

UNIVERSIAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

UNAN - MANAGUA



***MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA***

Factores predisponente para la recaída en niños con Leucemia Linfocítica aguda, tratados con el Protocolo LLA 2000, en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Marzo 2000 – Diciembre 2003

AUTOR:

Dra. H. Aracelly Blanco Martín

TUTOR:

Dr. Carlos Pacheco E.
Pediatra - Hematólogo

Dedicatoria

A mi madre, siempre amiga.

**A mis hijas Yaoska Marcela y Fransheska Gabriela, mi
inspiración**

para seguir luchando.

A los pacientes la razón de nuestro estudio.

Agradecimientos

A Jehová mi Dios por su inmenso amor.

A mi mamá por su amor y apoyo incondicional.

**Agradezco a mis hermanos por su apoyo en especial a Evelin,
segunda madre de mis hijas, ante mi ausencia por los estudios.**

**A mis maestros Médicos por trasmitirme sus valiosos
conocimientos.**

**A mis compañeros de estudio y amigos porque siempre
conté con ellos.**

OPINION DEL TUTOR

En nuestro país, en los últimos 18 años la Leucemia Linfoblástica Aguda ha sido objeto de ejecución de 4 diferentes protocolos de tratamiento, inspirados en el esquema terapéutico del grupo BFM, adaptados a nuestra realidad y gracias a la colaboración del Hospital de Monza de Italia y de Bellinzona de Suiza.

Históricamente en los diferentes protocolos hemos observado un porcentaje de recaídas alrededor del 30%.

El presente estudio de la Dra. Hortencia Aracelly Blanco Marín, constituye un esfuerzo científico en la búsqueda de identificar las causas principales de recaídas en el paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda y estoy seguro que será de extraordinaria utilidad para el desarrollo de la calidad de vida de nuestros pacientes.

Dr. Carlos Pacheco Espinoza
Hematólogo Pediatra

RESUMEN

De Marzo 2000 – Diciembre 2003 en el Servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera se diagnosticaron 230 casos de Leucemia Linfocítica Aguda, de éstos 50 presentaron recaídas, se estudiaron 43 pacientes a quienes se les inició tratamiento con el Protocolo LIA 2000.

La información fue recolectada de la Base de datos y Expedientes Clínicos, siendo el estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo.

Se encontró que el sexo masculino fue el más afectado, predominando el grupo etáreo de 1 a 5 años, el 23.2 % de los pacientes eran originarios de Managua y el 76.8% del resto de los Departamentos del País, el 65.1% de los niños estudiados presentaban algún grado de desnutrición.

Al momento del diagnóstico el 79% estaban en condiciones clínicas estables. El sitio de recaída más frecuente fue la médula ósea. El tiempo de recaída más frecuente fue de 7-12 meses. La clasificación inmunológica común o Calla positiva se presentó en el 76.8% de los pacientes. El 65.1% de los pacientes presentó interrupción de la quimioterapia, siendo la causa más frecuente la neutropenia asociada o no a infecciones. En el 42.9% de los pacientes, la interrupción de quimioterapia duró más de 14 días.

El 86% de los pacientes respondió adecuadamente a la monoterapia con Prednisona.

Al concluir el estudio la situación de los pacientes fue de remisión el 46.5%; fallecidos 37.2% y nueva recaída 16.3%.

INDICE

- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES
- III. JUSTIFICACIÓN
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- V.- OBJETIVOS
- VI. MARCO TEORICO
- VII. MATERIAL Y METODO
- VIII. RESULTADOS
- IX. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
- X. CONCLUSIONES
- XI. RECOMENDACIONES
- XII. BIBLIOGRAFÍA
- XIII. ANEXOS

INTRODUCCIÓN

La leucemia es una neoplasia caracterizada por una proliferación no controlada de las células linfoides de la sangre y constituye la neoplasia maligna más común en niños, constituyendo alrededor de las tres cuartas partes de todas las leucemias de nuevo diagnóstico.

La incidencia de LLA en la infancia en los Estados Unidos de Norteamérica es aproximadamente 4 por cada 100.000 niños antes de los 15 años y en nuestro país la LLA es la neoplasia más frecuente significando un poco más del 30% de todos los cánceres diagnosticados y se presentan unos 60 casos nuevos por año. La incidencia máxima ocurre entre los tres a cuatro años de edad y un alza menos notoria entre 9 – 13 años. La LLA es más común en niños de raza blanca y la incidencia es mayor en niños que niñas y mas alta en los países industrializados.

(1).

Aunque los tratamientos específicos de LLA, pueden diferirse de un centro a otro o de un grupo multicéntrico a otro, los protocolos actuales incluyen de manera casi invariable cuatro elementos mayores: inducción de remisión, consolidación, intensificación y mantenimiento de la remisión. En éstas fases se incluye la prevención de la afección al sistema nervioso central. El tratamiento actual debe inducir remisiones completas por arriba del 90%.

Para el tratamiento específico de LLÁ se estadifica a los a los pacientes en riesgo estándar o alto riesgo utilizando como criterios la edad, número de glóbulos blancos, masa extramedular y respuesta a la Prednisona. (1).

En los diferentes protocolos que se han aplicado se ha observado un porcentaje de recaídas que anda alrededor del 35%, en el protocolo 2000 se ha observado que esta cifra no ha disminuido razón por la cual nos proponemos realizar un estudio para la identificación de factores que predisponen a recaída en pacientes con leucemia.

ANTECEDENTES

En 1989, en México Lobato- Mendizabal et al realizaron un estudio en niños con leucemia linfocítica aguda encontrando que la desnutrición se asocia a recaída como resultado de la insuficiente mielosupresión de médula ósea durante la quimioterapia en 50% de los pacientes estudiados.(1 1). Resultados similares fueron encontrados por Viana et al en 1994 en Brasil y Ruiz Arguelles en 1995 en México. (11).

En 1995 en el Servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, se encontró que 44.6% de los pacientes sufrieron recaída y 30.4% presentaron remisión. Luego con el protocolo Managua 91 se registró 62.3% de remisión y recaída de 22.3% (9).

En 1995 se realizó un estudio del Protocolo, Managua 93 el grupo más afectado fue los menores de 10 años con predominio del sexo femenino. En 1996 se estudió 130 de 255 pacientes diagnosticados en el período Enero 1991 – Diciembre 1995 en el Servicio de Hemato – Oncología Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, encontrando que la edad más afectada fue de 6 – 10 años (36.2%) predominando el sexo masculino, inmunofenotipo más frecuente fue L1 y Calla al concluir el estudio 15.3% de pacientes presentó recaída, 9.2% fallecidos y 49.6% remisión continua (10).

En el año 2000 se inició un nuevo protocolo de tratamiento en pacientes con LLA hasta el momento no hay otros estudios en el Hospital Manuel de Jesús Rivera.

JUSTIFICACION

La leucemia constituye la neoplasia maligna más común en niños, la LLA constituye el 75% de todas las leucemias de nuevo diagnóstico.

A partir del 2000 se está utilizando nuevo protocolo de tratamiento en niños con leucemia linfocítica aguda, sin embargo se ha observado que índices de recaídas no ha disminuido por lo que consideramos importante realizar un estudio que identifique los principales factores que podrían estar asociados a recaídas en estos pacientes, ya que esto ayudará a disminuir el índice de recaídas al tratamiento con el protocolo actual, al tratar de incidir sobre ellos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores predisponentes para recaídas en niños tratados con el Protocolo LLA 2000, en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el Servicio de Hemato-Oncología, Marzo 2000 – Diciembre 2003?.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar cuáles son los factores que predisponen a recaída en pacientes con diagnóstico Leucemia linfocítica aguda, tratados con Protocolo LLA 2000. Hospital Manuel de Jesús Rivera, Marzo 2000- Diciembre 2003.

Objetivos Específicos:

- 1) Describir las características generales en cuanto a edad, sexo, procedencia y estado nutricional de los pacientes con diagnóstico leucemia linfocítica aguda.
- 2) Determinar la situación clínica al momento del diagnóstico de LLA en el periodo estudiado y su asociación con recaídas.
- 3) Conocer las principales características de las recaídas en pacientes con LLA en estudio, según sede, tiempo en que ocurre y clasificación inmunológica.
- 4) Establecer asociación entre interrupción de quimioterapia, causa y tiempo de dicha interrupción con la recaída en pacientes con LLA.
- 5) Conocer la relación de la respuesta a monoterapia con prednisona y recaída
- 6) Conocer la condición actual de los pacientes estudiados.

MARCO TEORICO

Leucemia linfoblástica aguda.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa la proliferación clonal de las células inmaduras, morfológicamente constituida por linfoblastos (2), la neoplasia maligna más común en niños, constituyendo alrededor de las tres cuartas partes de todas las leucemia de nuevo diagnóstico (1) (5).

La incidencia de LLA en la infancia en los Estados Unidos de Norte América es aproximadamente 4 por cada 100, 000 niños antes de los 15 años y en nuestro país LLA es la neoplasia más frecuente significando un poco más del 305 de todos los cánceres diagnosticados y se presentan unos 60 casos nuevos por año, la incidencia máxima ocurre entre los tres y cuatro años de edad y un alza menos notoria entre 9 — 13 años. La LLA es más común en niños de raza blanca y la incidencia es mayor en niños que en niñas y más alta en los países industrializados (1). La incidencia es mayor en medio rural y diferente según raza y el estrato social (3).

Clasificación FAB de las LLA

Tipo FAB Frecuencia Características celulares Observaciones

LI 80—85% Pequeños, cromatina horno- Cuadro clásico
génea, núcleo regular, con mejor pro-
sin nucleolo, escaso cito nóstico y CD 10
plasma, moderada basofilia. Positivo.

L2 12-15% Grandes heterogéneas, cro- Mas leucocitosis,
matina, irregular, grandes diferenciar de
nucleolos, citoplasma a - mieloides con
veces abundante y basófilo. Fenotipo.

L3 0.5 — 1% Grandes homogéneas, croma Tienen inmuno
tina fina, nudeolo prominente globulina de su-
citoplasma basófilo abundante perficie positiva.
y vacuolado. (4) (9)

Clasificación Inmunológica:

Los primeros estudios que abordaron la enzima de oxi-nucleotidil transferasa terminal (TdT), la formación de rosetas – E y al antígeno común de LLA (CALLA) abrieron el camino para el diagnóstico de LLA basado en las características de diferenciación de linfoblastos procedentes de dos estirpes mayoritarias: B y T. Actualmente, se utiliza una pequeña batería de anticuerpos monoclonales que presentan especificidad para los antígenos B y T para definir, dentro de la LLA de estirpe Ty B, las fases concretas de maduración (2).

Clasificación inmunológica de la LLA.

Marcador Celular.	Estirpe B			Estirpe T.	
	B-precoz	Común Pre – B	LLA – B	Pre- LLA-T.	
TDT	+	++	/+	+	+
CO1a	+	++	+	-	-
CD22	+	++	+	-	-
CD24	-/+	++	+	-	-
CD10	-	++	-/+	-/+	-
Cig-M	-	- +	+	-	-
CD3	-	--	-	+	+
CD7	-	--	-	+	+
CD2	-	--	-	-	+
CD5	-	--	-	1/+	+
CDIa	-	--	-	-	-/+

+ Positivas más de un 50% de los casos; -1+ positivas en aproximadamente un 25% de los casos; - generalmente negativas, C: expresión citoplasmática. (2).

La importancia de las translocaciones cromosómicas reside no sólo en la clasificación y el pronóstico, si no en su papel clave de la identificación de los genes localizados en las regiones de punto de ruptura, las cuales desempeñan papel esencial en la patogenia de la enfermedad. Además, la donación de los puntos de ruptura y de los genes relevantes ha conllevado al empleo de técnicas moleculares para el análisis del ADN el South vem blotting y la PCR los cuales a su vez pueden aplicarse de manera rutinaria para la detección de ciertas transiocaciones cromosómicas en particular (2).

La mayoría de los pacientes con esta afección presenta anomalías cromosómicas (5).

Patogénesis:

Aunque no se conoce la etiología de la LLA hay cierta evidencia que involucra a los virus como agentes causales. Es claro que ciertos virus ARN grandes (retrovirus) pueden causar leucemias y linfomas en varias especies animales. El virus del Epstein – Barr, virus ADN se asocia a linfoma de Burkitt y, por tanto, probablemente con el subtipo L3 de la LLA (2).

Carcinogénesis ambiental.

- **Radiaciones ionizantes.**

El riesgo de desarrollo de leucemia en niños expuestos a radiaciones con fines diagnósticos intra – útero, particularmente durante el primer trimestre del embarazo, parece ser mayor que si la misma se produce durante el resto del embarazo (2).

El uso de radioterapia se ha visto asociado con un mayor riesgo de leucemia aguda

Leucemia linfocítica aguda, factores predisponentes a recaída

en los niños que la reciben en tимо para tratamiento de la hiperplasia tímica y también en cuero cabelludo, antiguamente usada para tratamiento de la tiña capitis

- **Quimioterapia.**

De las diversas categorías de quimioterapia para el cáncer, sólo los agentes alquilantes han demostrado producir un aumento en la frecuencia de tumores secundarios. El riesgo de leucemia se relaciona la duración del tratamiento. En la mayoría de los casos estas leucemias son LNLA (2).

Presentación clínica y evaluación Inicial.

La LLA no está precedida por cuadros preleucémicos (2).

El inicio de la LLA es muchas veces insidioso, caracterizado por síntomas inespecíficos como palidez, astenia, adinamia, febrículas que se prolongan por un período variable de días a meses promedio 2–3 semanas. La pérdida de peso es rara (1).

En el examen físico inicial es frecuente encontrar adenopatías de pequeño tamaño, principalmente cervicales, más de la mitad de los pacientes tienen esplenomegalia y alrededor de un 30% hepatomegalia. (2).

Un síntoma que hay que tener en cuenta en los niños son los dolores óseos que pueden ser confundidos con otra patología osteoarticular y que pueden responder a un tratamiento empírico con corticoides que, de esta manera retrasaría el comienzo del tratamiento, la radiología muestra bandas metafisianas radiolúcidas, neoformación ósea subperióstica, lesiones osteolíticas y a veces necrosis ósea. También son características las bandas de detención de crecimiento.

No pueden dejar de incluirse en el examen físico inicial los testículos, ya que el compromiso inicial de los mismos, consiste en un agrandamiento uni o bilateral indoloro se observa en un 1% de los pacientes (2).

Signos y síntomas que pueden encontrarse en pacientes con leucemia linfocítica aguda.

Órgano Involucrado	Expresiones patológicas.	Síntomas y Signos.
Médula ósea	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Palidez, astenia, fatiga. Infección, mucositis Hemorragia, equimosis.
Huesos	Infiltración de corteza Periostio. Infiltración sinovial.	Dolor y Tumefacción ósea. Artralgias a veces migratorias.
Brazo	Esplenomegalia	Protuberancia abdominal y dolor, acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos.
Hígado	Hepatomegalia.	Protuberancia abdominal y pérdida del apetito.
Ganglios	Linfadenopatías	Adenopatías cervicales, axilares o inguinales, ensanchamiento mediastínico.
Timo	Infiltración del Timo	Síndrome de vena cava superior, disnea y disfagia.
Tracto gastrointestinal	Hiperplasia del tejido Linfático submucoso	Dolor abdominal, intususcepción, ulceración . y hemorragia, obstrucción intestinal
Riñones	Infiltración renal.	Hematuria, albuminuria, azoemia, hipertensión, Isostenuria, poliuria, oliguria.
Corazón	Derrame pericárdico Infiltración miocárdica	Disnea, pulso paradójico, cambios en ECG frote pericárdico, cardiomegalia. cardiomegalia, taquicardia, soplos, insuficiencia cardiacas, arritmias, cambios en ECG
Pulmones	Derrame pleural Infiltración intersticial	Frote pleural, dolor torácico, disnea, cambios Radiológicos. Disnea, cambios radiológicos.

Piel Mucosa SNC	Infiltración Infiltración Infiltración leptomenígea Infiltración de nervios Craneales. Infiltración de raíces sensitivas dorsales. Hemorragia intracraneal.	Nódulos cutáneos y subcutáneos. Hipertrofia gingival. Cefalea, vómitos, rigidez de nuca, signos Kernig y Brudzinski, papiledema, LCR: Aumento de presión, hipoglicorraquia, pleocitosis. Parálisis de nervios craneales. Dolor radicular. Cefalea, hemiplejía, hemorragia retiniana, Convulsiones, coma.
Ocular	Ocular Infiltración del nervio óptico Infiltración de la cámara anterior	Amaurosis. Hipopión.

Las manifestaciones clínicas pueden expresarse como:

- a) Síndrome anémico con palidez, adinamia y cansancio.
- b) Síndrome hemorrágico con petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia y menos frecuentes, sangrado de tubo digestivo.
- c) Síndrome infeccioso con fiebre, infecciones y afectación al estado general.
- d) El síndrome infiltrado con hepatoesplenomegalia, adenomegalias y menos frecuente infiltración a testículos, SNC menos del 5% y riñones, los dolores osteoarticulares frecuentes reflejan el compromiso de huesos y pueden causar dificultad para deambular la infiltración al SNC es caracterizado por signos de hipertensión intracraneal muchas veces pasajero, (cefalea, náusea, vómito, disturbios visuales, somnolencia o irritabilidad) y/o afectación de los pares craneales. Es excepcional, al inicio, los signos y síntomas ligados a localización de la enfermedad a nivel ovárico, testicular y ocular. (1).

El diagnóstico de leucemia en SNC se hace cuando aparecen células leucémicas, independientemente del número, en frotis de un centrifugado de líquido

Leucemia linfocítica aguda, factores predisponentes a recaída

cefalorraquídeo y/o cuando hay infiltración de nervios craneales. Del 3 al 5% de los pacientes presentan inicialmente manifestaciones clínicas de compromiso del sistema nervioso central. Habitualmente estos pacientes tiene el sub tipo T o B de LLA y tienden a ser niños de mayor edad con leucocitosis periférica muy elevada. La sospecha clínica de leucemia testicular se basa en el desarrollo de tumefacción gonadal indolora, se ve alrededor del 1% de los casos y el diagnóstico definitivo debe realizarse por biopsia (2).

El aumento de los glóbulos blancos ($> 10,000 \times \text{mm}^3$) está presente en más del 50% de los casos y se asocia a granulocitopenia $< 500 \text{ cel/ mm}^3$, anemia normocítica normocrómica con hemoglobina inferior a 1 Og/dl y reticulocitos bajos o ausentes está presente en casi todos los pacientes el diagnóstico la plaquetopenia ($< 50,000 \times \text{mm}^3$) no es casi nunca un fenómeno aislado y está presente en el 50% de los casos. Debe tenerse en consideración que hasta un 10% de casos puede presentarse con glóbulos blancos dentro de límites normales. (1) (8).

Es necesaria una radiografía de tórax para determinar si existe una masa mediastínica. Antes de iniciar el tratamiento se debe medir el ácido úrico y la función renal (6).

Estudios iniciales que se han de realizar en un paciente con LLA

Obligados:

- Hemograma completo.
- Hepatograma
- Ionograma
- Creatinina, urea, glucemia.
- Estudios completo de hemostasia.
- Proteinograma.
- Serología para hepatitis, citomegalovirus, HJV.
- Grupo sanguíneo y factor Rh.
- Análisis completo de orina.

Leucemia linfocítica aguda, factores predisponentes a recaída

- Aspirado de médula ósea.
- Morfología, citoquímica, inmunofenotipo y citogenética.
- Citología del líquido cefalorraquídeo.
- Radiografía de tórax AP y lateral.
- EKG

Opcionales de acuerdo al estado clínico y antecedentes del paciente.

- Fracción de eyección ventricular izquierda radioisotópica.
- Ecografía de abdomen.
- Ecografía testicular.
- Biopsia testicular
- TAC de cerebro con y sin contraste. (2)

Factores pronósticos:

Un número de hallazgos dependientes e independientes de la leucemia infantil ejerce considerable influencia en la planificación del tratamiento, estratificación de pacientes en estudios randomizados y en la predicción de la buena evolución (2) probablemente el resultado es mejor para niños que para los adultos, con una remisión completa de aproximadamente el 95% y un promedio de curación del 50– 60% (7).

1) Cuenta leucocitaria, considerado el más importante por arriba de 50, 000 leucocitos se considera de mal pronóstico. (1) (2) (8).

2) Edad al diagnóstico. En menores de 1 año y por arriba de 10 años se considera de alto riesgo.

3) Sexo. El femenino se considera de mejor pronóstico. (1) (2) (6) (8).

Leucemia linfocítica aguda, factores predisponentes a recaída

4) Masa leucémica. La masa leucémica extramedular (linfadenomegalia y/o hepatomegalia) tiene peor pronóstico (1) (2) (8).

5) Alteraciones cromosómicas. Algunas traslocaciones tienen un reconocido peso pronóstico desfavorable: entre estos recordamos la t (9.22), la t (5, 11), la t (1.9) . (1)(2) (6) (8).

6) DNA Index: análogamente a la hiperdiploidía un alto índice de DNA, (> 1.16) tiene un significado pronóstico positivo la hipodiploidía y la pseudohiploidía parecen en cambio indicar una evolución clínica menos favorable. (1) (8).

7) Respuesta a la monoterapia esteroidea si la respuesta es buena el pronóstico es favorable. (1) (8)

8) Otras características que se consideran mal pronóstico; Hemoglobina elevada, bajo recuento de plaquetas, infección o hemorragia en el momento del diagnóstico, Ig séricas bajas, raza negra, HLA B12, BI 8 y A II 1B35, lenta respuesta al tratamiento, en blastos reacción positiva fosfatase ácida, Bglucoronidasa paranuclear etc. (2) (8).

Complicaciones:

1. Infección.

2. Recaída: Es la complicación más temida y se presenta en el 25 – 30% de los pacientes. Consiste en una reaparición de la infiltración leucémica (medular o extramedular). La más frecuente es en médula ósea luego SNC y testículo, la aparición de ésta ensombrece el pronóstico. La recaída puede ser hallazgo en exámenes de rutina o bien presentarse bruscamente con síntomas clínicos.

La presencia de síntomas de compromiso de SNC obliga a realizar de inmediato una punción lumbar diagnóstica. No hay que temer una hemiación secundaria al aumento de presión intracraneal ya que aparentemente en el compromiso leucémico hay aumento de la presión distribuido en todo el LCR más que una masa ejerciendo presión sobre el tentorio. Este procedimiento se realiza corrientemente sin complicaciones.

Con los protocolos actuales en uso la frecuencia de recaída en SNC es de 2 – 5%. La recaída testicular se evidencia por aumento de volumen unilateral o bilateral, en general no sensible. Se requiere biopsia bilateral para su confirmación.

Los protocolos actuales que usan MTX en dosis intermedia o alta tienen una frecuencia de recaída testicular menor del 2%.

Los procedimientos que recaen 6 meses después de terminado el tratamiento pueden tener nuevamente remisiones prolongadas con una posibilidad de curar de alrededor del 30%. En cambio, los que recaen en tratamiento en especial por la médula ósea en el primer año, aunque recaen de nuevo y casi no tienen posibilidad de curar con la quimioterapia. En ello se usa el trasplante de médula alogénico, con un familiar compatible como donante.

TRATAMIENTO

Aunque los tratamientos específicos de la leucemia linfoblástica aguda puede diferir de un centro a otro o de un grupos multicéntrico a otro, los protocolos actuales incluyen de manera casi invariable cuatro elementos mayores inducción de remisión, consolidación, intensificación, mantenimiento de la remisión. En estas fases se incluye la prevención de la afectación al sistema nervioso central. El tratamiento actual debe inducir remisiones completas por arriba del 90%. (1)

Para el tratamiento específico de la leucemia linfoblástica aguda se deberá estandarizar a los pacientes en riesgo estándar o alto riesgo, utilizando como criterios la edad, número de glóbulos blancos, masa extramedular y respuesta a prednisona.(1)

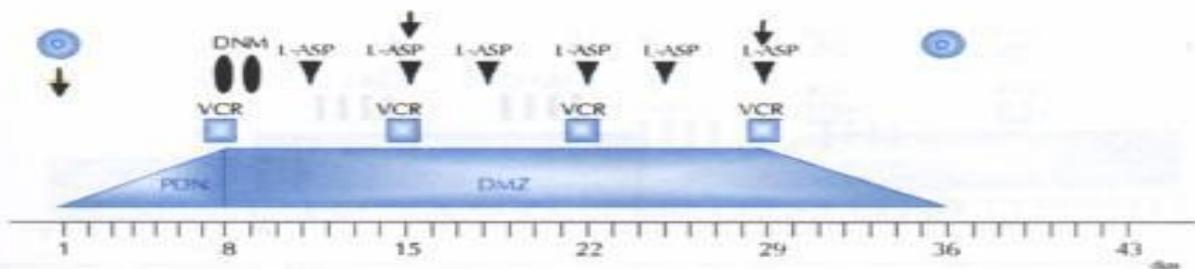
Se adjuntan el esquema general del diseño del protocolo así como los esquemas específicos según riesgos y etapas del tratamiento.

PROTOCOLO LLA 2000
RIESGO STANDARD (SR)



↓ = Methotrexate Intratecal: dosis por edad
 IND.: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x4, DNM 45 mg/mq (día 8 y 9)
 CONS.: 6-MP 50 mg/mq/día
 Prot. III: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x2, ADM 30 mg/mq x2, ARA-C 75 mg/mq, 6-TG 60 mg/mq
 INTERIM MANT.: DMZ 6 mg/mq (día 1-5), VCR 1.5 mg/mq x1 (cada 4 semanas),
 6-MP 50 mg/mq/día v.o. (día 8-28, cada 28 días), MTX 20 mg/mq/día v.o. (día 8, 15, 22)
 MANTENIMIENTO.: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x1, 6-MP 50 mg/mq, MTX 20 mg/mq

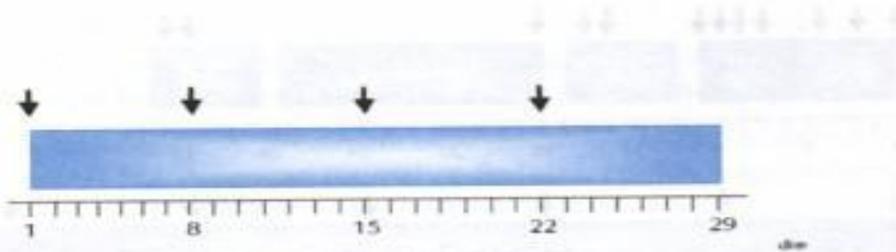
PROTOCOLO LLA 2000 - SR
Inducción



↓ = Methotrexate Intratecal los días 1, 15 y 29 Dosis por edad
 ○ = Aspirado Medular día 1 y 43
 PDN: Prednisona 20-60 mg/mq los días 1-7
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 8 → 28. Disminuir cada 3 días hasta 36
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8, 15, 22, 29
 DNM: Daunomicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 9
 L-ASP: L-Asparaginasa (Kyowa Hakko) 5,000 UIMq los días 11,15,18,22,25,29

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 <2	8 mg
≥ 2 <3	10 mg
≥ 3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - SR Consolidación

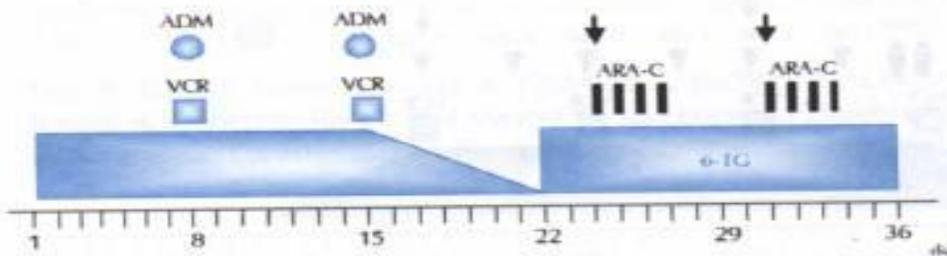


↓ = Methotrexate Intratecal los días 1, 8, 15 y 22. Dosis por edad
6-MP: 6 Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral en una dosis los días 1—> 28

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

17

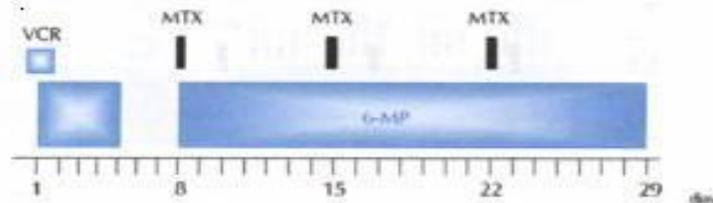
PROTOCOLO LLA 2000 - SR Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
Disminuir cada 3 días hasta el día 21
VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

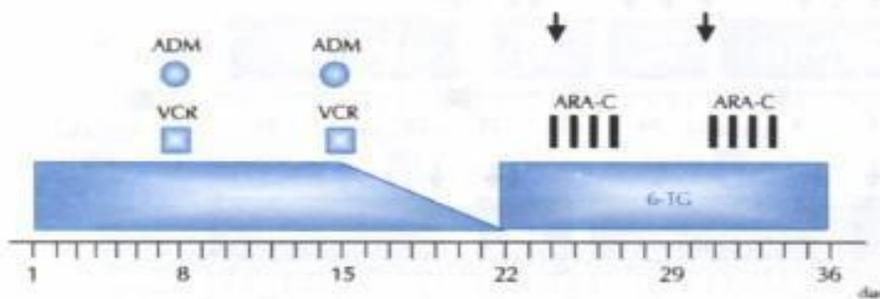
PROTOCOLO LLA 2000 - AR INTERIM Mant.



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
G-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

18

PROTOCOLO LLA 2000 - AR Reinducción

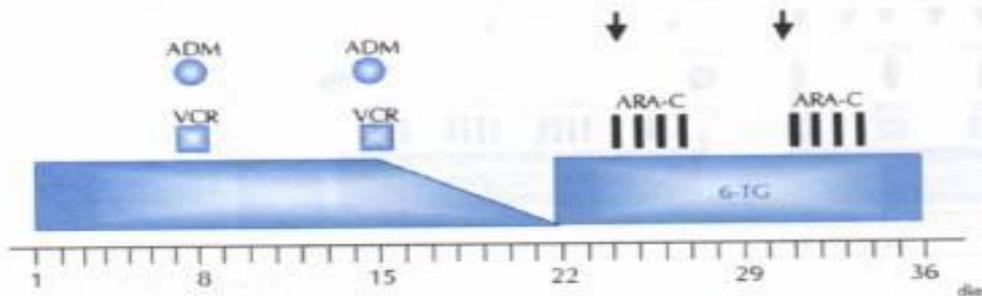


DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
Disminuir cada 3 días hasta el día 21
VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
G-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 < 2	8 mg
≥2 < 3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 – AR

Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.

Disminuir cada 3 días hasta el día 21

VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15

ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15.

6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35

ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34

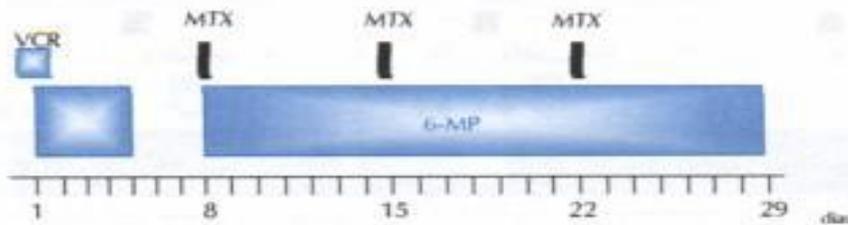
↓ = Methotresate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad.

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 < 2	8 mg
≥2 < 3	10 mg
≥3	12 mg

19

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

INTERIM Mant.



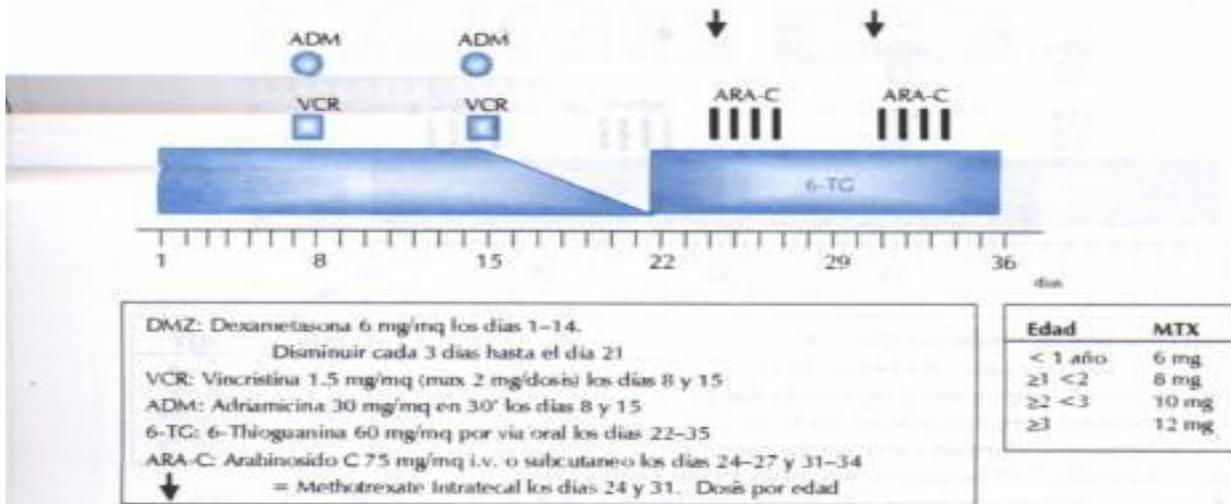
VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1

DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5

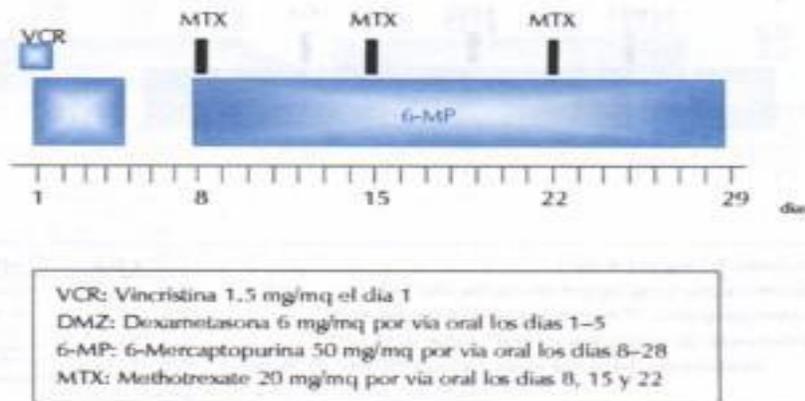
6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28

MTX: Methotresate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

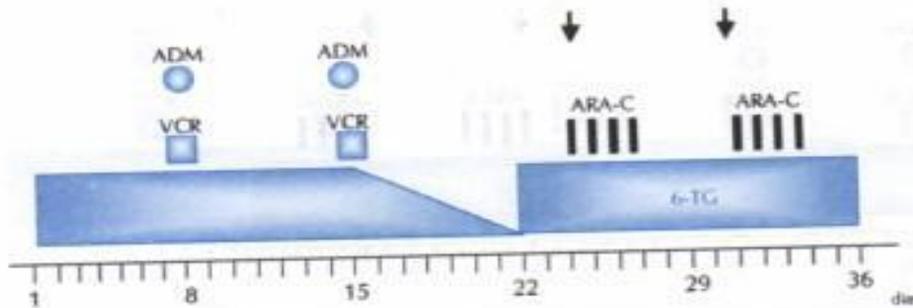
PROTOCOLO LLA 2000 – AR Reinducción



PROTOCOLO LLA 2000 - AR INTERIM Mant.



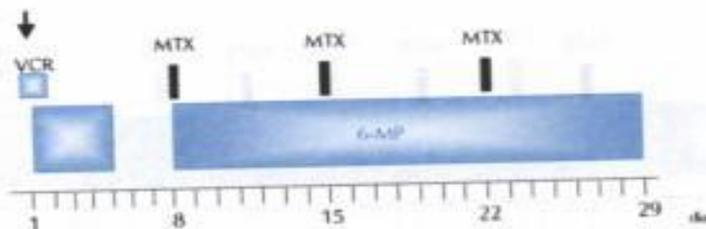
PROTOCOLO LLA 2000 – AR Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
 Disminuir cada 3 días hasta el día 21
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
 ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
 6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
 ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
 ↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

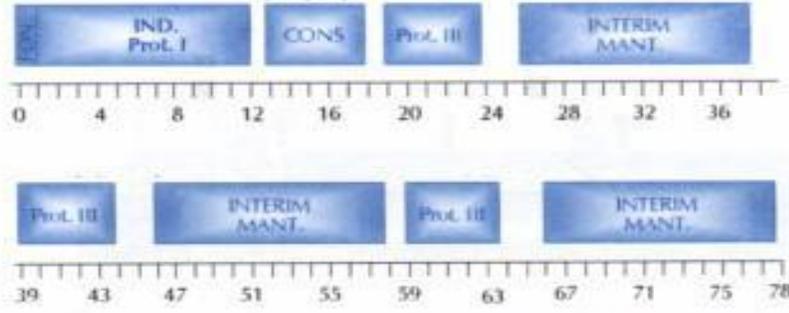
PROTOCOLO LLA 2000 - AR Mantenimiento



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
 6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
 MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22
 ↓ = Methotrexate Intratecal el día 1 y cada 56 días. Dosis por edad

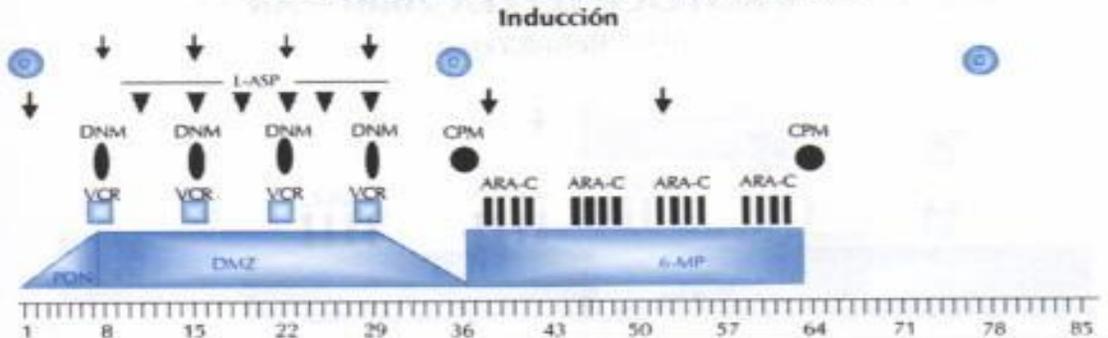
Edad	MTX
< 1 año	6 mg
1 < 2	8 mg
≥2 < 3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 ALTO RIESGO (AR) -INF-SNC



↓ = Methotrexate Intratecal: dosis por edad
 IND = Prot. I sin L-Asp y CPM 500 mg/mq/día i.v. (día 36 y 64)
 CONS.: 6-MP 50 mg/mq, MD-MTX 0.5 gr/mq x3 (día 1, 15, 29)
 Prot. III: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x2, ADM 30 mg/mq x2, ARA-C 75 mg/mq, 6-TG 60 mg/mq
 INTERIM MANT.: DMZ 6 mg/mq (día 1-5), VCR 1.5 mg/mq x1 (cada 4 semanas),
 6-MP 50 mg/mq/día v.o. (día 8-20, cada 28 días), MTX 20 mg/mq/día v.o. (día 8, 15, 22)
 MANT.: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x1, 6-MP 50 mg/mq, MTX 20 mg/mq

PROTOCOLO LLA 2000 – AR-INF SNC



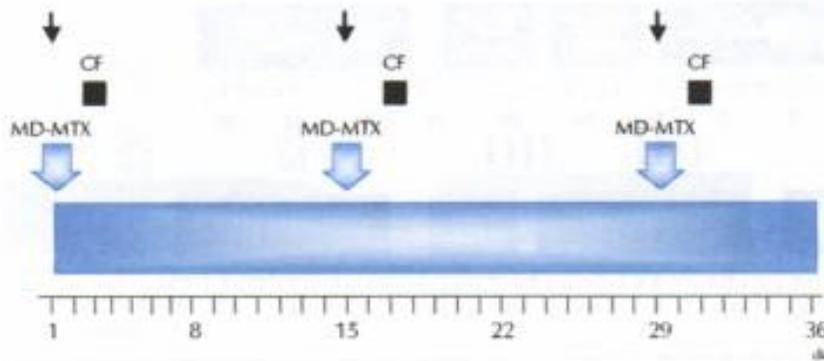
FASE Ia
 ↓ Methotrexate Intratecal los días 1, 8, 15, 22 y 29. Dosis por edad
 Aspirado Medular día 1 y 36
 PDM: Prednisona 20-60 mg/mq los días 8-7
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 8 → 28. Dexametasona cada 3 días hasta el día 17
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (mas 2 mg/mq) los días 8, 15, 22, 29
 DNM: Daunorubicina 30 mg/mq m² los días 8, 15, 22, 29
 L-ASP: L-Asparagina (Kysenta Hekko) 5.000 U/mq los días 11, 15, 18, 22, 25, 29

FASE Ib
 CPM: Cefotaximida 300 mg/mq i.v. los días 36 y 64
 ARA-C: Arabinosido-C 75 mg/mq/día s.c. los días 39-41, 45-47, 52-55, 59-62
 6-MP: 6-Mercaptopurina 60mg/mq los días 43-60
 ↓ Methotrexate Intratecal los días 45 y 59. Dosis por edad
 ↓ Aspirado Medular día 78

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Consolidación

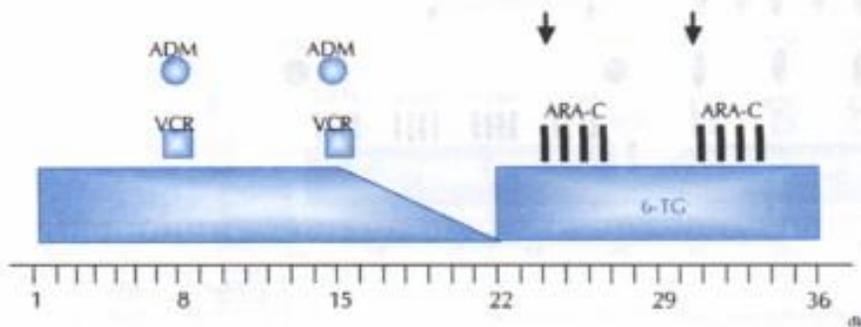


↓ = Methotrexate Intratecal los días 1, 15 y 29 Dosis por edad
 MD-MTX: Methotrexate Dosis Media 500 mg/mq e.v. 1/3 en push y 2/3 los días 1, 15 y 29
 CF: Citovorom Factor 7.5 mg/mq/dosis de producto levo (15 mg/mq/dosis de producto racemo) los días 3, 17 y 31
 6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq/día por vía oral los días 1—>36

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Reinducción

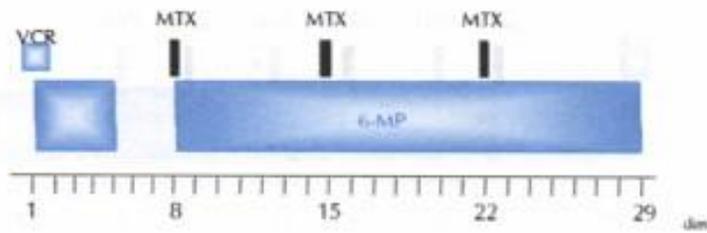


DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
 Disminuir cada 3 días hasta el día 21
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
 ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
 6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
 ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
 ↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

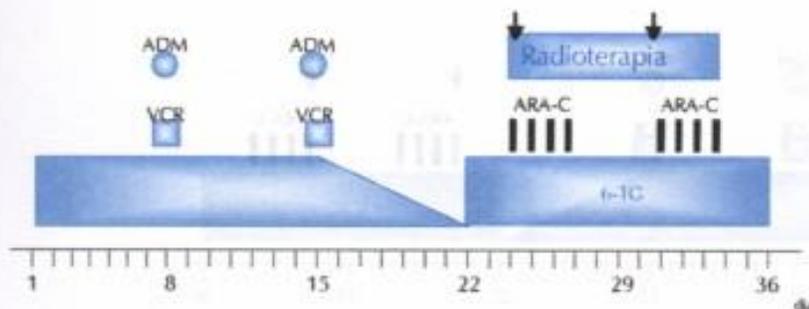
Normas para el Abordaje de las Enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas

PROTOCOLO LLA 2000 - AR
INTERIM Mant.



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
 6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
 MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

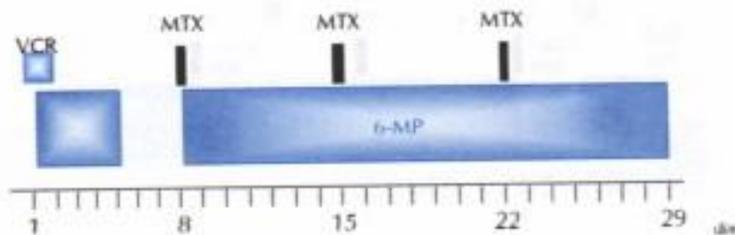
PROTOCOLO LLA 2000 – AR-Infiltración SNC
Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
 Disminuir cada 3 días hasta el día 21
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
 ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
 6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
 ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
 ↓ = Methotrexate intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad
 RADIOTERAPIA AL SNC: Dosis 1800cGy a 2400cGy los días 22-36

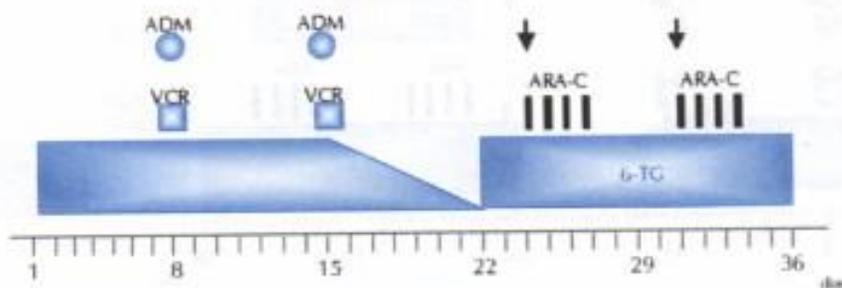
Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 < 2	8 mg
≥2 < 3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - SR INTERIM Mant.



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

PROTOCOLO LLA 2000 - SR Reinducción

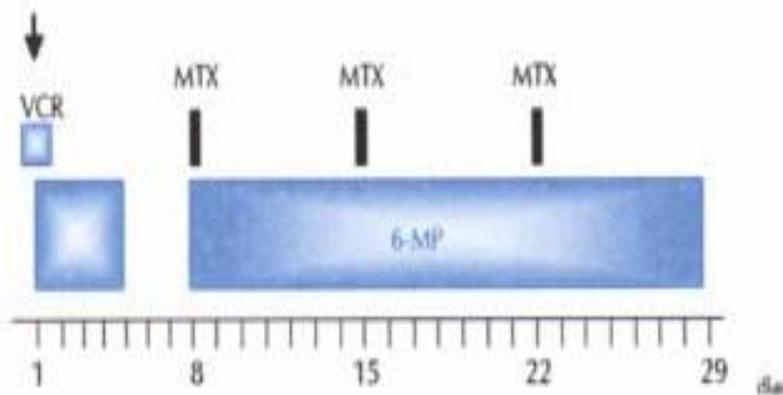


DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
Disminuir cada 3 días hasta el día 21
VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

Normas para el Abordaje de las Enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas

PROTOCOLO LLA 2000 - AR
Mantenimiento



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22
↓
edad Methotrexate Intratecal el día 1 y cada 56 días. Dosis por

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

MATERIAL Y METODO

Tipo de Estudio

Descriptivo, retrolectivo.

Universo

Constituido por los 230 pacientes que ingresaron con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda en el Servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo Marzo 2000 – Diciembre 2003, tratados con el Protocolo LLA 2000.

Muestra:

Probabilística aleatoria simple.

Constituida por los 50 pacientes que presentaron recaída, de los cuales se estudiaron 43 dado que no se encontraron 7 expedientes.

Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnósticos de Leucemia Linfocítica aguda que presentaron recaída, tratados con el protocolo LLA 2000.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica aguda que no cumplen los criterios de inclusión.
- Expedientes incompletos.

Métodos de la Recolección de la Información:

Se realizó de fuente secundaria (Expedientes clínicos y Base de Datos) el procesamiento se realizo por el Programa EPI-INFO y presentada en tablas y gráficos.

VARIABLES

1. Sexo
2. Edad
3. Procedencia
4. Estado nutricional
5. Situación clínica diagnóstico.
6. Recaída.
7. Sede de recaída.
8. Tiempo de recaída.
9. Clasificación inmunológica.
10. Interrupción de quimioterapia.
11. Causa de interrupción de la quimioterapia.
12. Duración de la interrupción de la quimioterapia.
13. Respuesta a monoterapia con prednisona.
14. Situación actual.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Escala o Valor
Sexo	Característica fenotípica del ser humano.	Masculino Femenino.
Edad	Periodo que va desde Nacimiento del paciente hasta momento del ingreso.	<1 año 1-5 años 6-10 años >10 años.
Procedencia	Origen del Paciente.	Managua Masaya Nueva Segovia Matagalpa León Jinotega Chontales Granada Madriz Estelí Carazo Rivas Chinandega
Estado Nutncional	Nivel de nutrición del paciente al Dx LLA.	Eutrófico Desnutrido.
Situación clínica al Diagnóstico.	Condición al paciente al momento del diagnóstico.	Estable Grave.
Recaída	Reinfiltración de tejidos Por células linfoblásticas	Sí____ No____
Sede de recaída	Sitio de reinfiltración por Células linfoblásticas.	Médula ósea SNC Médula ósea y SNC Médula y ocular Testicular

		Ganglionar
Tiempo de recaída	Tiempo transcurrido entre Diagnóstico y recaída	<6 meses 7-12 meses 13-18 meses 19-24 meses 25-30 meses >30 meses
Clasificación Inmunológica	Clasificación según la presencia de antígeno común, Formación de rosetas y diferenciación de linfoblastos.	Común Pre- pre B T Indiferenciada No valorable
Interrupción de Quimioterapia	Cese de la administración de quimioterapiaprevio a la recaída	Sí_____ No_____
Causa de interrupción de Quimioterapia	Razón que llevó al cese de la administración de la quimioterapia.	Neumonía y neutropenia. Mucositis y neutropenia Neutropenia. Abandono del Tratamiento.
Duración de la Interrupción de Quimioterapia	Tiempo que cesa la quimioterapia	≤7 días____ 8-12 días____ ≥13 día____
Respuesta a Monoterapia Con prednisona	Presencia de respuesta a monoterapia esteroidea	Sí_____ N_____
Condición actual	Condición del paciente al finalizar el estudio.	Remisión_____ Fallecido_____ Nueva recaída_

PLAN DE ANÁLISIS

Para el objetivo N°1

1. Edad y sexo
2. Procedencia y estado nutricional

Para el objetivo N°2

1. Situación clínica al diagnóstico de leucemia.
2. Edad – Situación clínica

Para el objetivo N°3

1. Sede de recaída y edad
2. Sede de recaída

Para el objetivo N°4

1. Interrupción de quimioterapia y recaída
2. Causa de interrupción de quimioterapia
3. Duración de la interrupción de quimioterapia

Para el objetivo N°5

1. Respuesta a monoterapia con Prednisona y recaída.

Para el objetivo N°6

1. Condición actual de los pacientes.

RESU LTADOS

Se realizó un estudio sobre factores que predisponen a recaídas en niños con Leucemia Linfocítica Aguda, tratados con el Protocolo LLA 2000, Marzo 2000 – Diciembre 2003, en este período se diagnosticaron 230 casos de los cuales presentaron recaídas 50 pacientes (21.7%) durante las diferentes fases del tratamiento, de éstos se estudiaron 43 pacientes.

Se encontró predominio del sexo masculino con 24 pacientes (55.8%) sobre el femenino 19 pacientes (44.2%) Tabla 1.

De los niños que presentaron recaída 17 casos (39.6%) pertenece al grupo etéreo de 1 –5 años, 13 casos (30.2%) de 6– 10 años y 13 casos (30.2%) mayores de 10 años, no se presentó recaída en menores de 1 año. Tabla 2.

De acuerdo a la procedencia de los pacientes el (76.8%) fueron procedentes de Managua y (23.2%) originarios del resto de los Departamentos, los que en orden de frecuencia fueron; Masaya 5 (11.6%), Nueva Segovia, Matagalpa, y León 4 (9.3%) cada uno, Jinotega, Chontales, Granada 3 (6.7%) por Departamento, Carazo, Rivas, Chinandega con 1 (2.3%) cada uno. Tabla 3.

De los pacientes estudiados el 65.1% (28 pacientes) presentaban algún grado de desnutrición y solo el 34.9% (15 pacientes) estaban eutróficos. Tabla 4.

La condición clínica al momento de diagnosticarse la Leucemia Linfocítica Aguda en los niños estudiados fue estable en 34 (79%) y graves en 9 (21%) de los pacientes estudiados. Tabla 5.

Se agrupo a los pacientes según sede de la recaída encontrándose un orden de frecuencia de médula 20 (46.6%), SNC 17 (39.6%), médula ósea y SNC 2 (4.6),

Leucemia linfocítica aguda, factores predisponentes a recaída

médula ósea y ocular 2 (4.6%), a nivel testicular y ganglionar 1 (2.3%) cada uno.

Tabla 6.

El tiempo de recaída (tiempo transcurrido entre el diagnóstico y recaída) en los niños estudiados fue menor o igual 6 meses 5 (11.6%), de 7 – 12 meses 11 (25.6%), de 13 – 18 meses 10 (23.2%), de 19 – 24 meses 7 (16.3%), de 20 – 30 meses 6 (14%), mayor de 30 meses 4 (9.3%). Tabla 7.

La clasificación inmunológica más frecuencia de Leucemia Linfocítica Aguda en lospacientes que presentaron recaída fue común el 76.8% (33 casos) seguido por Pre B y T el 7% (3 casos cada una), indiferenciada y no valorable 4.6% - (2 casos) en cada uno. Tabla 8.

De los pacientes estudiados en el 65.1% (28 casos) se realizó interrupción de la quimioterapia en 34.9% (15 casos) no se realizó interrupción del tratamiento. Tabla 9.

Se agrupó a los pacientes que interrumpió en algún momento la quimioterapia según causa encontrándose que neumonía y neutropenia fue la frecuente con 11 casos (39.3%) seguido por neutropenia 10(35.7%), mucositis y neutropenia 5 (7.9%) y abandono del tratamiento 2 (7.1)Tabla 10.

La duración de la interrupción de la quimioterapia fue <7 días (21.4%) casos; 8-13 35,7%(6 casos) y 14 días 42.9% (12 casos)Tabla 11.

El 86% (37 casos) respondió a la monoterapia con prednisona y 14% (6 casos) no respondió a la monoterapia con prednisona. Tabla 12.

Al finalizar el estudio la condición de los pacientes estudiados era: remisión 46,5% (20casos) fallecidos 37.2%(16 casos) y en una nueva recaída 16.3% (7 casos). Tabla 13.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

De Marzo 2000 a Diciembre 2003 se diagnosticaron 230 casos de Leucemia Linfocítica Aguda, lo cual refleja una incidencia de 61 casos nuevos por año, cifra similar a la reportada en estudios internacionales sobre incidencia de Leucemia Linfocítica Aguda en niños y en las estadísticas nacionales.

El 21.7% (50 pacientes) presentó recaída cifra menor a la que se presentó con el Protocolo Managua 88 que fue de 44.6%, similar al Protocolo Managua 91, que fue de 22.3% y mayor a la encontrada en el estudio realizado por el Dr. Carlos Pacheco en Enero de 1991 a Diciembre 1995 que fue de 15.3%, todos realizados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera de Managua. A nivel internacional se reporta una incidencia de recaída de 25–30%.

El sexo masculino fue el más afectado con 55.8% (24 casos) lo que está asociado a la mayor incidencia de Leucemia Linfocítica Aguda en niños del sexo masculino y que el sexo femenino está considerado de mejor pronóstico.

El grupo etáreo que con mayor frecuencia presentó recaída es el de 1 a 5 años con 13 casos (39.6%) lo que se asocia al hecho de que la incidencia máxima de Leucemia Linfoblástica Aguda ocurre entre los 3–4 años de edad.

El 23.2% de los pacientes estudiados eran originarios de Managua y 76.8% del resto de los Departamentos del País, lo que es de esperarse dado que en estos pacientes el acceso a los servicios de salud es más difícil tomando en cuenta las largas distancias que hay entre el único servicio de Hemato-Oncología del País y el sitio de origen de estos niños, por lo que constituye un factor de riesgo para recaída el origen lejano de los pacientes.

De los pacientes estudiados 65.1% presentaba algún grado de desnutrición, estado del que se ha demostrado en estudios internacionales se asocia a recaída por las

Leucemia linfocítica aguda, factores predisponentes a recaída

alteraciones de la inmunidad, así como la menor tolerancia a la quimioterapia y mayor índice de abandono del tratamiento.

La condición clínica al momento del diagnóstico fue estable en el 79% de los pacientes y graves solo en el 21% por lo que se considera que la condición clínica grave al momento del diagnóstico no fue factor de riesgo para recaída en los pacientes estudiados.

El sitio de recaída más frecuente fue la médula ósea con 46.6% seguido por sistema nervioso central con 39.6% lo que se corresponde con lo reportado por la literatura internacional.

El tiempo de recaída que se presentó con más frecuencia fue de 7–12 meses con 25.6%, seguido por 13–18 meses con 23.2%, agrupando los periodos que van de 19 – 30 meses el porcentaje es de 39.6% lo que indica que a menor tiempo transcurrido posterior al diagnóstico mayor riesgo de recaída, lo cual puede explicarse por la dilución de la quimioterapia y/o cumplimiento irregular de la misma por una razón cultural por parte de los pacientes.

La clasificación inmunológica más frecuente fue común o CALLA con 76.8%, lo cual está relacionado al hecho que es el tipo inmunológico más frecuente de Leucemia Linfocítica Aguda y no que sea un factor de riesgo para recaída.

De los pacientes estudiados 65.1% presentó interrupción de la quimioterapia considerándose factor de riesgo para recaída en los pacientes estudiados. La causa de interrupción más frecuente fue neumonía + neutropenia con 39.3%, neutropenia sola 35.7%, mucositis + neutropenia 17.9%, de lo que se deduce que la principal causa de interrupción de tratamiento es la neutropenia asociado o no a un proceso infeccioso.

Leucemia linfocítica aguda, factores predisponentes a recaída

El 86% de los pacientes presentó respuesta adecuada a la monoterapia con prednisona. Dato similar a lo referido por la literatura, reafirmando que la buena respuesta a prednisona no es un factor de riesgo para recaída.

La condición de los pacientes al finalizar el estudio fue de remisión 46.5%, fallecidos 37.2% y nueva recaída 16.3%.

CONCLUSIONES

- 1) La incidencia de recaída en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda, tratados con el Protocolo LLA 2000, fue de 21.7%.
- 2) Los pacientes más afectados fueron grupo etáreo 1 – 5 años y del sexo masculino.
- 3) La procedencia de la mayoría de los pacientes es fuera de Managua.
- 4) La desnutrición es factor importante asociado a recaída.
- 5) Al momento de diagnóstico la condición clínica de los niños era estable en la mayoría de los pacientes en todas las edades.
- 6) Las sedes de recaída más frecuente fueron médula ósea y sistema
- 7) nervioso central.
- 8) A menor tiempo transcurrido posterior al diagnóstico mayor asociación
- 9) con recaída.
- 10) CALLA positivo es el tipo inmunológico más frecuente.
- 11) La interrupción de quimioterapia constituye un factor asociado importante para recaída. Siendo la neutropenia la principal causa de interrupción.
- 12) A mayor tiempo de interrupción de quimioterapia mayor asociación con recaída.
- 13) La mayoría de los pacientes respondió adecuadamente a
- 14) monoterapia esteroidea.

RECOMENDACIONES

- 1) Realizar coordinaciones con los SILAIS de los diferentes departamentos del país para facilitar transporte a pacientes de origen lejano al Hospital Manuel de Jesús Rivera para su debido seguimiento.
- 2) Brindar educación a los familiares de los pacientes sobre la importancia de una alimentación balanceada y los sustitutos nutricionales naturales presentes en la comunidad a utilizar ante la falta de recursos económicos con el fin de mejorar el estado nutricional de los niños e implementar la realización de huertos familiares.
- 3) Intensificar la educación a pacientes y familiares con el fin de disminuir los riesgos de sufrir procesos infecciosos asociados a neutropenia que llevan a interrupción de quimioterapia y continuar la utilización temprana de antibióticos ante la presencia de infecciones.
- 4) Disminuir en la medida de lo posible la duración de las interrupciones de la quimioterapia en los pacientes con Leucemia.
- 5) Establecer un plan de educación a pacientes y familiares con el fin de hacer conciencia de la importancia del cumplimiento de la quimioterapia.
- 6) Implementar el uso de factores estimulantes de colonia con el fin de disminuir la frecuencia de la neutropenia y por ende la dilución de la quimioterapia.
- 7) Continuar realizando estudios que ayuden a identificar factores que predisponen a recaídas en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda con el fin de prolongar la de vida de estos niños.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Nicaragua, Ministerio de Salud, Normas para el abordaje de las enfermedades hemato-oncológicas pediátricas, Managua, H.M.J.R; 2000 Página.
- 2) López B. Antonio et al "Leucemia Linfoblástica". Enciclopedia Iberoamericana Hematología, Vol. II España, Ediciones Universidad de Salamanca, 1992 Pág.348-361.
- 3) "Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños" PAN American Journal. of Public Health OPS 1999 Vol. 6 N°2 Pág.716-719.
- 4) Meneghello E. Pediatría "Leucemia" Quinta Edición, Buenos Aires:
- 5) Editorial médica Panamericana 1997, Pág. 1812 – 1822.
- 6) Improved disease free survival of children with acute lymphoblastic leukemia at high risk for early relapse with New York regimen A new intensive therapy protocol, A report from the children cancer study groups "Clin Oncol
- 7) USA 1986 N°4, Pág. 744 – 752.
- 8) Behrman R.E, Pediatría "Leucemias " Decimoquinta edición. México D.F.; McGraw-Hill Interamericana Editores 1997. Pág. 1813 – 1819.
- 9) Feureagent therapy for treatment of childhood acute Lymphoblastic Leukemia" N. Engl J. Med USA 1986 Julio, Pág. 706 – 712.
- 10) Ortega JJ A. et al "Intensificación del Tratamiento inicial en las Leucemias agudas linfoblásticas de medio y alto riesgo en el niño", Madrid, 1989 . 30,2 Pág. 109 – 115.
- 11) Reyes S. Yamileth. Hepatotoxicidad secundaria a quimioterapia en tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, Marzo 1993 – Julio 1995, Hospital Manuel de Jesús Rivera. Managua 1996 pág. 28.
- 12) Pacheco E. Carlos. Inmunofenotipo, Morfología de leucemia linfoblástica aguda en Servicio de Hemato-Oncología, Hospital Manuel de Jesús Rivera. Enero 1994 – Diciembre 1995. Managua 1996, Pág.
- 13) "Nutritional status and socio-economic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia". Journal Cancer: 1998 Supplement 11, 52-55.

A N E X O S

Grafico No. 1- Edad y Sexo en Pacientes con diagnósticos LLA, tratados con el protocolo LLA 2000, que representaron recaídas en el servicio de Hemato-Oncología, H.M.J.R., Marzo 2000- Diciembre 2003

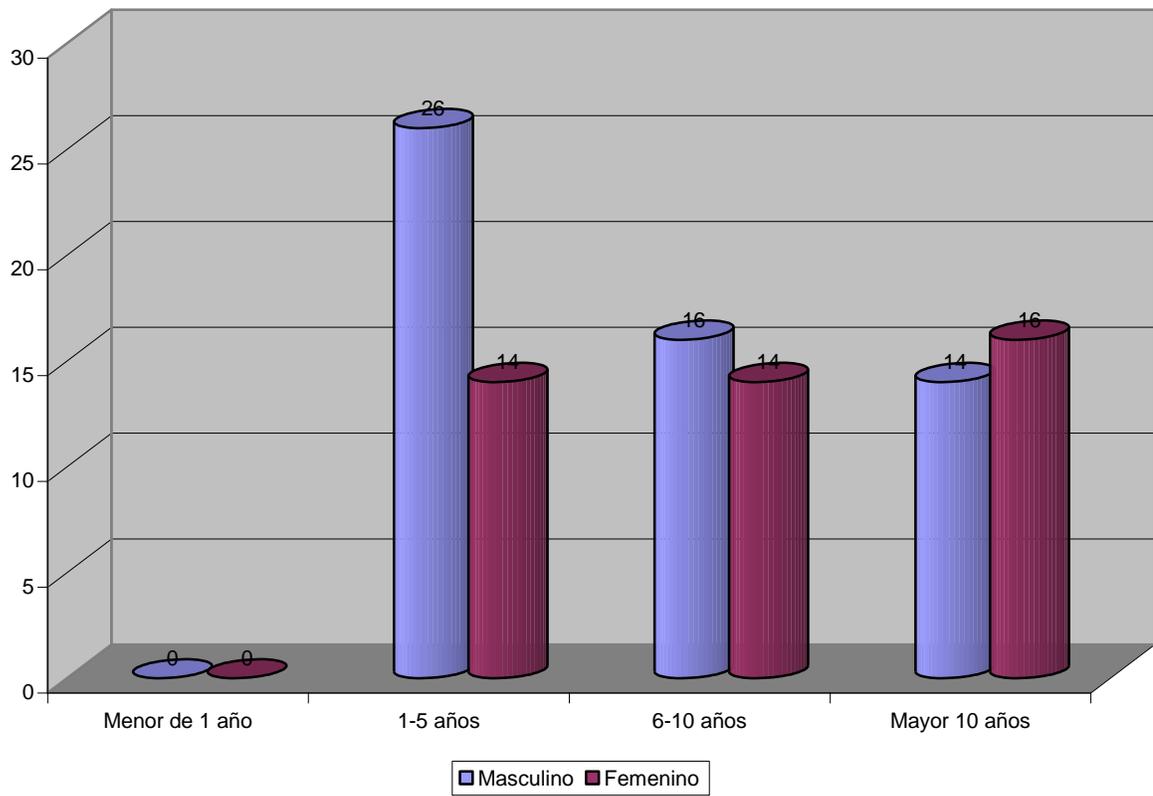


Gráfico No.2 - Procedencia-Estado Nutricional al momento del Diagnóstico LLA en pacientes tratados con protocolo LLA 2000, que presentaron recaída en el servicio de Hemato-Oncología. H.M.J.R. Marzo 2000-Diciembre 2003.

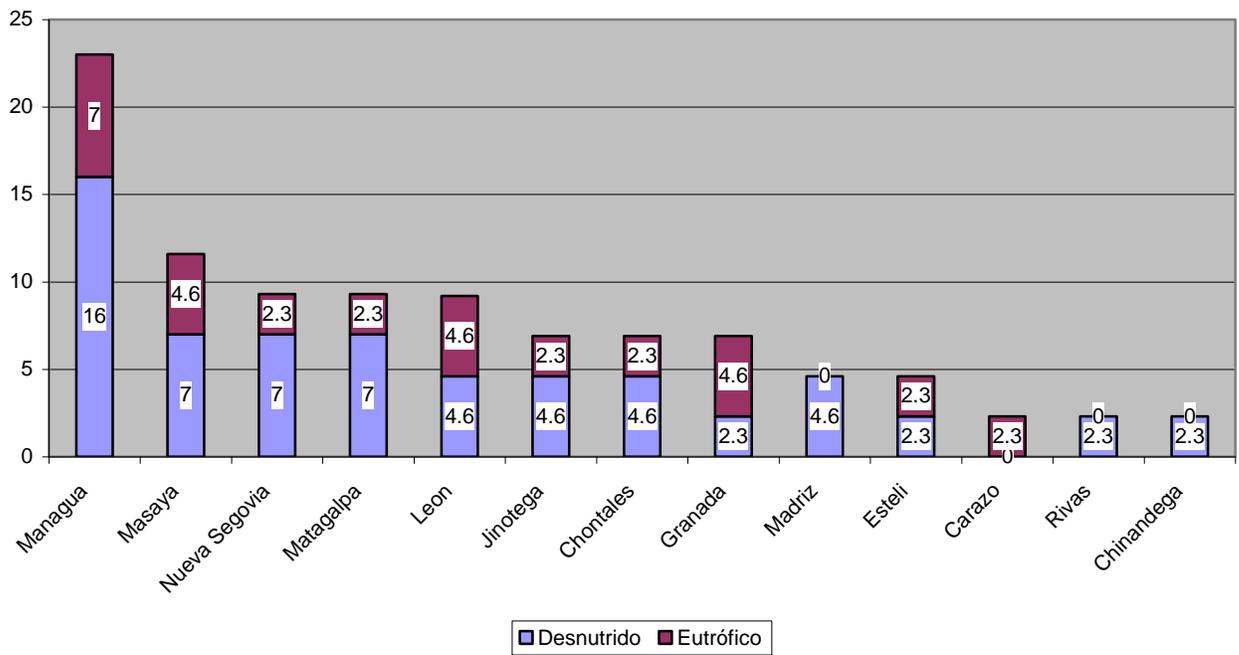


TABLA No. 3
Condición Clínica al momento del diagnóstico de LLA, en
pacientes tratados con el protocolo LLA 2000 en el
Servicio Hemoto-Oncología Hospital Manuel de Jesús
Rivera Marzo 2000-Diciembre 2003

Condicion Clinica al momento del Diagnóstico	No.	%
Estable	34	79
Grave	9	21
Total	43	100

Grafico No. 4 - Edad - Situación Clínica al momento del Diagnóstico de LLA, en pacientes tratados con el Protocolo LLA 2000, que representaron recaída Servicio Hemato - Oncología, H.M.J.R, Marzo 2000 - Diciembre 2003

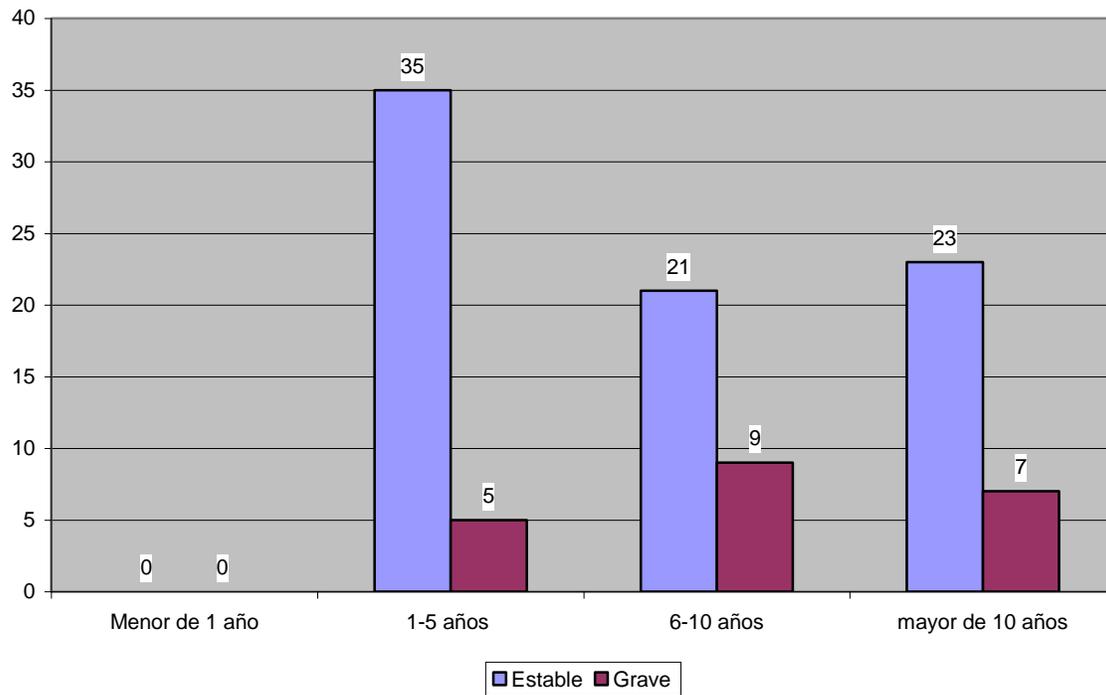


Grafico No. 5 - Sede de recaída - edad en pacientes con diagnóstico LLA, tratados con Protocolo LLA 2000, Servicio Hemato - Oncología, H.M.J.R Marzo 2000 -Diciembre 2003

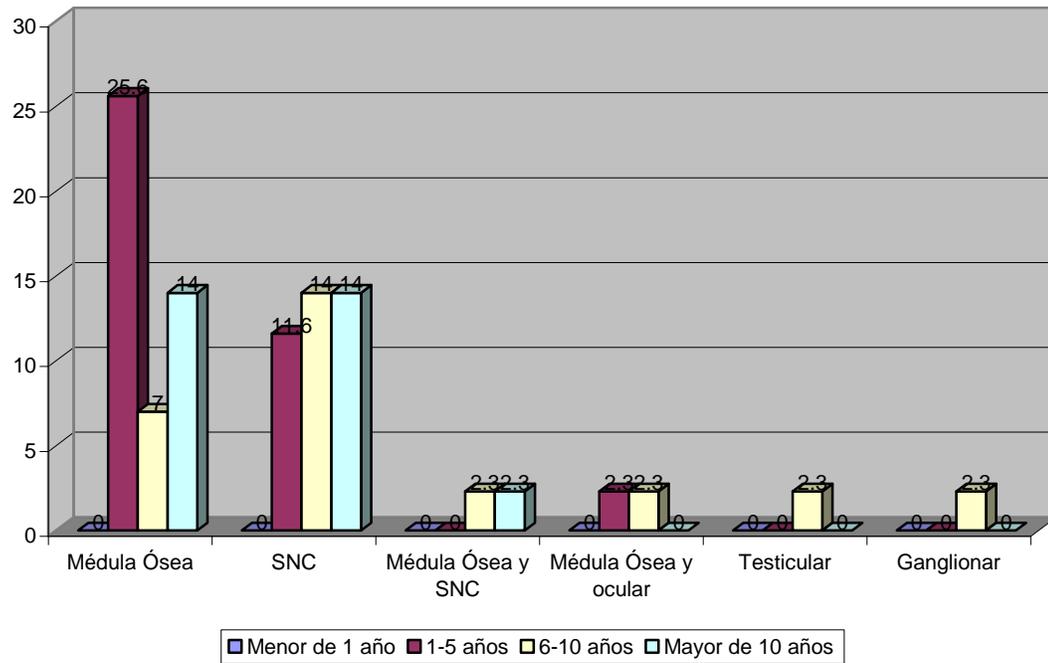


Gráfico No. 6 - Tiempo - Sede de recaída en pacientes con diagnóstico LLA, tratados con Protocolo LLA 2000, Servicio de Hemato-Oncología, H.M.J.R Marzo 2000-Diciembre 2003

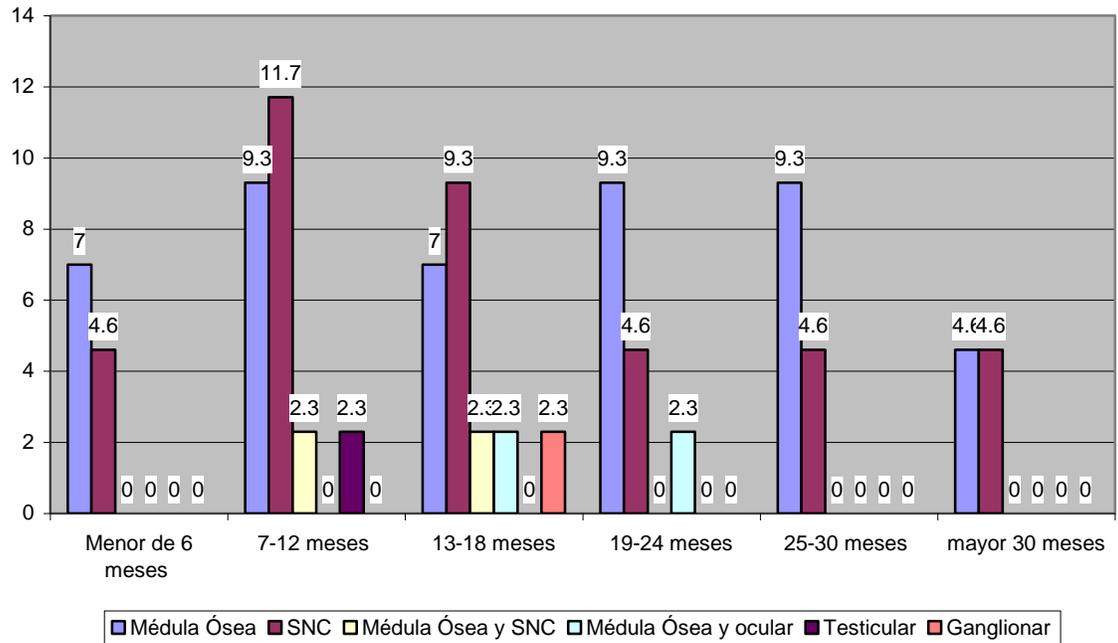


TABLA No. 7
Clasificación inmunológica de LLA en pacientes tratados con el Protocolo LLA 2000 en el Servicio Hemato-Oncología Hospital Manuel de Jesús Rivera Marzo 2000-Diciembre 2003

Clasificación inmunológica	No.	%
Común	33	76.8
Pre Pre B	3	7.0
T	3	7.0
Indiferenciada	2	4.6
No valorable	2	4.6
Total	43	100

Gráfico No. 8 - Interrupcion de quimioterapia del Protocolo LLA 2000, en pacientes que presentaron recaídas en Servicios de Hemato-Oncología, H.M.J.R Marzo 2000 - Diciembre 2003

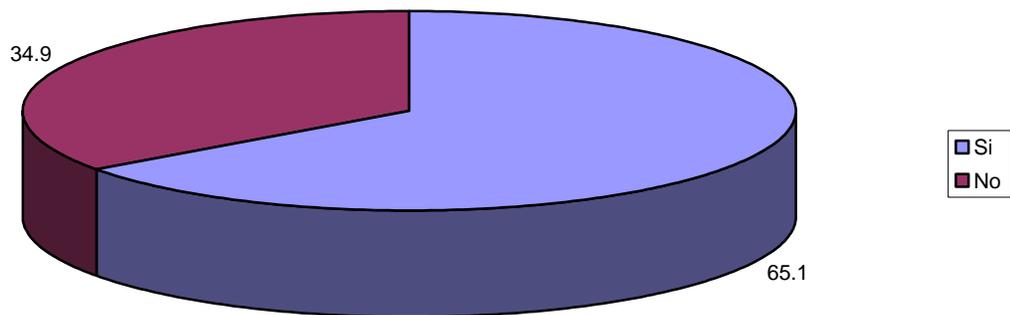


TABLA No. 9

Causa de interrupción de quimioterapia del Protocolo LLA 2000, en pacientes que presentaron recaída en el Servicio Hemato-Oncología Hospital Manuel de Jesús Rivera Marzo 2000 - Diciembre 2003

Causas de Interrupción	No.	%
Neumonía y Neutropenia	11	39.3
Neutropenia	10	35.7
Mucositis y neutropenia	5	17.9
Abandono de tratamiento	2	7.1
Total	28	100

Gráfico No.10 - Duración de interrupción de quimioterapia, en pacientes tratados con el Protocolo LLA 2000, que presentaron recaída, Servicios de Hemato-Oncología, H.M.J.R. Marzo 2000 - Diciembre 2003

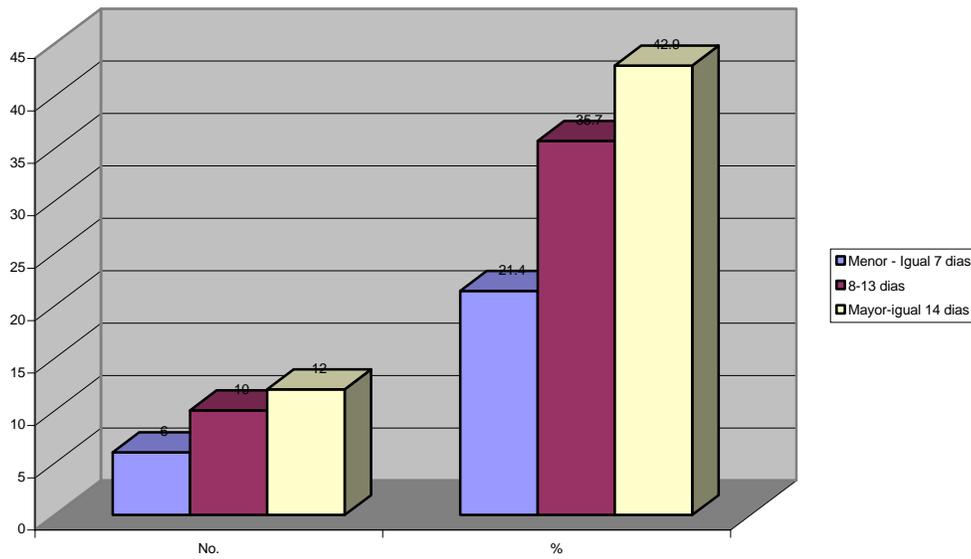
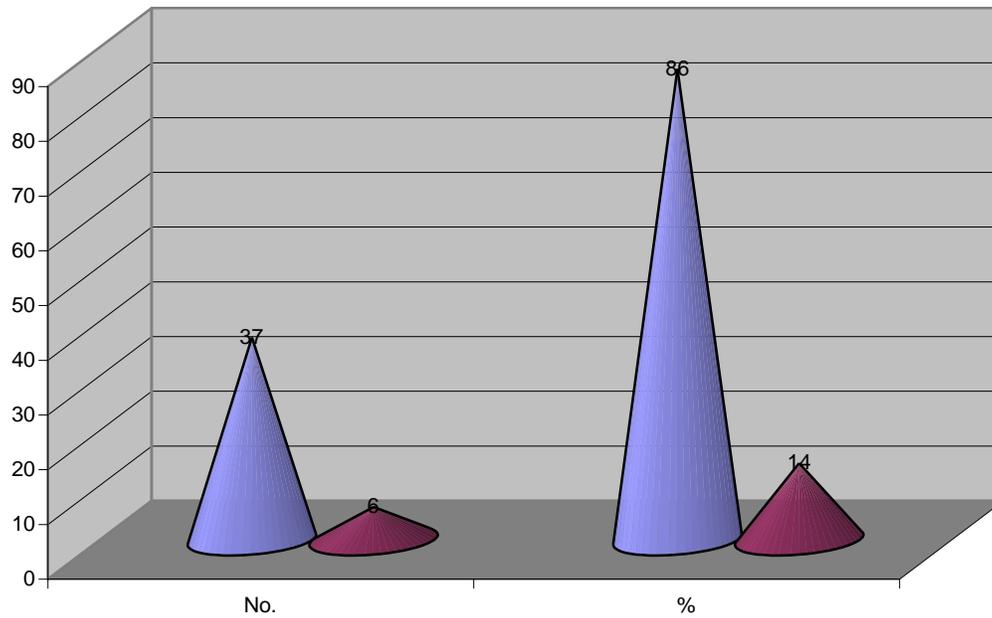


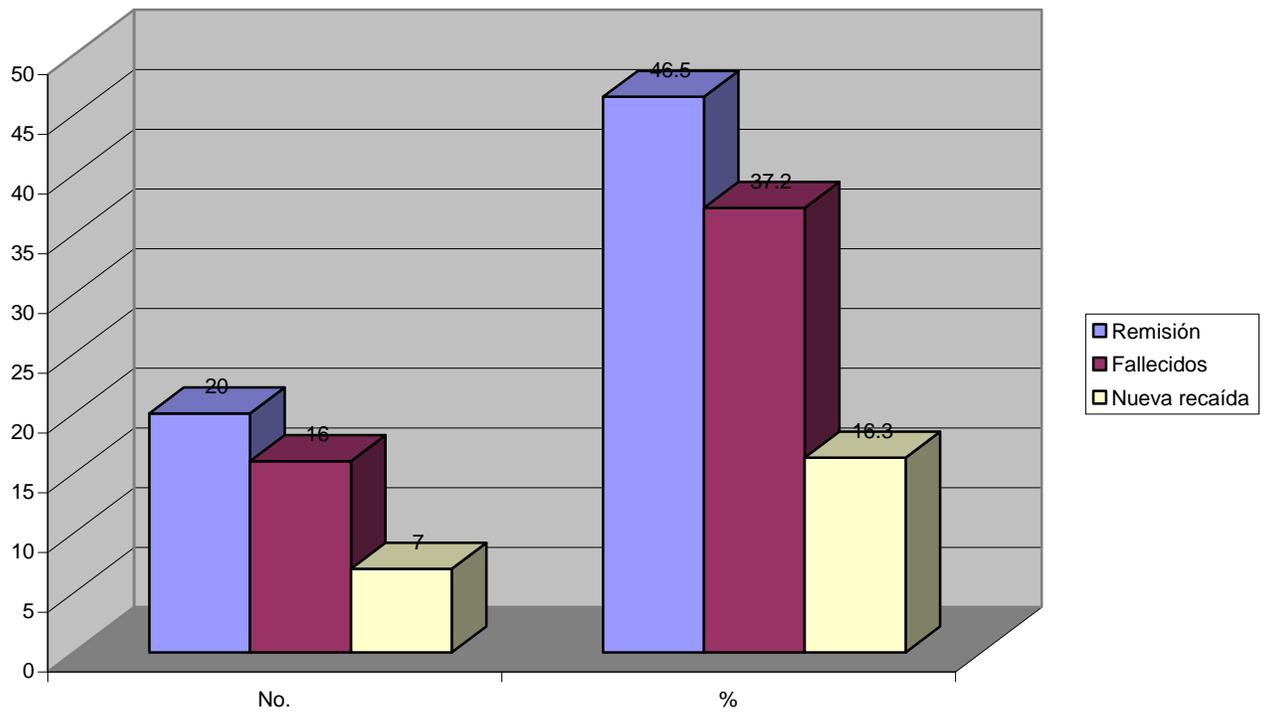
Grafico No. 11 - Respuesta a monoterapia con Prednisona en Pacientes tratados con el Protocolo LLA 2000, Servicio de Hemato - Oncología H.Mj.J.R Marzo 2000 - Diciembre 2003



Fuente: Bases de Datos y Expediente Clínico

■ SI ■ No

Gráfico No. 12 - Condición actual de los pacientes tratados con Protocolo LLA 2000, y que presentaron recaída en el Servicio de Hemato-Oncología, H.M.J.R Marzo 2000-Diciembre 2003



**DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGIA
HOSPITAL MANUEL DE JESUS RIVERA "LA MASCOTA"**

HOJA RECOLECTORA DE DATOS

Nombre y Apellidos _____

No. Expediente _____

Sexo : M _____ F _____

Edad: < 1 año _____ 1-5 años _____ 6-10 años _____ > 10 días _____

Procedencia:

Managua	_____	Granada	_____
Masaya	_____	Madriz	_____
Nueva Segovia	_____	Estelí	_____
Matagalpa	_____	Carazo	_____
León	_____	Rivas	_____
Jinotega	_____	Chinandega	_____
Chontales	_____		

Estado Nutricional: Eutrófico _____
Desnutrido _____

Situación Clínica al Diagnostico: Estable _____
Grave _____

Inmunofenotipo: Común _____
T _____
Indiferenciada _____

Interrupción quimioterapia: Si _____
No _____

Causa de interrupción de quimioterapia

1. Neutropenia _____
2. Neumonía y Neutropenia _____
3. Mucositis y Neutropenia _____
4. Abandono del tratamiento. _____

Duración de la interrupción de la quimioterapia

≤7 días _____ 8-13 días _____ ≥14 días _____

Respuesta a prednisona: Si _____
No _____

Recaída Si _____
No _____

Sede de recaída MO _____
SNC _____
Test _____
Mo y SNC _____
Otro _____

Tiempo de recaída: 5-6 meses _____
7-12 meses _____
13-18 meses _____
19-24 meses _____
25-30 meses _____
> 30 meses _____

Situación Actual

Remisión _____
Fallecimiento _____
Nueva recaída _____