

RESULTADOS DE LA INDUCCIÓN EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO “OVIDIO ALIAGA URÍA”, PERIODO 2013-2015: SERIE DE CASOS

INDUCTION OUTCOMES IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN THE HOSPITAL DEL NIÑO "OVIDIO ALIAGA URÍA", PERIOD 2013-2015: CASE SERIES

Nina G. Nelson M. ¹, Sardinias C. Susan²

¹Especialista en Hematología – Hemoterapia

²Oncóloga Pediatra, Hospital del Niño “Ovidio Aliaga Uria”

Lugar donde se realizó el estudio: Servicio de Oncología del Hospital del Niño “Ovidio Aliaga Uria”

Autor para correspondencia: Dr. Nelson Miguel Nina García, nelson_ninag @outlook.com, Teléfono 72472559

RECIBIDO: 02/05/2017

ACEPTADO: 13/07/2018

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más común en pediatría. Hasta la fecha no se estudiaron los aspectos clínicos y resultados del tratamiento de este trastorno en Bolivia.

OBJETIVO: Describir los resultados de la inducción a la remisión en un grupo de niños con leucemia linfoblástica aguda.

MÉTODOS: Estudio descriptivo de una serie de casos tratados en el Hospital del Niño “Ovidio Aliaga Uria”, durante el periodo 2013-2015.

RESULTADOS: Se incluyeron en el análisis 25 casos, con una edad promedio de 5,8 años, el 60% correspondía al sexo femenino. Las manifestaciones clínicas frecuentes al diagnóstico fueron la palidez, fiebre y la anorexia con 68%, 64% y 60% respectivamente. El 100% de los casos correspondía al fenotipo B, con un 96% para subtipo B común.

Al finalizar la inducción con el protocolo institucional (Total Therapy XV modificado) el 92% alcanzó remisión completa, la mortalidad durante la inducción fue del 4%. La complicación más frecuente durante la inducción fue la toxicidad hematológica, seguida de la morbilidad infecciosa. El 92% requirió apoyo transfusional durante el tratamiento. La SG y la SLE estimada a los 2 años fue del 95% y 56% respectivamente.

CONCLUSIÓN: La respuesta terapéutica a la inducción a la remisión con el protocolo institucional es comparable a estudios previos. La SLE es menor a datos reportados previamente, siendo el abandono de tratamiento un factor clave asociado a este hallazgo.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda, tratamiento, Bolivia, país en vías de desarrollo

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute lymphoblastic leukemia is the most common neoplasm in pediatrics. To date, the clinical aspects and results of the treatment of this disorder in Bolivia have not been studied.

OBJECTIVE: To describe the results of induction to remission in a group of children with acute lymphoblastic leukemia.

METHODS: Descriptive, cross-sectional and analytical study of a case series treated at Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uría" during the period 2013-2015.

RESULTS: Twenty-five cases, with an average age of 5.8 years, were included in the analysis, 60% of which were female. The common clinical manifestations at the diagnosis were pallor, fever and anorexia with 68%, 64% and 60% respectively. 100% of the cases corresponded to phenotype B, with 96% for common B subtype.

At the end of the induction with the institutional protocol (Total Therapy XV modified), 92% achieved complete remission, the mortality during induction was 4%. The most frequent complication during induction was haematological toxicity, followed by infectious morbidity. 92% required transfusion support during treatment. The OS and EFS estimated at 2 years was 95% and 56%, respectively.

CONCLUSION: Therapeutic response to induction of remission with the institutional protocol is comparable to previous studies. SLE is lower than previously reported data, with treatment abandonment being a key factor associated with this finding.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia, treatment, Bolivia, developing country

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común en pediatría, representa alrededor del 30% de todas las neoplasias en menores de 15 años y es la causa más frecuente de mortalidad por cáncer antes de los 20 años de edad ^{1,2}. En países desarrollados tiene una incidencia de 30 casos por millón de personas menores de 20 años con un pico de incidencia entre los 3 a 5 años de edad, sin embargo, la incidencia varía significativamente en diferentes poblaciones¹.

Las manifestaciones clínicas de la LLA son variables, los síntomas y signos de la enfermedad se correlacionan con la carga de células leucémicas y el grado de sustitución de la médula ósea (MO) ³. El diagnóstico se basa en la morfología celular de la MO, estudios citoquímicos, inmunofenotipo, además de estudios genéticos y moleculares. Estos estudios permiten clasificar a la LLA según subtipos morfológicos y según la línea celular sea esta de células B o T.

El tratamiento de la LLA consiste en quimioterapia combinada cuya intensidad varía en función al riesgo, de forma general el tratamiento consta de las siguientes fases: inducción a la remisión, consolidación o intensificación y mantenimiento.

La fase de inducción tiene una duración de 4 a 6 semanas y el objetivo es inducir la remisión completa (RC), esta fase es considerada crucial, debido a que de esta dependen los resultados posteriores ⁴.

En los últimos años se han logrado mejorías significativas en la eficacia de los regímenes de quimioterapia, estos avances lograron mejorar la sobrevida desde un 10% en 1960 a 90% en la actualidad ¹. El éxito del tratamiento de la LLA es evidente en los países desarrollados, sin embargo, en regiones menos favorecidas, las tasas de curación no exceden el 35% ⁵, algunos factores relacionados con la menor sobrevida son el diagnóstico tardío, diferencias biológicas en la población, tasas elevadas de recaídas, abandono de tratamiento y toxicidad por quimioterapia ⁶.

En varios países de la región se carece de datos acerca de las características clínicas y resultados terapéuticos, principalmente debido a la falta de registros de cáncer en la población ⁷. En Bolivia la LLA representa el 60% de todas las neoplasias infantiles ⁸ y el 79% de las leucemias en niños con variaciones según cada región ⁹.

A la fecha en el país no contamos con estudios que evalúen los resultados del tratamiento en

niños con LLA. El presente estudio evalúa los resultados de la fase de inducción a la remisión, enfocando los aspectos clínicos y la respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio y Participantes. Se realizó un estudio descriptivo serie de casos de pacientes con LLA en el Servicio de Oncología del Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uría", durante el periodo de enero de 2013 a enero de 2015. Los casos fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con edad comprendida entre los 0 a 16 años
- Pacientes con diagnóstico establecido por estudio morfológico y de inmunofenotipo
- Pacientes con inicio y conclusión de la fase de inducción en el servicio de Oncohematología del Hospital del Niño
- Historial clínico completo

Tras realizar la búsqueda de pacientes en los registros del centro hospitalario, se identificaron un total de 47 casos con diagnóstico de LLA, inicialmente se excluyeron 20 casos: en 11 no se disponía de la historia clínica o se encontraba incompleta y en 9 no se inició el tratamiento por rechazo de la familia o alta solicitada. Adicionalmente fueron excluidos otros 2 casos uno por fallecimiento antes de la quimioterapia y uno debido a transferencia a otra institución. En consecuencia, el grupo de casos para el análisis lo conformaron 25 pacientes.

Para el registro de datos se diseñó un formulario específico, según las variables requeridas, entre las que se incluía: aspectos demográficos, clínicos, terapéuticos, terapia de soporte y respuesta terapéutica.

Aspectos Diagnósticos. El diagnóstico de LLA fue definido como la presencia 25% o más linfoblastos en la médula ósea, según características estándar de estas células mediante en el estudio morfológico y de inmunofenotipo, la fecha de informe de este último fue considerado como la fecha de diagnóstico. Si se contaba con estudios citogenéticos y/o moleculares, los resultados de estos también fueron registrados.

Para la determinación de compromiso del sistema nervioso central (SNC) los resultados de la punción lumbar diagnóstica fueron categorizados en 3 categorías³: SNC 1 (<1 blasto por microlitro), SNC 2 (2-5 blastos por microlitro), SNC 3 (> de 3 blastos por microlitro).

Estratificación de Riesgo. Para la estratificación de riesgo se consideraron los criterios del National Cancer Institute (NCI)¹.

Aspectos Terapéuticos. El protocolo de tratamiento instaurado en la institución es una modificación del Protocolo Total Therapy XV del St. Jude Children's Research Hospital¹⁰. Las modificaciones realizadas al protocolo durante la inducción fueron la administración de dexametasona en lugar de prednisona y la triple quimioterapia intratecal fue administrada semanalmente a todos los pacientes. Además, todos los pacientes recibieron una prefase (ventana corticoidea) con dexametasona durante 7 días.

La respuesta terapéutica fue valorada con los resultados del estudio citomorfológico del aspirado de la médula ósea realizado al final de la inducción. Se definió remisión completa (RC) como la ausencia de blastos leucémicos en sangre periférica, SNC y menos del 5% de blastos en MO. Como dato adicional se consideró el valor de la enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción. También se valoró la respuesta a la ventana corticoidea considerado como buena respuesta la presencia de blastos en SP menor a 1000 células/mm³ al día 8.

Los pacientes con más del 5% de blastos en MO al final de la inducción fueron definidos como no respondedores (NR), en caso de mortalidad temprana se consideraron no evaluables para la respuesta. La toxicidad hematológica fue evaluada según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE versión 3.0).

De forma adicional se valoró la demanda de hemocomponentes durante la inducción, mismos que fueron debidamente identificados y cuantificados para cada paciente.

Datos de Seguimiento. En todos los pacientes se especificó la fecha del último control, considerando si se encontraba en RC, recaída,

o perdido en control. En casos de recaída se registró la fecha del evento, con estos datos se procedió a valorar los datos de sobrevida:

- Supervivencia Libre de Eventos (SLE): se midió desde la fecha del diagnóstico hasta diferentes puntos considerados como eventos; fracaso de la inducción o muerte, muerte en remisión y recaída. Para los pacientes que no experimentaron un evento, la SLE fue la última fecha de seguimiento.
- Supervivencia general (SG): Esta fue medida desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte. Los pacientes considerados como perdidos en el seguimiento fueron considerados como observaciones censuradas.

Plan de Tabulación y Análisis. Los datos fueron introducidos en el programa Excel-Microsoft Office 2010 y procesados con el complemento XLSTAT versión 18.07 (copyright Addinsoft 1995-2917). Para el análisis de sobrevida se realizaron curvas de Kaplan Meier.

RESULTADOS

Características Generales

De los 25 pacientes incluidos en el análisis el 40 % era del sexo masculino y el 60 % al sexo femenino. La edad promedio del grupo de estudio fue de 5,85 años (Rango 1,83-14 años), con una mediana de 4 años. Según el sexo la edad promedio era de 7,15 años para el sexo masculino y 4,98 años para el sexo femenino. El 60% de los pacientes se encontraba entre los 2-5 años. En relación a la procedencia el 80% eran del departamento de La Paz, 8% de Oruro, 8% de Potosí y un 4% de Tarija.

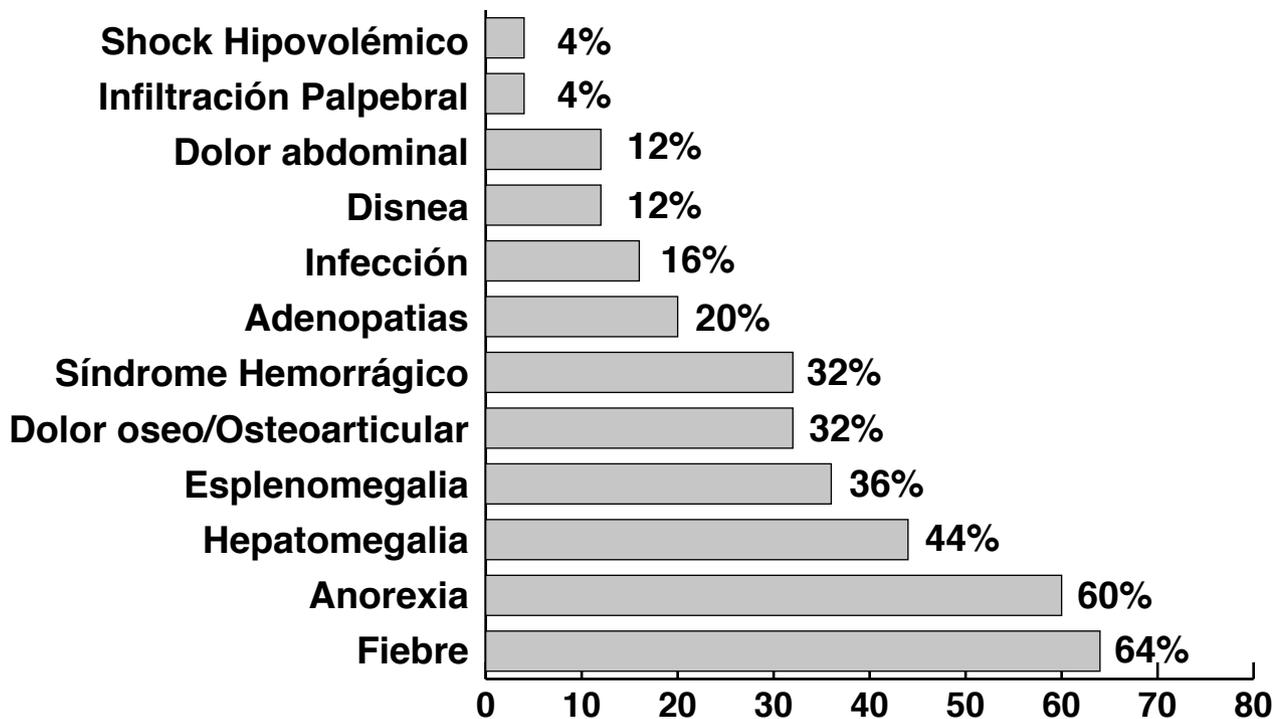
Aspectos Clínicos

Los principales hallazgos clínicos observados y de laboratorio se muestran en la Figura N° 1 y Cuadro N° 1 respectivamente. Un 16% (5 casos) presentaron algún proceso infeccioso al momento del diagnóstico, tres casos presentaron infecciones del tracto respiratorio, un caso de neutropenia febril y un caso de infección dérmica.

Ninguno de los pacientes estudiados contaba con estudios de citogenética convencional, FISH o pruebas moleculares.

FIGURA N° 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN 25 PACIENTES CON LLA DEL HOSPITAL DEL NIÑO "OVIDIO ALIAGA URIA"



CUADRO N° 1

HALLAZGOS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON LLA DEL HOSPITAL DEL NIÑO "OVIDIO ALIAGA URÍA"

Variable	%
Hemoglobina Media: 6,11 g/dl (Rango 2,6-16)	
<5 gr/dL	44%
5-10 gr/dL	52%
>10 gr/dL	4%
Recuento de Leucocitos Media: 32.640 mm ³ (Rango 1.200-270.000)	
<5000 x mm ³	44%
5,000-50,000 x mm ³	44%
>50,000 – 100.000 x mm ³	4%
> 100.000 x mm ³	8%
Recuento de Neutrófilos, Media Media: 698,6 x mm ³ (Rango 46-3.360)	
<500 x mm ³	40%
500-1.000 x mm ³	40%
1.000-1.500 x mm ³	16%
> 1500 mm ³	4%
Plaquetas Media: 50.320 x mm ³ (Rango 5.000-221.000)	
<50.000 x mm ³	64%
50.000-100.000 x mm ³	20%
>100.000 x mm ³	16%
Blastos en sangre periférica	
Presente	68%
Ausente	32%
Inmunofenotipo	
LLA B Común	96%
LLA pro B	4%

Estratificación de riesgo

Según los criterios del NCI un 68% de los pacientes se encontraban dentro del grupo de riesgo estándar y un 32% correspondía al grupo de riesgo alto.

Aspectos Terapéuticos y Respuesta

La respuesta a la prefase con corticoides (ventana corticoidea) evaluada al día 8 mostró una buena respuesta en el 92% de los pacientes (<1000 blastos por mm³ en SP) y un 8% tenían una mala respuesta (>1000 blastos por mm³). En relación a la respuesta a la quimioterapia de inducción, el 92% alcanzaron RC y un 8% NR, de estos

uno falleció durante la inducción debido a una complicación infecciosa. Durante el curso de la inducción a la remisión en el 28% de los casos se interrumpió la continuidad de la quimioterapia, la causa más frecuente fue la neutropenia profunda asociada a infección en un 57%, el promedio de interrupción de quimioterapia fue de 10,14 días (Rango 6-15 días). La información de la EMR al finalizar la inducción estaba disponible en 22 casos, en el 45,5% la EMR era <0,01% y en el 55,5% la EMR era ≥ 0,01% (Cuadro N° 2).

Cuadro N° 2

Curso de la Inducción en 25 pacientes con LLA del Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uria"

Resultado	Porcentaje
Prefase con Corticoides	
Frotis al día 8 +	8%
Frotis al día 8 -	92%
Respuesta a la Inducción	
Remisión Completa	92%
No respuesta	8%
EMR al final de la Inducción	
<0,01%	45,5%
≥0,01%	55,5%
Interrupción de la Quimioterapia	
SI	28%
No	72%
Complicaciones	
Toxicidad Hematológica (Grado III/IV)	96%
Infecciones	56%
Síndrome de Lisis Tumoral	16%
Reacciones de Hipersensibilidad	16%
Mortalidad	4%
Soporte Transfusional	
Glóbulos Rojos	96%
Plaquetas	68%
Plasma Fresco Congelado	24%
Crioprecipitados	12%

Complicaciones de la Quimioterapia de Inducción

La complicación más frecuente durante la inducción fue la toxicidad hematológica, el 96% de los pacientes cursaron con neutropenia grado III/IV con una duración media de 16,8 días y un 44% presentaron trombocitopenia grado III/IV con una duración media de 10,5 días.

El 56% de los pacientes presentaron

complicaciones infecciosas durante el tratamiento, siendo la más frecuente la neutropenia febril (n=12), le siguen en frecuencia las infecciones respiratorias (n=8), infecciones del tracto gastrointestinal (n=5), además se presentó un caso de infección dérmica, sepsis y hepatitis A respectivamente. Se produjo un fallecimiento debido a una complicación infecciosa, representando un 4% de mortalidad durante la inducción.

Entre las complicaciones no infecciosas se encontró al síndrome de lisis tumoral (SLT) y las reacciones de hipersensibilidad (rash cutáneo asociado a L-asparaginasa) con igual porcentaje de 12% (Cuadro N° 2).

Soporte Transfusional

Un total de 23 pacientes (92%) requirieron la transfusión de glóbulos rojos, con un promedio de 3 transfusiones por paciente, la transfusión de plaquetas fue necesaria en 17 pacientes (68%) con un promedio de 14,5 unidades por paciente, además 6 pacientes recibieron aféresis plaquetaria y 3 pacientes recibieron plasma fresco congelado (PFC).

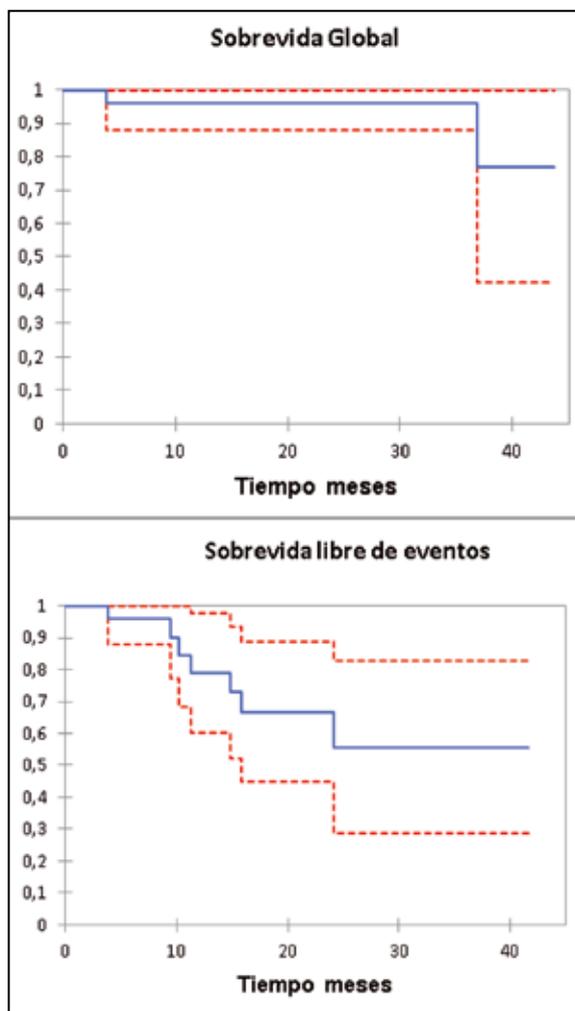
Datos de Sobrevida y Seguimiento

Con un tiempo promedio de seguimiento de 19,91 meses (rango 1,28-43,6 meses), de los 25 pacientes, 6 casos se perdieron en el control, otros 3 casos interrumpieron la continuidad del tratamiento, sin embargo, posteriormente retornaron al control.

En general durante el seguimiento de la serie de casos, 5 pacientes presentaron recaída de la enfermedad con un tiempo promedio de 14,88 meses desde el momento del diagnóstico (rango 9,43-24,1 meses), 3 de estos casos habían interrumpido la continuidad del tratamiento por abandono del mismo. En el periodo de seguimiento se produjo un fallecimiento (4%), el cual fue catalogado como mortalidad por otras causas.

El análisis de sobrevida de Kaplan-Meier, mostró un tiempo medio de SG de 37,94 meses (rango 33,64-42,25 meses), la SG estimada a los 2 años fue del 95%, el tiempo medio de SLE es de 27,12 meses (rango 20,83-33,41 meses) y la SLE estimada a los 2 años fue del 56% (Figura N° 3).

FIGURA N° 3
ANÁLISIS DE KAPLAN MEIER PARA LA SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS EN PACIENTES CON LLA DEL HOSPITAL DEL NIÑO "OVIDIO ALIAGA URÍA"



DISCUSIÓN

El presente estudio analizó por primera vez los resultados de la fase de inducción a la remisión en un grupo de niños con LLA de nuestro país.

Observamos que edad promedio al diagnóstico fue 5,85 años y alrededor del 60% se encontraba entre los 2-5 años, siendo este dato es similar al reportado en la literatura nacional e internacional ^{1, 11, 12, 13}.

Los signos y síntomas más frecuentes al diagnóstico fueron la palidez, fiebre y la anorexia en más del 50% de los pacientes, menos frecuentemente se encontró la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, dolor óseo/osteoarticular, síndrome hemorrágico y las

adenopatías. La literatura reporta como síntomas comunes a la fiebre, fatiga, letargia, dolor osteoarticular y manifestaciones hemorrágicas ¹⁴.

En un estudio realizado por Boggs DR y cols¹⁵, encontraron como síntomas frecuentes a la fatiga, fiebre, dolor osteoarticular, pérdida de peso y la púrpura con un 92%, 79%, 71%, 66% y 51% respectivamente. Nuestro estudio evidenció que la fiebre es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes y en comparación con el estudio previamente comentado, el dolor osteoarticular y las manifestaciones hemorrágicas se presentaron con menor frecuencia. En un estudio reciente realizado por Siddaiahgari SR y cols ¹⁶, la frecuencia de las manifestaciones clínicas fue muy comparable a nuestro estudio ¹⁶.

Un aspecto a destacar es que en nuestro estudio no encontramos ningún caso con infiltración a SNC al momento diagnóstico, la literatura reporta hasta un 5% de compromiso al SNC ¹⁷.

Un 16% de los casos presentaron algún proceso infeccioso al momento del diagnóstico, Boggs DR y cols¹⁵ encontraron que la infección al diagnóstico estaba presente en el 17% un dato similar a nuestro estudio.

Una de las características de la LLA son las manifestaciones de sustitución medular como la anemia, trombocitopenia y neutropenia. Los hallazgos en este sentido son similares a los reportados en la literatura ^{3, 15, 16}.

Aproximadamente 70 a 80% de los casos de LLA infantil tienen un linaje de células B, los casos de LLA de células T comprenden un 15 a 17 %.¹⁸ En nuestro estudio el fenotipo B representa el 100% de los casos, el 96% era la variedad B común. Este hallazgo ya se demostró previamente en el país, asignando un 96% de frecuencia para el inmunofenotipo B y una baja frecuencia para el inmunofenotipo T ^{12, 19, 20}.

En la actualidad los estudios moleculares y citogenéticas son de vital importancia para asignar el riesgo y planificar el tratamiento ¹⁰. En nuestro estudio ningún paciente contaba los mencionados estudios.

La respuesta a la prefase con corticoides tiene importantes implicaciones pronósticas, los pacientes con buena respuesta a los corticoides

tienen una SLE a los 5 años de 67%, y los pacientes con mala respuesta a los corticoides tienen una SLE a los 5 años de 38% ²¹. En nuestro estudio el 92% de los pacientes presentaron una buena respuesta.

Al final de la inducción el 92% de los pacientes estudiados alcanzaron RC. En el estudio realizado por Pui CH y cols ¹⁰, que valoró originalmente el protocolo Total Therapy XV, el 98,8% alcanzaron la RC al final de la inducción. Sin embargo, un estudio realizado en Venezuela por Chona De Arma Z y cols ²², con este mismo protocolo, pero con ciertas modificaciones se obtuvo una RC del 79,4% al final de la inducción y un 8,7% de mortalidad. En este sentido nuestros resultados de RC al final de la inducción son comparables al estudio inicial ¹⁰.

Con un tiempo medio de seguimiento de 19,9 meses, la SG a los 2 años fue de 95% y la SLE estimada a los 2 años fue del 56%. Los resultados iniciales del protocolo Total Therapy XV mostraron una SG y SLE a los 2 años de 94,8% y 91,1% respectivamente ²³. Resultados posteriores de este protocolo con un seguimiento más prolongado mostraron una SG a los 5 años del 93,5% y una SLE de 85,6%¹⁰. Un estudio realizado en Egipto por AbdelHamid ON y cols ²⁴ con el protocolo Total Therapy XV, evidenció una SG y SLE estimada a los 4 años de 86,45% y 82,28% respectivamente. Sin embargo, en el estudio realizado por Chona De Arma Z y cols²² comentado previamente se encontró resultados inferiores, con una SG y SLE de 57% y 18,8%, respectivamente (mediana de seguimiento de 24 meses).

Es posible que los resultados expresados en nuestro estudio sean debidos a las características propias de nuestra población o el beneficio de las modificaciones realizadas al protocolo como el uso de dexametasona en lugar de prednisona durante la inducción. Recientemente un estudio mostró mejores resultados al incluir dexametasona en los regímenes de inducción ²⁵. Nuestros hallazgos en términos de sobrevida y respuesta son favorables, si bien la SLE es menor al reportado en otros estudios, se debe tomar en cuenta que en nuestro estudio varios casos de recaída fueron debidos al abandono terapéutico.

Es de conocimiento que en los últimos años se han logrado mejorías significativas en la eficacia de los regímenes de quimioterapia, estos avances lograron mejorar la sobrevida desde un 10% en 1960 a 90% en la actualidad ¹. El éxito del tratamiento de la LLA es evidente en los países desarrollados, sin embargo, en regiones menos favorecidas, las tasas de curación no exceden el 35% ⁵, algunos factores relacionados con la menor sobrevida son el diagnóstico tardío, diferencias biológicas en la población, tasas elevadas de recaídas, abandono de tratamiento y toxicidad por quimioterapia ⁶. Estos factores también estarían implicados en nuestro país ya que, si bien los resultados son similares, la SLE es menor a lo reportado en los estudios citados.

Una de las causas de las menores tasas de curación en países en vías de desarrollo, es el abandono del tratamiento. En nuestro estudio un total de 9 pacientes (36%) abandonaron el tratamiento, de los cuales 3 presentaron recaída de la enfermedad, el restante se perdió en el control. Se considera que hay un 29% de abandono del tratamiento en países de ingresos medios-bajos y de un 2% en países ricos ²⁶. Como se puede observar esta brecha es bien evidente en nuestro país, cabe destacar además que durante la selección de los pacientes 9 pacientes no iniciaron tratamiento por distintos motivos, de esta manera muchos niños no tienen la opción de beneficiarse de un tratamiento que en potencia puede ser curativo.

LIMITACIONES

El presente estudio tiene varias limitaciones. Al ser un estudio retrospectivo de serie de casos tiene las imitaciones como la subjetividad personal o la posible existencia de algún hallazgo

solo por coincidencia. Otra limitación importante es el número de pacientes excluidos al realizar el estudio, debido a diferentes factores, por lo cual los datos no pretenden ser generalizables.

RECOMENDACIONES

- Crear políticas de salud que brinden acceso equitativo a un tratamiento óptimo para todos los niños con LLA, no solo de agentes quimioterápicos, si no también se debe asegurar la provisión de otros medicamentos e insumos utilizados durante el tratamiento.
- Se debe continuar con el Protocolo "Total Therapy XV" como protocolo institucional, dados los resultados favorables en términos de respuesta y sobrevida.
- Promover la adherencia al tratamiento en los pacientes diagnosticados e instaurar estrategias para evitar el abandono terapéutico
- Asegurar el acceso irrestricto a estudios citogenéticos, moleculares y de inmunofenotipo durante el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con LLA.
- Crear un registro adecuado de pacientes con LLA debido a que es la neoplasia más común en la infancia.
- Estandarizar métodos de diagnóstico y seguimiento utilizados en el entorno de la LLA.
- Iniciar estudios prospectivos con protocolos adaptados a nuestra realidad como el protocolo utilizado en el presente estudio.
- Socializar con la población aspectos básicos de la LLA con enfoque en el pronóstico de la enfermedad. La población debe estar consciente que la LLA es una enfermedad potencialmente curable.

REFERENCIAS

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015; 373:1541-52
2. Bartram CR, Schrauder A, Köhler R, Schrappe M. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Treatment Planning via Minimal Residual Disease Assessment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012; 109:652-658.
3. Horton TM, Steuber CP. Overview of the presentation and classification of acute lymphoblastic leukemia in children. En: *UpToDate*, Park JR (Ed), *UpToDate*, Conno RF. (Acceso el 4 de Octubre de 2016.)

4. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010; 24 (2): 355-70
5. Howard SC1, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a Pediatric Oncology Program and Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource-Poor Area. *JAMA*. 2004; 291:2471-2475.
6. Howard SC1, Marinoni M, Castillo L, Bonilla M, Tognoni G, Luna-Fineman S, et al. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: a report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISHPO) – part I. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:364–9.
7. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe MC, Kohler B, Piñeros M, et al., editors. *Cancer incidence in five continents*. Vol. X. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
8. Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos enero 1999 a mayo de 2012. *Rev. Méd. La Paz* 2012; 18: 9-19.
9. Carpio-Deheza G, Lafuente-Riverola VH, Salas-Mendoza BT. Análisis clínico-epidemiológico de la presentación y diagnóstico del cáncer pediátrico en Cochabamba, estudio multiinstitucional en los Hospitales Pediátricos: HNMAV y CPAP. *Rev Méd-Cient "Luz Vida"*. 2011; 2(1):34-38.
10. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation. *The New England journal of medicine*. 2009; 360(26):2730-2741.
11. Svendsen AL, Feychting M, Klaeboe L, Langmark F, Schüz J. Time trends in the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children 1976-2002: a population-based Nordic study. *J Pediatr* 2007; 151:548-50.
12. Amaru R, Torres G, Limachi M, Peñaloza R, Miguez H, Vargas ML, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: Evaluación de 933 casos. *Cuadernos Hospital de Clínicas* 2008; 53, 9.
13. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2011; 2037:8018
14. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 655-74
15. Boggs DR, Wintrobe MM, Cartwright GE. "the acute leukemias: Analysis of 322 Cases and Review of the Literature." *Medicine* 1962; 41.3: 163-225.
16. Siddaiahgari SR, Awaghad MA, Latha MS. Clinical, immunophenotype and cytogenetic profile of acute lymphoblastic leukemia in children at tertiary health care centre in India. *Muller Journal of Medical Sciences and Research* 2015; 6(2), 112.
17. Baccarani M, Corbelli G, Amadori S, Drenthe-Schonk A, Willemze R, Meloni G, et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. *Blood* 1982; 60(3):677-684.
18. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000; 96: 24–33.
19. Amaru R, Peñaloza, R, Torrez, G, et al. Características bio-celulares de las leucemias agudas en Bolivia y su diversidad en relación con otros países: reporte de 100 casos de leucemias agudas. *Cuad. Hosp. Clín.* 2001; 47(1):80-86
20. Mamani J, Quispe T, Torres G, Peñaloza R, Amaru A, Cuevas H, et al. Baja incidencia de LLA-T: una característica de la población boliviana. *Revista de Hematología* 2016; 16(4), 288-293
21. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. En: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]* [citado 12 Oct 2012 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>
22. Chona De Armas ZN, Lamillo I, José J. Leucemia linfoblástica aguda: evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado: Hospital Universitario de Caracas 2003-2007: [revisión]. *Arch. venez. pueric. Pediatr* 2010; 73(2), 18-28.
23. Pui CH, Relling MV, Sandlund JT, Downing JR, Campana D, Evans WE. Rationale and design of Total

Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. Annals of hematology 2013; 83: S124-6.

24. AbdelHamid ON, Ali AM, Sayed DM, Ghazaly MM. *Impact of the Clinicolaboratory Characteristics on the Treatment Outcome of the Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia at South Egypt Cancer Institute. SECI Oncology* 2015; 1: 1-9
25. Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Loh ML et al. *Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults with High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from Children's Oncology Group Study AALL0232. J Clin Oncol.* 2016; 34(20):2380-8
26. Gupta S, Yeh S, Martiniuk A, Lam CG, Chen HY, Liu YL, et al. *The magnitude and predictors of abandonment of therapy in paediatric acute leukaemia in middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer* 2013;49 (11):2555-64