematológico debe ser intensivo, ya que la aparición de hemorragias es frecuente y la mayor parte aparece en la piel y las mucosas, aunque también pueden manifestarse en el sistema nervioso central, pulmones y tracto gastrointestinal, y poner en riesgo la vida. También puede haber coagulopatía intravascular diseminada o insuficiencia hepática. En caso de hemorragia deberán transfundirse plaquetas cuando las concentraciones plaquetarias en sangre sean menores de 20,000/dL. La transfusión de paquetes globulares deberá iniciarse si hay anemia.^{20,24,26}

El uso de protocolos multidrogas para LLA, desde la década de los 60, ha sido responsable del incremento en las tasas de supervivencia. El reconocimiento de recaídas tempranas en SNC introduce la quimioterapia intratecal (QT-IT) profiláctica y la radioterapia cráneo-espinal.^{25,27}

Actualmente la columna vertebral de la mayoría de los grupos de trabajo y protocolos, tanto europeos como americanos, se basa en la asociación de vincristina, prednisona, L-asparginasa, doxorubicina (VPLD) para la fase de inducción y altas dosis de metrotexate (MTX) en infusión endovenosa entre 8 y 24 horas en la intensificación mientras que también se incorporan los análogos de las purinas (6-Mercaptopurina, 6-MP) y subsecuentes pulsos de vincristina junto MTX y 6-MP durante el mantenimiento y la cuantificación de la EMR al final de la inducción.²⁷

Sin embargo en los casos de recaídas, refractariedad, recaídas postrasplante de medula ósea y presencia de alteraciones moleculares de mal pronóstico se han incorporado nuevas drogas (con buenos resultados) a los protocolos convencionales. Entre estas se

encuentran análogos de nucleósidos de nueva generación como la clorfarabina y nelarabina, inhibidores de ribonucleótido reductasa y del complejo del proteosoma; fármacos basados en el concepto de terapia target bien sea para transcriptos específicos como la proteína de fusión BCR/ABL por los diferentes inhibidores de tirosinkinasa (ITKs), o antígeno específico con los anticuerpos monoclonales, por ejemplo el anti CD22+ epratuzumab.

Por lo pronto, tal y como se ha descrito y definido hasta ahora, la terapia por grupo de riesgo, la respuesta a la prefase esteroidea y el estudio de la EMR al final de la inducción basada en VPLD es la mejor conducta a seguir.²⁵

Mantenimiento: el objetivo de la terapia de mantenimiento también llamada de continuación es erradicar las células leucémicas residuales para disminuir el riesgo de recaída.

Los medicamentos más utilizados con este fin son aquellos que intervienen en la síntesis de ADN como la 6-MP y el MTX.^{27,28}

Enfermedad neuromeningea: la infiltración del SNC ocurre en una proporción variable de pacientes con LLA. La hiperleucocitosis (recuento leucocitario $>100 \times 10^9/L$), la LLA de linaje T y la LLA B madura, así como la presencia de t(9;22) y t(4;11) se han asociado con mayor riesgo de enfermedad neuromeningea.²⁷

Definiciones:

Remisión completa (RC): MO normocelular con $<5\%$ de blastos y sangre periférica con neutrófilos $>1 \times 10^9/L$, plaquetas $>100 \times 10^9/L$ no transfundidas. Líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo. Ninguna evidencia de enfermedad extramedular en el día 32²⁰

Remisión del LCR: presencia de <5 /campo GB en LCR después de 2 PL consecutivas y sin blastos en citología de LCR.²⁰

Recaída: reaparición de la enfermedad después de haber alcanzado la RC.²⁰

Recaída Medular: reaparición de blastos $>25\%$ en MO después de alcanzar RC.²⁰

Recaída en SNC: presencia de leucocitos $> 5/mm^3$ y de blastos en citología de LCR con estudios de LCR previo en remisión completa o existencia de enfermedad en tejido cerebral luego de obtener RC.²⁰

Recaída testicular: presencia de infiltrado linfoblástico en biopsia testicular. El diagnóstico puede ser solo por clínica si hay recidiva testicular evidente coincidiendo con recidiva medular.²⁰

Recaída en otros órganos: siempre requiere demostración histológica.²⁰

Recaída combinada: afectación simultánea del SNC y/o testicular y /o otros.²⁰

Recaída medular combinada: más del 5% de linfoblastos en MO con previa RC y afectación simultánea del SNC y/o testicular y/o de otros órganos.²⁰

Recaída muy precoz: recaída en cualquier área con <18 meses del diagnóstico.²⁰

Recaída precoz: recaída en cualquier área >18 meses del diagnóstico y a < de 6 meses de haber finalizado la quimioterapia de primera línea (<30 meses de diagnóstico)²⁰

Recaída tardía: recaída en cualquier área > de 6 meses de haber finalizado la quimioterapia de primera línea (>30 meses del diagnóstico).²⁰

Fallo de inducción o LLA refractaria: persistencia de blastos en sangre periférica, MO o cualquier órgano extramedular después de finalizar la inducción de remisión.²⁰

Sobrevida libre de enfermedad: es el tiempo en que el paciente posterior a terminar el tratamiento no presenta signos ni síntomas de la enfermedad.²⁰

Sobrevida libre de eventos: intervalo de tiempo entre el diagnóstico hasta el fracaso terapéutico, recaída, muerte por cualquier causa o último control.²⁰

Sobrevida global: es el tiempo desde el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta su fallecimiento por cualquier causa o la fecha de su último control.²⁰

OBJETIVOS

GENERAL.

Determinar la evolución en adultos con leucemia linfoide aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en el IAHULA enero 2006 - diciembre 2017

ESPECÍFICOS.

1. Determinar el grupo de riesgo de los pacientes adultos con leucemia linfoide aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en el IAHULA 2006 - 2017.
2. Identificar oncogenes e inmunofenotipo en pacientes adultos con leucemia linfoide aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en el IAHULA 2006 - 2017
3. Observa sobrevida durante la fase de tratamiento en pacientes adultos con leucemia linfoide aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en el IAHULA 2006 - 2017
4. Determinar la mortalidad en pacientes adultos con leucemia linfoide aguda con tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en el IAHULA 2006 - 2017

MÉTODOS

Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo de los pacientes adultos registrados en el Servicios de Hematología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, desde el 01 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2017.

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda registrado en el IAHULA, para determinar el momento del diagnóstico, así como registrar resultados clínicos, paraclínicos y evolución intrahospitalaria que nos permita determinar la eficacia del protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional.

Población y muestra

Se incluyeron a todos los casos de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, que recibieron protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes desde de Enero 2006 a Diciembre de 2017.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos del IAHULA, con diagnóstico de Novo de Leucemia Linfoide Aguda tratados con Protocolo 2005, periodo 2006 – 2017
- Edad >16 y <45 años

Criterios de exclusión:

- Pacientes adultos del IAHULA, con diagnóstico de Leucemia Linfoide Aguda de novo tratados con otro protocolo no PN2005
- Edad < 16 y > 45 años

PROCEDIMIENTO

Con la finalidad de suscitar la investigación en la perspectiva documental, se efectuaron los siguientes pasos sugerido por (Balestrini 2008)⁴⁴:

- a) Búsqueda de los antecedentes de la investigación para la identificación y selección de la documentación adecuada al tema de investigación y la revisión documental.
- b) Exploración de fuentes bibliográficas impresas y electrónicas.
- c) Selección y recopilación de las fuentes útiles para la investigación
- d) Diagnóstico de la frecuencia por género y edad de los pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en arqueos de fuentes documentales.
- e) Procesamiento de la información, por medio de las técnicas descritas en los métodos y técnicas de recolección de datos.
- f) Elaboración del marco teórico referencial.

Una vez que fue aprobada la autorización del departamento de Historias Médicas se procedió a realizar las siguientes actividades:

- a) Transcribir la información obtenida en una matriz de doble entrada.
- b) Se aplicó la estadística descriptiva a través del cálculo de frecuencias absolutas y relativas a fin de registrar las características de los pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional.
- c) Esta información se presentó en cuadros y gráficos por dimensiones y categorías
- d) Finalmente los resultados se confrontaron con los antecedentes, para luego dar las conclusiones del estudio y que sirvieron de base para elaborar las reflexiones y luego las recomendaciones en función de lo obtenido en el diagnóstico y en conformidad con cada uno de los objetivos planteados.

SISTEMA DE VARIABLES

Variable dependiente

Evolución en pacientes adultos con leucemia linfocítica tratados con protocolo pediátrico 2005 del grupo cooperativo nacional.

Otras:

Recaída de la enfermedad.

Refractariedad a tratamiento.

Abandono de la terapéutica.

Incumplimiento del tratamiento.

Etapas del tratamiento.

Variables demográficas

Edad

Género

Procedencia o domicilio

www.bdigital.ula.ve

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se presentan bajo la forma de tablas y gráficos

Una vez recolectados los datos, éstos se procesaron a través de un paquete estadístico y se procedió a realizar las siguientes actividades:

1. La tabulación de los datos se realizó en forma manual y mediante la ayuda del programa estadístico SPSS “Statistical Package for the Social Sciences”, determinando las frecuencias simples y absolutas para cada información.
2. Los datos se organizaron en cuadros de distribución de frecuencias absolutas.
3. El análisis e interpretación de los datos se realizó considerando los promedios obtenidos.
4. Finalmente se procedió a la elaboración de las conclusiones y recomendaciones en función de lo obtenido en el diagnóstico y en conformidad con cada uno de los objetivos planteados.

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

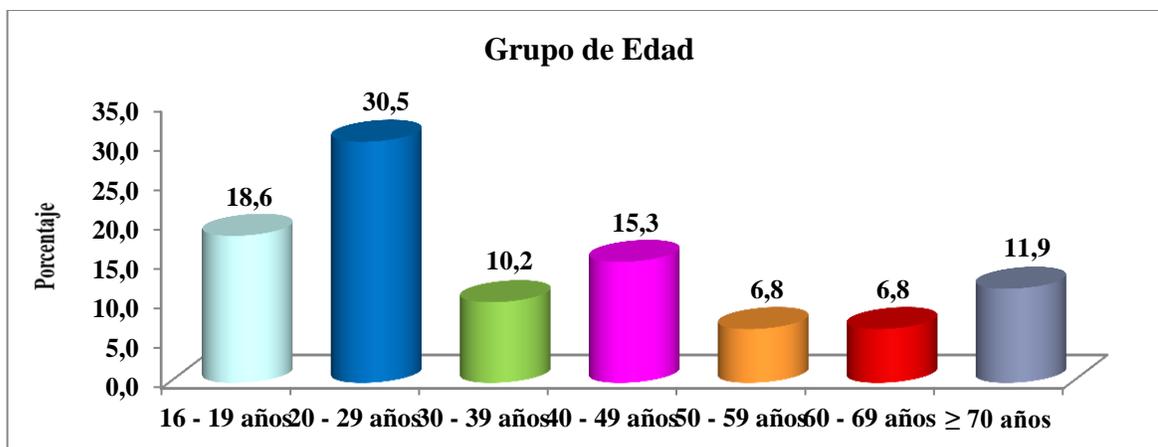
Una vez revisados los expedientes clínicos, la información obtenida a partir del formato de recolección la misma fue categorizada y tabulada presentándose en tablas y/o gráficos siendo estos resultados analizados de forma descriptiva.

Tabla 5: Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.

Año	Frecuencia	%
2006	4	6,8
2007	2	3,4
2008	3	5,1
2009	1	1,7
2010	6	10,2
2011	4	6,8
2012	6	10,2
2013	4	6,8
2014	6	10,2
2015	7	11,9
2016	10	16,9
2017	6	10,2
Total	59	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018

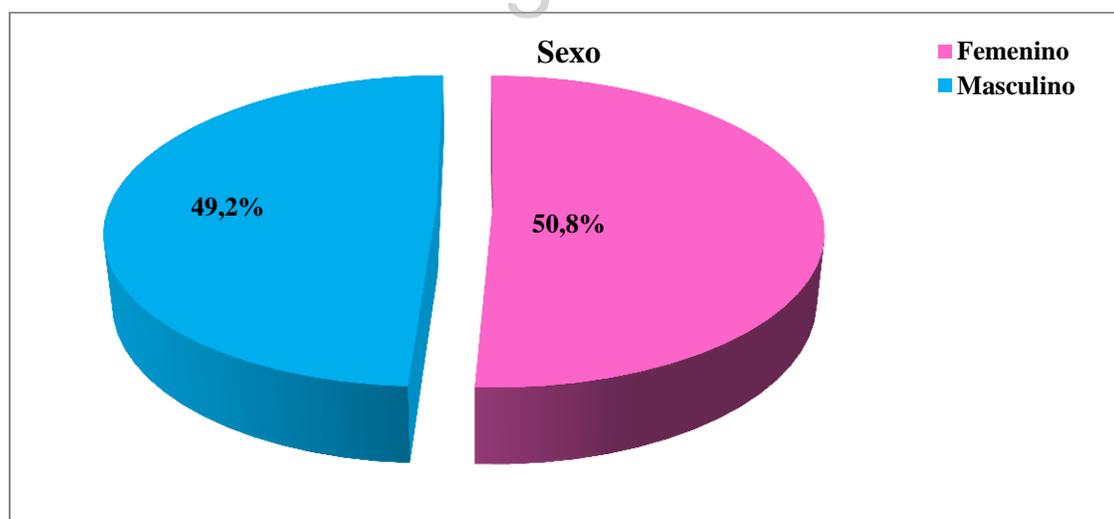
Durante el período en estudio se pudo observar que el mayor número de casos con diagnóstico de LLA se presentó en el año 2016 con el 16,9%, el 11,9% en el 2015 y el 10,2% en el 2010 y en el 2017 respectivamente, cabe destacar que llama la atención que en el año 2009 solo se encontró 1 solo paciente con este diagnóstico, esto pudo ser debido a que no se acceso al total de casos registrados durante este periodo.



Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018

Gráfico 1: Grupo de Edad Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.

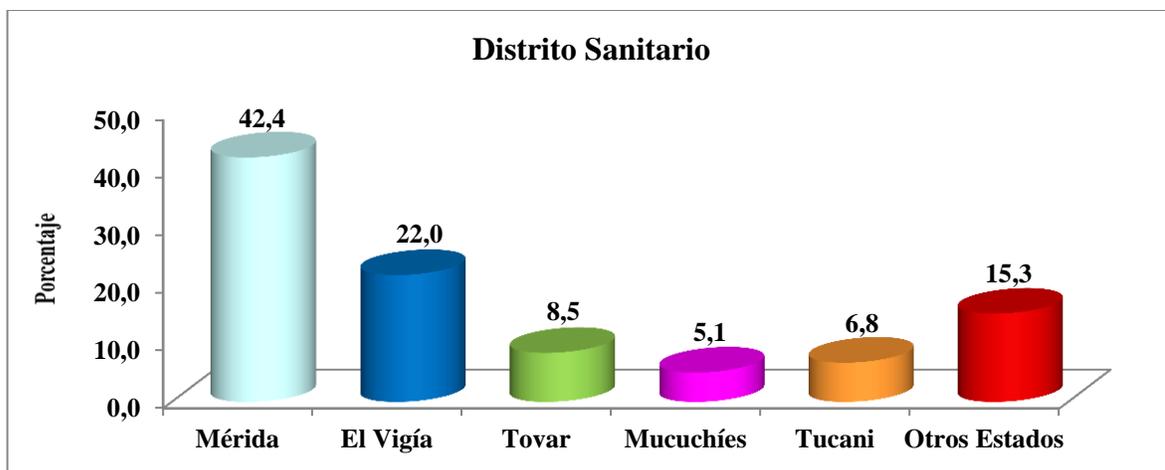
Del total de pacientes con LLA en el periodo de estudio el 30,5% de ellos estuvo entre los 20 – 29 años, el 18,6% entre los 16 -19 años, 15,3% entre los 40 – 49 años y los mayores de 70 años con el 11,9%, con un promedio de $37,73 \pm 19,87$ años, observándose que el 50% de los pacientes se encontraba por debajo de los 30 años, siendo la edad mínima de 16 años y la máxima de 84 años.



Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018

Gráfico 2: Sexo. Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.

En el grafico 2 se observa la distribución de acuerdo al sexo con predominio de 50,8% femeninos en comparación con 49,2% masculinos.



Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018

Gráfico 3: Procedencia por Distrito Sanitario. Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.

En relación a la Procedencia por distrito Sanitario el 42,4% de los pacientes provienen del Distrito Sanitario Mérida, el 22,0% de El Vigía, el 15,3% de Otros estados como Zulia y Táchira, siendo el porcentaje más bajo del Distrito Sanitario Mucuchíes con el 5,1%.

Tabla 6: Protocolos aplicados. Adultos con LLA en el IAHULA. 2006 - 2017.

Protocolo	Frecuencia	%
PN2005	32	54,2
Otros Protocolos	20	33,9
PN2005 > 45 años	7	11,9
Total	59	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018

Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión para la presente investigación se pudo observar que el 66,1% de los pacientes con LLA recibieron tratamiento de primera

línea con el PN2005 y el 33,9% otro protocolo, representado la muestra el 54,2% de los casos.

Tabla 7: Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

Año	Frecuencia	%
2008	3	9,4
2010	5	15,6
2011	3	9,4
2012	4	12,5
2013	4	12,5
2014	4	12,5
2015	2	6,3
2016	5	15,6
2017	2	6,3
Total	32	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.

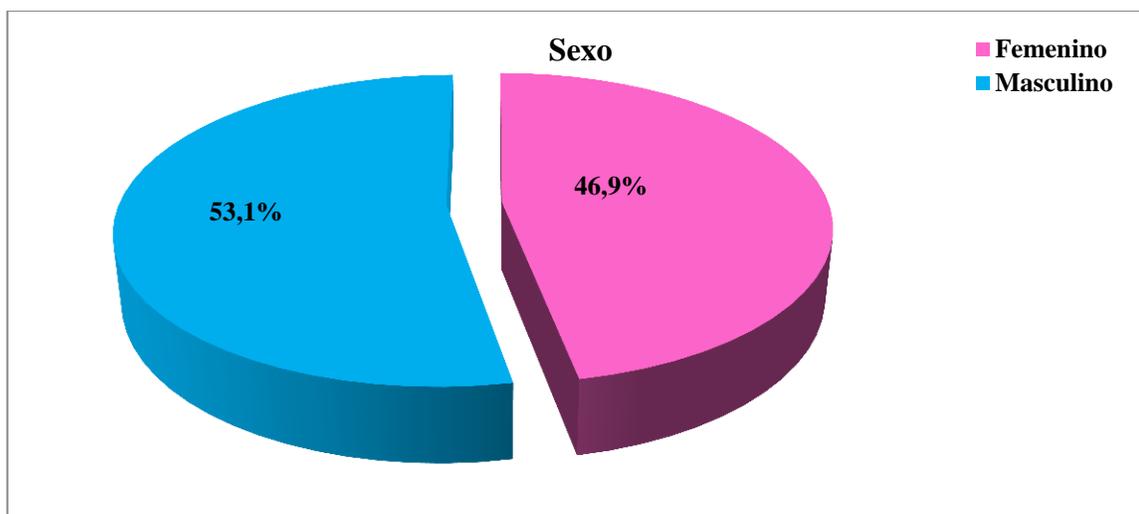
De los pacientes en estudio el 15,6% correspondió a los años 2010 y 2016, respectivamente y el 12,5% a los años 2012 al 2014, cabe destacar que no se presentaron casos en el 2006 y 2007 por no tener acceso a las historias clínicas.

Tabla 8: Grupo de Edad. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

Grupo de Edad	Frecuencia	%
16 - 20 años	14	43,8
21 - 25 años	6	18,8
26 - 30 años	6	18,8
31 - 35 años	1	3,1
36 - 40 años	1	3,1
41 - 45 años	4	12,5
Total	32	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.

En distribución por edad se pudo observar que el 43,8% de los pacientes se encontraba entre los 16 – 20 años, el 37,6% entre los 21 – 30 años el 6,2% entre los 31 - 40 años y el 12,5% entre los 40 – 45 años.



Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.

Gráfico 4. Sexo. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

En el gráfico 4, donde se evidencia la frecuencia por sexo de pacientes tratados con PN2005, el predominante fue el masculino con el 53,1% en comparación con el femenino con el 46,9%.

Tabla 9: Relación entre Clasificación FAB e Inmunofenotipo. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

Clasificación FAB	Inmunofenotipo				Total	
	Común		Pre - B		Frec.	%
	Frec.	%	Frec.	%		
L1	15	46,9	2	6,3	17	53,1
L2	13	40,6	2	6,3	15	46,9
Total	28	87,5	4	12,5	32	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.
 $p= 0,650$ No es Estadísticamente Significativo

Al relacionar la clasificación morfológica FAB con el Inmunofenotipo se pudo observar que el 46,9% de los pacientes eran L1 con inmunofenotipo común, el 40,6% eran L2 con inmunofenotipo común. Cabe destacar que el inmunofenotipo Pre B fue de 6.3% para ambas clasificaciones, no hallándose significancia estadística con $p=0,650$.

Tabla 10: Relación entre Clasificación FAB Oncogenes e Inmunofenotipo. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

Clasificación FAB	Oncogenes	Inmunofenotipo				Total		p*
		Común		Pre - B		Frec.	%	
		Frec.	%	Frec.	%			
L1	Negativo	12	70,6	2	11,8	14	82,4	0,922
	T 4:11	1	5,9	0	0,0	1	5,9	
	T 9:22	1	5,9	0	0,0	1	5,9	
	T 1:19	1	5,9	0	0,0	1	5,9	
Total		15	88,2	2	11,8	17	53,1	
L2	Negativo	12	80,0	0	0,0	12	80,0	0,002*
	Ph Positivo	0	0,0	1	6,7	1	6,7	
	T 10:11	0	0,0	1	6,7	1	6,7	
	T 12:21	1	6,7	0	0,0	1	6,7	
Total		13	86,7	2	13,3	15	46,9	

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.

* Estadísticamente Significativo

La clasificación morfológica por FAB, los oncogenes y el inmunofenotipo se pudo evidenciar que las L1 70,6% eran oncogenes negativos con inmunofenotipo común, no hallándose significancia estadística con $p=0,922$; en cuanto a la relación con la L2 el 80% eran oncogenes negativos con inmunofenotipo común, cabe destacar que el 6,7% eran inmunofenotipo Pre B con oncogenes, Ph positivo, T 10:11 y T 12:21, siendo estadísticamente significativo con $p=0,002$.

Tabla 11: Grupos de Riesgo. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

Grupo de Riesgo	Frecuencia	%
Alto	24	75,0
Muy Alto	8	25,0
Total	32	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.

En referencia al grupo de riesgo, se evidencia que el 75% de los pacientes son clasificados como alto riesgo, mientras que el 25% corresponde a muy alto riesgo.

Tabla 12: Fase de Tratamiento alcanzada. Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

Fase de Tratamiento	Frecuencia	%
Inducción	9	28,1
Consolidación	6	18,8
Mantenimiento	17	53,1
Total	32	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.

Los resultados en la tabla 12 reflejan que el 53,1% alcanzó la fase de mantenimiento del tratamiento con el PN2005, mientras que el 28,1% la inducción y el 8,8% la consolidación.

Tabla 13: Relación entre la Fase del Tratamiento y la condición. . Adultos con LLA tratados PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

Fase del Tratamiento	Condición						Total	
	Vivo		Muerto		Desconocido		Frec.	%
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Inducción	0	0,0	7	21,9	2	6,3	9	28,1
Consolidación	0	0,0	3	9,4	3	9,4	6	18,8
Mantenimiento	1	3,1	4	12,5	3	9,4	8	25,0
Remisión	7	21,9	2	6,3	0	0,0	9	28,1
Total	8	25,0	16	50,0	8	25,0	32	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.
 $p=0,002$ Es Estadísticamente Significativo.

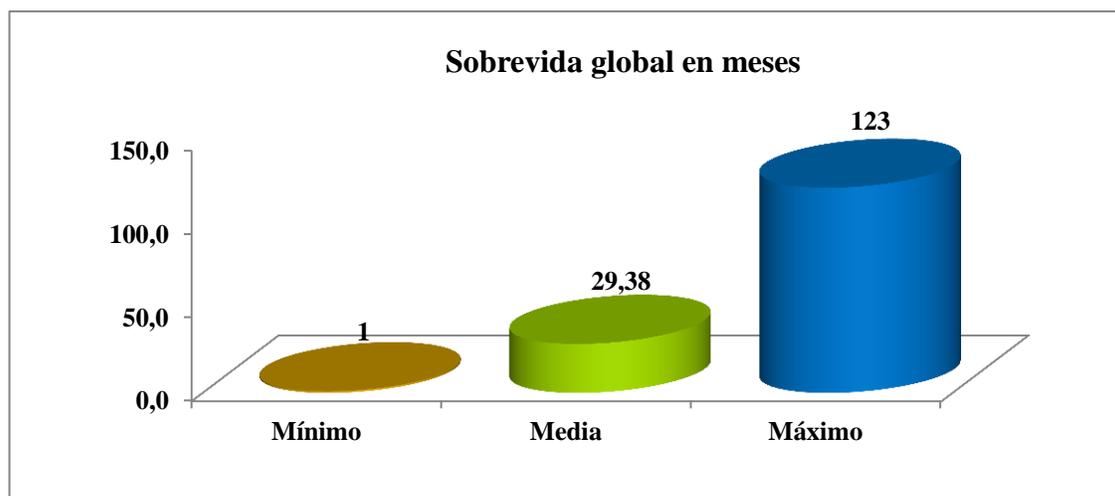
En cuanto a la relación de la fase del tratamiento y la condición actual del paciente en la tabla 13 se pudo observar que el 21,9% se encuentran en remisión y están vivos, el 21,9% alcanzó la fase de inducción y falleció cabe descartar que se desconoce la condición actual del paciente en un 25,0%, hallándose significancia estadística con $p=0,002$.

Tabla 14: Relación entre la Fase del Tratamiento y el Tipo de Recaída. Adultos con LLA. Tratamiento PN2005 IAHULA. Enero 2006 - diciembre 2017.

Fase del Tratamiento	Recaída						Total	
	Medular		SNC		Sistémica		Frec.	%
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Inducción	1	20,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0
Consolidación	0	0,0	2	40,0	1	20,0	3	60,0
Mantenimiento	1	20,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0
Total	2	40,0	2	40,0	1	20,0	5	100,0

Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud. Rojas 2018.
 $p=0,287$ No es Estadísticamente Significativo

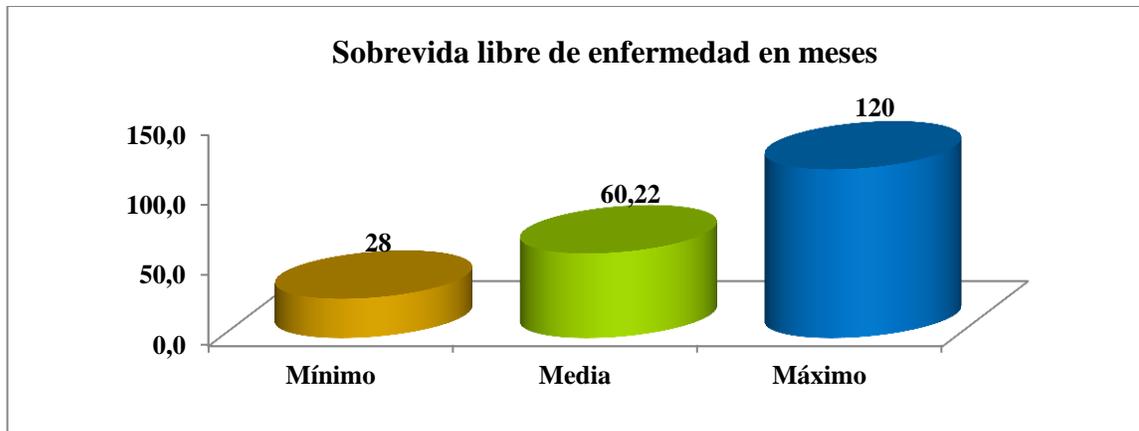
Los resultados de la tabla 14 muestra la relación de la fase del tratamiento y la recaída, en donde se evidencio que el 20% recayó a medula ósea en fase de inducción y el 20% en el mantenimiento, el 40% a SNC en la fase de consolidación y el 20% sistémico en la fase de consolidación; cabe destacar que no se halló significancia estadística con $p=0,287$.



Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. Rojas 2018

Gráfico 5: Sobrevida Global. Adultos con LLA. Tratamiento PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

La sobrevida global se evidencia en el grafico 5. En donde tenemos que la misma se encuentra con un mínimo de 1 mes y máximo 123 meses con una media de $29,38 \pm 30,40$.



Nota: Datos de la Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. Rojas 2018

Gráfico 6: Sobrevida libre de Enfermedad. Adultos con LLA. Tratamiento PN2005. IAHULA. 2006 - 2017.

Durante el periodo en estudio se observó que la sobrevida libre de eventos encontramos que el máximo corresponde a 120 meses con un mínimo de 28 meses, con una media de $60,22 \pm 35,16$ pero que no se pudo conocer más dato de los mismos ya que no continúan el seguimiento en la consulta.

www.bdigital.ula.ve

DISCUSIÓN

La frecuencia anual de pacientes mayores de 16 años de edad, a quienes se le realizó el diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda en el IAHULA, durante el periodo enero 2006 a diciembre 2017 fue de 59 pacientes, correspondiendo esto con los datos del fondo Americano de leucemia, en donde se evidencia que la Leucemia más común en la edad adulta corresponde a Leucemia Mieloide aguda. Es importante señalar que durante el periodo 2006 al 2009 se evidencio el menor número de casos de Leucemia linfocítica aguda, esto se debe a que no se pudo tener un acceso total a la data de historias clínicas por presentar daños y pérdidas de las mismas.

En cuanto a la edad del total de pacientes con LLA en el periodo de estudio se evidencia una mayor incidencia entre los 20 – 29 años en un 30.5%, los de 16 – 19 años con el 18,6%, y los pacientes mayores de 70 años con el 11,9%. El promedio de edad de $37,73 \pm 19,87$ años. Se puede observar que el 50% de los pacientes se encontraba por debajo de los 30 años, de edad lo cual corresponde con los datos según la OMS.

El diagnóstico de LLA en el total de la población, se presentó de forma predominante en el sexo femenino con el 50,8% y con el 49,2% masculino en contraste con la población que reúne los criterios de inclusión para este trabajo en donde se evidencia el predominio del sexo masculino con el 53,1% en comparación con el femenino con el 46,9%. Esto corresponde a lo mencionado por Moorman AV y Col¹⁶, en donde se evidencia que la prevalencia de la entidad corresponde al sexo masculino. No encontrándose influencia pronostica en el sexo durante este estudio y tampoco en el estudio de Nicolas Boisel y Colb (2000).

Otro aspecto estudiado fue la procedencia de los pacientes por distrito sanitario en donde se evidencia que la mayoría de los pacientes con un 42,4% provienen del Distrito Sanitario Mérida, seguido con el 22% del Distrito Sanitario El Vigía, y el 15,3% de Otros estados del país en donde el paciente es referido a nuestro centro. Es importante señalar que en la génesis de la enfermedad un aspecto relacionado es la exposición a sustancias pesticidas y fertilizantes (Sharp L, Cotton S. Little J. 1999) ampliamente usados en áreas rurales de la localidad, relación que pudiera ampliarse en futuras investigaciones.

De los 59 pacientes diagnosticados con LLA, 39 se les aplicó el Protocolo del grupo cooperativo nacional 2005 (tomado del protocolo original Dana - Farber) como tratamiento de primera línea, y otros 20 pacientes se le indicó como terapia otro tipo de protocolo ya sea por recibir un protocolo previo o la disponibilidad de los medicamentos para el cumplimiento del mismo. Se evidencia que del total de la población solo 32 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión dados por la edad y el uso de terapia de primera línea el PN2005, el cual es sugerido como tratamiento de primera línea en pacientes menores de 18 años según la sociedad Venezolana de Hematología.

En correspondencia a los 32 pacientes que fueron objeto de estudio se pudo apreciar que en el 2008 es que inicia el registro de pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de LLA que usaron como primera línea de tratamiento el PN2005, es importante señalar que el registro para el año 2006 y 2007 no se pudo obtener un acceso completo esto por causa de archivos dañados. Se evidencia que el 43,8% de los pacientes se encontraba entre los 16 – 20 años, el 37,6% entre los 21 – 30 años el 6,2% entre los 31 - 40 años y el 12,5% entre los 40 – 45 años con un promedio de edad de $25,03 \pm 8,89$ años. Mostrando que la mayoría de pacientes se encuentran en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes (grupo AYA en edades comprendidas desde los 15 hasta los 29 años), rangos de edad muy similares a los encontrados en los estudios de Hallbook H y Colb (2006)³¹ y Manuel L y Colb (2008)³⁰.

La clasificación FAB en los pacientes con diagnósticos de LLA es necesaria para estratificar el riesgo del paciente. Se pudo apreciar que la mayoría de los pacientes correspondiendo a 17 de ellos son diagnosticados como L1 por FAB y 15 como L2, esto en contradicción con Rubnitz J 2010, en donde refiere que en el paciente adulto la mayoría corresponde a una clasificación FAB L2.

Se pudo correlacionar tanto el inmunofenotipo como los oncogenes presentes de los pacientes con diagnóstico de LLA. Donde se evidencia que la mayoría de los pacientes 14 de ellos eran LLA con clasificación FAB L1, común por Inmunofenotipo con Oncogenes Negativos. Mientras que 12 pacientes LLA con clasificación FAB L2, común por Inmunofenotipo con Oncogenes Negativos. 6 pacientes tanto L1 como L2 presentaron oncogenes positivos. Esto en contraste con Kevin V y Colb (2003), donde refiere que los pacientes adultos con LLA presentan de un 25 a 30% cromosoma Ph positivo t(9;22)(q34;11), el cual puede estar relacionado a poca confiabilidad en la técnica al

realizar el estudio, toma de muestra, viabilidad de las mismas y/o interpretación de resultados.

En referencia al punto anterior la estratificación del riesgo se realiza por una modificación en donde la edad no se toma en cuenta debido a que el PN2005 originalmente es para aplicación de pacientes menores de 18 años. Es por esto que el resto de los marcadores son tomados, se evidencia que la mayoría de los pacientes con el 75% son estratificados como alto riesgo, mientras que el 25% como muy alto riesgo correspondiente a 8 pacientes de los cuales 6 presentaban oncogenes positivos y 2 presentaron leucocitosis.

La fase del protocolo alcanzada por los pacientes durante el tratamiento es un factor importante en donde se evidencio que durante la fase de inducción 7 pacientes mueren y 2 se desconocen por abandono de la institución, en contraste se evidencia una menor mortalidad en la consolidación en donde 3 pacientes mueren durante esta fase y 3 se retiran de la institución, resultados muy similares a los estudios Hallbook H y Colb (2006)³¹, Stock W y Colb (2005)³³, en donde aun con una población mayor encuentran resultado parecidos en la fase de inducción de los protocolos aplicados.

Otro aspecto de gran relevancia es la recaída de estos pacientes con la aplicación del PN2005, en donde se evidencio que durante las diferentes fases del tratamiento 5 pacientes hicieron recaída de los cuales el 20% recayó a medula ósea en fase de inducción y el 20% en el mantenimiento, el 40% a SNC en la fase de consolidación y el 20%, sistémico en la fase de consolidación. Esto comparándose con los el estudio de W y Colb (2005)³³ donde se evidencia que el 1% de sus pacientes hicieron recaída al sistema nervioso central con el protocolo CCG, mientras que el estudio de Manuel L y Colb (2008)³⁰, en donde el protocolo pediátrico LALIN no presentó ninguna recaída en los pacientes tratados con dicho protocolo demostrando la buena aplicación y resultados de protocolos pediátricos en adultos.

En cuanto la sobrevida global de los pacientes tratados con el PN2005 se muestra con un periodo máximo de 123 meses esto en contraste con otros estudios como el de Stock W y Colb (2005)³³ en donde la sobrevida global corresponde en su mayoría con 84 meses. Durante el periodo en estudio con el PN2005 se observó una sobrevida libre de enfermedad de 120 meses, resultados que se compararan con los obtenidos por el protocolo TOTAL XI por Ruiz A y Colb. (1997)³³ en donde con la aplicación del mismo lograron 120 meses. Y

aún más alta que los obtenidos por con el protocolo LALIN por Manuel L (2008)³⁰, de 70 meses. el cual nos habla de la buena aplicación del protocolo de quimioterapia.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES

Partiendo de los objetivos propuestos para la investigación y con base al análisis de los resultados obtenidos se procedió a determinar la evolución en adultos con leucemia linfocítica aguda tratados con protocolo 2005 del grupo cooperativo nacional en el IAHULA enero 2006 - diciembre 2017; se llegó a las siguientes conclusiones:

- La edad promedio de aplicación del PN2005 es de $25,03 \pm 8,89$ años, con predominio del sexo masculino y con evidencia de una mayor población por parte del Distrito Sanitario Mérida.
- El comportamiento en cuanto al diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en mayores de 16 años en el IAHULA, sigue el patrón de registro a nivel según la OMS.
- La clasificación morfológica FAB más diagnosticada en el IAHULA es L1
- La estratificación del riesgo es un factor importante para la determinación de la terapia y la supervivencia del paciente.
- El inmunofenotipo y los oncogenes son de vital importancia realizar como marcadores predictivos en la evolución del paciente en tratamiento con el PN2005.
- La supervivencia global de los pacientes es muy buena con el PN2005 en comparación con los demás estudios por lo que su aplicación en el grupo AYA nos queda comprobada.
- La supervivencia libre de eventos es muy alta en comparación con otros estudios, es por ello que un paciente que tenga un alto riesgo y con garantía de la quimioterapia se puede obtener buenos resultados.

RECOMENDACIONES

Teniendo como base los resultados y conclusiones presentados permitieron plantear una serie de recomendaciones y sugerencias:

Elaborar un formato en nuestro servicio en donde de manera adecuada, practica, pedagógica y de fácil acceso para la identificación de los pacientes con diagnóstico de LLA.

Incluir un sistema digital en el área de Hematología que permita una manera más adecuada la identificación con la evolución del paciente que reúna los datos necesarios de para tener la información más rápido.

Crear un sistema en donde solo se cuente con los pacientes adultos con diagnóstico de LLA en tratamiento con el PN2005 en donde se evidencia la evolución de los mismos, con graficas anuales y poder identificar si el mismo tiene algún fallo, poder localizar de manera más fácil la causa.

Se recomienda el uso en primera línea del PN2005 como protocolo de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de LLA de Novo en el grupo AYA, por demostrar buena sobrevidas global y sobrevida libre de enfermedad, siempre y cuando se garantice el cumplimiento completo de los agentes quimioterapéuticos con cumplimiento estricto del tratamiento.

Ampliar futuras investigaciones el uso de otro protocolo internacionales infantiles que se pueda aplicar a los pacientes adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braga, Latorre, Curado. (2002) Childhood cancer: a comparative analysis of incidence, mortality, and survival in Goiania (Brazil) and other countries. *Cad Saude Publica*;18(1):33–44.
2. Sharp L, Cotton S, Little J. (1999) Descriptive Epidemiology. En: Little J (ed.). *Epidemiology of Childhood Cancer*. Lyon: IARC.
3. Luis Capote. (2012). MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela.
4. Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K, Ravindranath Y, Severson RK. Early Deaths in Childhood Cancer. *Med PediatrOncol*. 2000;34(5):343-7.
5. Fraquelli L, Latella A, Palladino M, Barsotti D, Onoratelli M, Lamberti M, et al. Morbi-mortalidad relacionada con infecciones durante la fase de inducción en pacientes con leucemia linfoblástica aguda recaída. 2007;14:101-107.
6. Kathy Pritchard-Jones, Hugh and Catherine Stevenson, Declining Childhood and Adolescent Cancer Mortality May 22, 2014 journal *Cancer*, London, pag 2497-506
7. Zeinab Fazeli¹, Mohamad Amin Pourhoseingholi Leukemia Cancer Mortality Trend in Iran, From 1995 to 2004 *Iran J Cancer Prev* 2013;3:170-73.
8. María Felice,¹ Verónica Díaz,¹ Vanina Livio *Rev Argent Salud Pública*, 2013; 4(14):23-31.
9. Ferman S, Santos MO, Ferreira JM, Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979 –2008. *Clinics*. 2013;68(2):219-224.
10. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. En: Pizzo A, Poplack D, eds. *Capitulo 19*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2011 p518-659.
11. Haferlach T, Kern W, Schintterger. Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev OncolHematol* 2005; 56:223-234.
12. Bain BJ. Acuteleukemia. *Leukemia diagnosis*, 2nd ed. London: Gower Medical Publishing; 1990.
13. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G. A comprehensive genetics classification of adult (ALL): analysis of the GIMENA0496 protocol. *Blood* 2005; 105: 3434-41.
14. Ortuño FJ, Orfao A. Aplicación de la citometria de flujo al diagnóstico y seguimiento

inmunofenotípico de las leucemias agudas. MedClin 2002; 118: 423-36.

15. Hernandez J, Gutierrez N, Burgos R. Genética molecular de la leucemia aguda. Hematológica/edición española 2007;92:133-37.

16. Moorman AV, Ensor H, Richards S. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK medical research council ALL97/99 randomised trial. Lancet oncology 2010; 11:429-38.

17. Paez Alicia, Navarro Ciramar y col. Protocolo Grupo Cooperativo Nacional 2005. Caracas- Venezuela. Disponible en www.svh-web.org.ve.

18. Testi Anna Maria, Pachano Susana y Colaboradores. Protocolo Italo-Venezolano para Leucemia linfoblástica aguda en niños 2011 (PIV-2011). Caracas- Venezuela.

19. Sans-Sabrafe J, BessesRaebel C. Hematología clínica. Cuarta edición. Editorial Harcourt.2001. Barcelona. España.

20. Jaffe E, Harris N, Stein H. acute myeloid leukaemia. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World health organization classification of tumours, 2nd ed. Lyon: nternational agency for research on cáncer (IARC) press; 2001.

21. .-Pui C-H, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology (Am SocHematolEducProgram). 2004; 118-145

22. Rubnitz J, Gibson B, Smith F. acute Myeloid Leukemia. HematolOncolClin North Am 2010;24:35-63.

23. Creutzig U, Gibson B. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012: 120:3187-205.

24. Rubnitz J, Razzouk B, Pounds S. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. Cáncer 2007; 109:157-63.

25. Canales, F.,Alvarado,E.,Pineda,E. (2009). Metodología de la investigación: Manual para el desarrollo de personal de salud. Distrito Federal, México: LIMUSA

26. Balestrini, M (2008). *Procedimientos técnicos de la investigación documental*. Caracas. BL Consultores

27. Manuel Antonio López - Hernández y Colb (2008). Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de

adultos.

28. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, Soderhall S, Heyman M; Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group; Swedish Childhood Leukemia Group. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006;107:1551-61.

29. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LLAA-94 trials. *J Clin Oncol*. 2003;21:774-80.

30. Stock W, Satjter H, Dodge R, Bloomfield CD, Larson RA, Nachman J. Outcome of adolescents and young adults with ALL: a comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens [abstract]. *Blood*. 2000;96:467.

31. Ruiz-Argüelles G, Apreza-Molina MG. Resultados del tratamiento de leucemias agudas en adolescentes. *Rev Invest Clin* 1997;49:

www.bdigital.ula.ve

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

[ANEXO A]
CARTA DIRIGIDA AL DEPARTAMENTO DE HISTORIAS CLÍNICAS DEL
IAHULA

Mérida 26 de febrero de 2018

Licda(o).

Coordinadora del Departamento Historias Médicas del IAHULA

Mérida.-

Por medio de la presente me dirijo a ustedes, a fin de solicitar el permiso de acceder a las historias médicas del Servicio de hematología en el periodo comprendido desde el 01 de Enero de 2006 al 31 de Diciembre de 2017 con el propósito de apoyar Trabajo Especial de Grado, como credencial de mérito para la obtención del grado de Hematólogo que lleva por título: **APLICACION DEL PROTOCOLO 2005 DEL GRUPO COOPERATIVO NACIONAL EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS EN EL IAHULA ENERO 2006 - DICIEMBRE 2017.**

Agradezco su colaboración y valioso aporte en aras de la ciencia médica no está demás decir que la información recabada será manejada en completa confidencialidad.

Sin más a que hacer referencia se suscribe de ustedes.

Med. Javier E. Rojas Vásquez

Residente de Tercer Año Postgrado de Hematología
Facultad de Medicina Universidad de Los Andes- Mérida
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

[ANEXO B]

FICHA DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO 2005 DEL GRUPO COOPERATIVO NACIONAL EN EL IAHULA ENERO 2006 - DICIEMBRE 2017

Fecha de ingreso			N° Historia	
Día	Mes	Año		
Nombres y Apellidos:				
M	F	Edad	CI V.-	Ocupación:
Dirección:			Procedencia:	
			Rural	Urbana
Clasificación FAB			Inmunofenotipo	
Oncogenes			Riesgo	
Fecha del diagnostico			Fecha de inicio de tratamiento	
Fase del protocolo:				
Inducción		Consolidación		Mantenimiento
Recaída:				
Recaída precoz		Recaída tardía		Recaída al SNC
si no		si no		si no
Recaída combinada		Recaída a otros órganos		Progresión de enfermedad
Sí No		Sí No		Sí No
Abandono del tratamiento		si		no
Muerte Temprana			Muerte en Recaída	
Si no Si no				
Refractariedad al tratamiento		si		no
Sobrevida Global:				
Fecha de la Muerte:				