

UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTO TORIBIO DE MOGROVEJO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**TIEMPO DE RECAÍDA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA DE
INDUCCIÓN EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL NACIONAL DE
CHICLAYO**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE

MÉDICO CIRUJANO

AUTORAS

DIANA KATHERINE BURGA GUEVARA

BRENDA AURORA DOLORES TAFUR HOYOS

ASESOR

MGTR. VÍCTOR HUGO DIAZ SILVA

<https://orcid.org/0000-0002-4595-6458>

Chiclayo, 2020

Dedicatoria

A Dios, por habernos dado la oportunidad de lograr este gran reto en nuestras vidas A cada una nuestras familias en especial a nuestros padres por el apoyo incondicional, por toda la confianza depositada en cada una de nosotras, por su amor, su sacrificio, por ser nuestra principal motivación ,para la culminación de nuestros estudios y logro de objetivos.

Agradecimientos

A Dios por darnos la fortaleza física y espiritual ante los retos que nos ha tocado asumir. A cada uno de nuestros padres por motivar en nosotras el deseo de superación, por su paciencia cuando todo parecía no avanzar, y por su infinita confianza de que llegaremos a ser unas buenas profesionales siendo este nuestro mayor anhelo.

A nuestros amigos por su cariño y apoyo constante para el logro de nuestros objetivos.

A nuestro asesor Víctor Hugo Díaz Silva por ser tolerante, comprensivo, con nuestros errores y tardanzas por darnos plena confianza y resolver nuestras dudas. A su esposa, la Sra. Génesis por su paciencia y sus acertados aportes en el desarrollo de esta investigación.

Índice

Resumen	4
Abstract	5
I. Introducción	4
II. Revisión de literatura	8
III. Materiales y métodos	10
IV. Resultados	12
V. Discusión	21
VI. Conclusiones	23
VII. Recomendaciones	24
VIII. Referencias	25
IX. Anexos	28

Resumen

OBJETIVO: Analizar el tiempo de recaída posterior a quimioterapia de inducción en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) atendidos en un hospital nacional de Chiclayo.

MÉTODO: Estudio observacional analítico de una cohorte retrospectiva. Se revisaron las historias clínicas de pacientes cuya edad está entre 2 y 15 años con diagnóstico de LLA atendidos en un hospital nacional de Chiclayo y que alcanzaron remisión completa al término de la inducción.

RESULTADOS: Los pacientes estudiados presentaron una mediana de edad de 5 años, un recuento de leucocitos de 18 760 pmc, 28% tuvieron enfermedad mínima residual presente al término de la inducción. La respuesta a prednisona, la respuesta temprana a inducción y la enfermedad mínima residual positiva al término de la inducción se presentaron en un 53%, 42% y 28% respectivamente. 43% de los pacientes tuvieron recaída. El 50% de los casos ya habían recaído antes de los dos años de diagnóstico. Al año se encontró una recaída de 36%; a los dos años, una recaída de 53% y a los cinco años, una recaída de 58%.

CONCLUSION: El tiempo de recaída no se vio afectado por la clasificación de riesgo según protocolo Essalud; pero sí, por los días de diferimiento de la quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Linfoblástica Aguda, Recaída, Quimioterapia. (*Fuente: DECS- BIREME*)

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the relapse`s time after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated at a national hospital in Chiclayo. **METHOD:** Analytical observational study of a retrospective cohort. The medical records of patients whose age is between 2 and 15 years with diagnosis of ALL was treated on the national hospital at Chiclayo and who achieved complete remission at the end of induction were reviewed. **RESULTS:** The patients studied presented a median age of 5 years, a leukocyte count of 18,760 pmc, 28% had minimal residual disease present at the end of induction. The prednisone response, the early response to induction and the minimum residual positive disease at the end of the induction were 53%, 42% and 28% respectively. 43 patients had relapsed .50% cases had already relapsed before two years of diagnosis. In a year 36% did had relapsed. In two years, a relapse was 53% and five years the relapse was 58%. **CONCLUSION:** The relapse time has not affected by the risk classification according to the Essalud`s protocol but by the days, of deferred chemotherapy.

KEYWORDS: Leukemia acute lymphoblastic, Recurrence, Chemotherapy. (*Source: Mesh BIREME*)

I. Introducción

En lo que va del 2017 se han diagnosticado 62,130 casos de leucemia en Estados Unidos, de los cuales el 9,7% corresponden a leucemia linfoblástica aguda (LLA), con una distribución de más del 50% en menores de 20 años, y una relación de 3:2 entre hombres y mujeres ⁽¹⁾. Así mismo, se establece una mortalidad de 0.4 por 100.000 personas y en lo que respecta a la supervivencia, era del 41% hace 40 años. ⁽²⁾ Y para los años 2006-2012 es del 90% en pacientes con LLA. ⁽¹⁾ Una realidad muy similar es la de Reino Unido donde en el 2014 se registraron 758 nuevos casos de LLA, la prevalencia también fue mayor en el sexo masculino y las tasas de mortalidad han descendido en más del 53%. ⁽³⁾

En Latinoamérica un estudio denominado CONCORD 2, encuentra que la prevalencia de cáncer (163 por 100 000) es menor que en Europa (264 por 100 000) y estados Unidos (300 por 100 000) y que el problema radica en el alto índice de mortalidad, que es casi el doble de la proporción que tienen los países desarrollados. Además, indica que la supervivencia de la leucemia linfoblástica aguda infantil es inferior al 60% en varios países latinoamericanos poco desarrollados. ⁽⁴⁾

En Perú, la Dirección General de Epidemiología del MINSA en el 2013 reconoce 3801 casos de cáncer en niños menores de 15 años, de los cuales 1679 correspondieron a leucemias (44.2%) y el resto se divide en neoplasias de encéfalo, ojo y anexos, ganglios linfáticos, huesos, cartílago y articulaciones. Dicho informe notifica un promedio aproximado de 634 casos de leucemia por año; también se ha encontrado que las leucemias corresponden al segundo tipo de cáncer con mayor carga de enfermedad a nivel nacional. Según este mismo boletín, en Lambayeque, la tasa ajustada de mortalidad es la segunda más alta después de Amazonas. ^(5, 6)

Si bien la leucemia linfoblástica aguda no es una condición altamente prevalente en el Perú, sí lo es en cuanto al alto costo, en términos de calidad de vida, sobrecarga de enfermedad, mortalidad y recursos. En tal sentido, es necesario efectuar estudios que consideren otros factores que influyan en la recaída de esta población. La realización del presente estudio permite analizar los factores de riesgo para recaída incluyendo al diferimiento en la terapia como un posible factor de riesgo de recaída en niños con LLA. Todo ello permitirá proponer cambios en la gestión hospitalaria para optimizar el tiempo de espera entre cada sesión de quimioterapia.

Por ello, ¿cuál es el tiempo de recaída posterior a la quimioterapia de inducción en niños con LLA atendidos en un hospital nacional de Chiclayo? Se planteó como objetivo principal el analizar el tiempo de recaída posterior a quimioterapia de inducción en niños con LLA atendidos en un hospital nacional de Chiclayo. Y como objetivos específicos 1) Describir las características clínico-hematológicas de los niños con LLA atendidos en un hospital nacional de Chiclayo. 2) Determinar el tiempo de recaída según la edad, recuento leucocitario, respuesta a prednisona, respuesta temprana a inducción, tipo de leucemia, infidelidad de línea, enfermedad mínima residual al día 15 y tiempo de diferimiento de la quimioterapia de inducción y consolidación de los niños con LLA atendidos en un hospital nacional de Chiclayo. 3) Establecer la relación entre tiempo de recaída según los factores de riesgo y tiempo de diferimiento de la quimioterapia de inducción y consolidación de los niños con LLA atendidos en un hospital nacional de Chiclayo.

II. Revisión de literatura

La LLA ha dejado de ser una enfermedad mortal a ser una altamente curable en países desarrollados. Distinta es la situación en países en vías de desarrollo dónde hay poca o no es confiable la información para juzgar críticamente el impacto del tratamiento que reciben los niños con LLA ^(1,11)

Salzer y colaboradores en su estudio resultados a largo plazo del grupo de oncología pediátrica para la leucemia linfoblástica aguda infantil 1984-2001 hallaron que el factor que más impacta en el tratamiento son las recaídas, de tal modo que evidenciaron mayor recaída en países en vías desarrollo (20%) a comparación del 10% en países desarrollados. ^(12,13) Siendo la recaída a nivel de médula ósea la más frecuente durante el tratamiento.

El Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) y Pediatric Oncology Group, desde los años 80, modificaron sus esquemas de tratamiento ajustándolos al riesgo de recaída, en especial a la presencia de enfermedad residual mínima (ERM). Así, se reconocen esquemas más intensos, con nuevos y mejores medicamentos, con mayor prevención y control de efectos adversos, apoyo transfusional y la adecuación del tratamiento a la respuesta. ⁽¹¹⁾ Asimismo, en los países en vías de desarrollo, los protocolos de quimioterapia son modificados acorde a la realidad de cada país y hospital sin dejar de lado el enfoque que ofrecen los grupos internacionales.

Moreno M, en su investigación en niños con LLA del Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins (HNERM) durante 1999 a mayo del 2004 encuentra que el 66% de los pacientes obtuvieron una buena respuesta al tratamiento (66%) con el esquema de LLA- 2000 HNERM; a diferencia de los esquemas anteriores, cuya respuesta no superaba el 45%. ⁽¹⁴⁾

Los factores de riesgo para recaída reconocidos varían según las guías de cada región. Así tenemos que, según el BFM los grupos de riesgo son: riesgo estándar, alto riesgo y riesgo intermedio; ⁽¹⁵⁾ mientras que, en Perú, el protocolo LLA- 2000 HNERM tiene una clasificación que incluye riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo. ⁽¹²⁾

Se identifican factores clínicos, del tumor y del tratamiento como elementos que optimizan la terapia. En la mayoría de los estudios, se considera a la edad y el conteo de leucocitos al diagnóstico como los más importantes factores clínicos para predecir la recaída. ⁽¹⁷⁾ Otros factores vinculados a sus características biológicas de las células tumorales son el fenotipo B o

T y la presencia de alteraciones cromosómicas, tales como: hipodiploidias, t(9,22), t(1,19), t(4,11).^(1,4,11-14) También existen factores relacionados con la respuesta al tratamiento; dentro de ellos tenemos: respuesta al tratamiento en el día 15 de inducción, respuesta a prednisona, presencia de ERM.⁽¹²⁾ Asimismo, se propone como factor de respuesta al momento de la recaída y el lugar donde ocurre ésta.⁽¹⁸⁾ Todos estos factores han permitido establecer esquemas de tratamiento más eficientes durante los últimos años

III. Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico de una cohorte retrospectiva integrada por los niños con diagnóstico de LLA atendidos en un hospital nacional de Chiclayo durante los años del 2011 al 2016. Los criterios de inclusión fueron pacientes de uno a 15 años con diagnóstico de LLA realizado en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (HNAAA) que hayan iniciado el tratamiento de inducción en el mismo hospital y que hayan obtenido remisión completa al finalizar el tratamiento en su fase de inducción Ia. Se excluyeron a aquellos pacientes cuya historia clínica se perdió o cuyas historias clínicas se encuentren con datos incompletos y que, luego de haberlos buscado en documentos relacionados, no se completó la información pertinente.

No se efectuó el cálculo de tamaño muestral debido a que se consideraron todos los pacientes que fueron tratados en el HNAAA durante el período 2011 – 2016. Se identificó niños con LLA mediante la base de datos obtenida del área de Informática y Epidemiología según el código C91.0 del CIE10. Inicialmente, se obtuvo una lista con un total de 107 pacientes. Posteriormente, se corroboraron los datos quedando con 75 historias clínicas de pacientes para procesar.

Se revisaron historias clínicas de todos los pacientes desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de recaída. Para completar datos ausentes, se revisó la base de datos del servicio de hematología donde se obtuvieron datos sobre la fecha de las quimioterapias y la recaída de los pacientes. Además, se revisaron los informes de aspirado de médula ósea para confirmar la fecha de recaída. Los datos fueron recolectados en una ficha elaborada por los autores y se registraron en una hoja de cálculo de acceso gratuito. Una vez terminada la recolección, se verificó la correspondencia de los datos. Toda la información se guardó en la computadora del investigador.

Para llevar a cabo el plan de análisis estadístico se utilizó el programa Epidat 3.1. La fase descriptiva incluyó a las medidas de tendencia central (mediana y cuartiles) para las variables cuantitativas; mientras que para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y porcentuales. Para la descripción bivariada se trabajó con tablas de doble entrada. También se realizaron cálculos de medidas de asociación (riesgo relativo), pruebas de independencia de Chi2 o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas; mientras que la prueba de U de

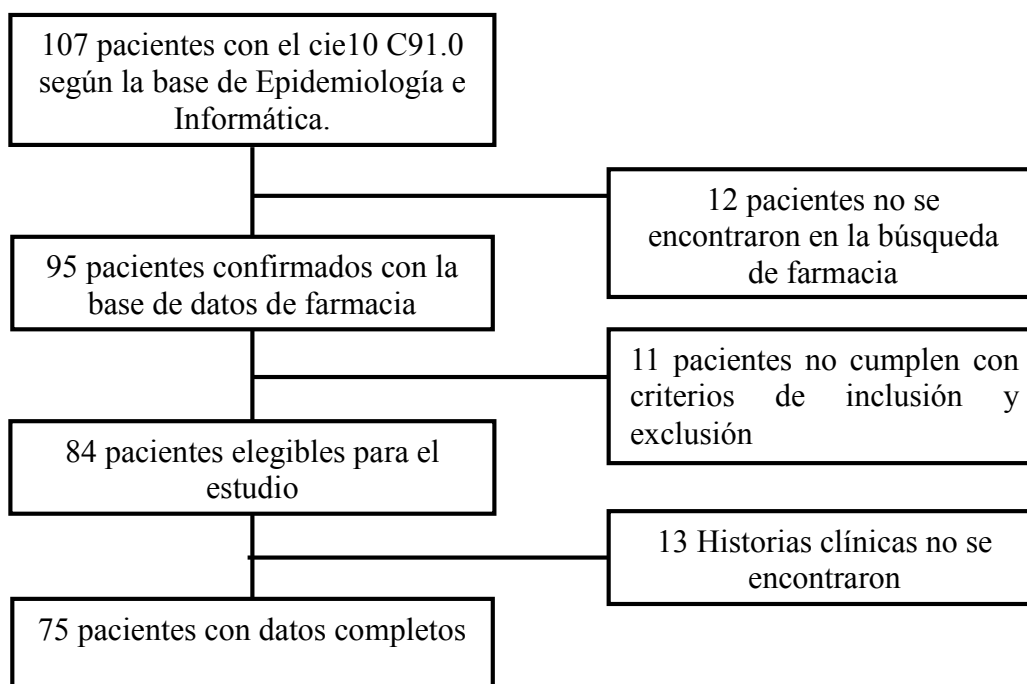
Manh-Whitney, para variables categóricas y cuantitativas. Finalmente, se utilizó la prueba de Nelson Aalen para analizar el tiempo de recaída.

La presente investigación contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo y del Comité de Investigación del HNAAA. La información se recolectó de manera confidencial y se almacenó en una base de datos a la que sólo tuvieron acceso los investigadores.

IV. Resultados

Después de realizar la búsqueda, según código de ingreso, se obtuvieron 107 pacientes con diagnóstico de LLA. Posteriormente, se identificó a 95 historias con un diagnóstico correcto. Después de valorar los criterios de selección, quedaron 84 pacientes; pero se eliminaron por falta de datos a 9 registros. Finalmente, se estudiaron los datos de 75 pacientes. (Gráfico 1)

**Gráfico 1. Fluxograma del proceso de selección de pacientes
Pediátricos con diagnóstico de LLA**



La población estudiada fue semejante a la de otras investigaciones. La mediana de edad fue 5 años, (RIC: 3–10); el recuento leucocitario inicial, 18 760 pmc (RIC: 4900-68630); la respuesta temprana a la inducción tipo M1, de 42% y el 28% de los niños presentaron EMR positiva al finalizar la inducción. (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los niños con LLA atendidos en un Hospital Nacional de la Región Lambayeque

Características	N=75	%
Edad*	5	3-10
Recuento de Leucocitos*	18760	4900 - 68630
Sexo		
Masculino	35	46.67
Femenino	40	53.33
Tipo de LLA		
LLA-B	65	86.67
LLA-T	10	13.33
Respuesta Temprana a la Inducción**		
M1	32	42.67
M2	11	14.67
M3	13	17.33
No evaluable	19	25.33
Respuesta a la Inducción		
SI	71	94.67
No	4	5.33
Enfermedad Mínima residual		
SI	21	28.
NO	53	70.67
Respuesta a la prednisona		
Positiva	40	53.33
Negativa	26	34.67
No evaluable	9	12.
Recaída		
SI	43	57.33
NO	32	42.67

*Se presentan mediana y rangos intercuartiles para la variable cuantitativa

**Niveles de respuesta al día 14 de quimioterapia.

La clasificación de riesgo de recaída difiere entre los protocolos empleados. Según el protocolo de tratamiento LLA- 2000 HNERM de Essalud, se obtiene que 25/75 pacientes son de riesgo estándar-intermedio; mientras que, comparado con la clasificación de riesgo propuesta por el protocolo BFM se cuenta que 39/75 pacientes son de riesgo estándar e intermedio. (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de riesgo de los niños con LLA atendidos en un Hospital Nacional de la Región Lambayeque

RIESGO	N=75	%
Clasificación de riesgo protocolo ESSALUD		
Riesgo estándar	25	33.33
Alto riesgo	31	41.33
Muy alto riesgo	19	25.33
Clasificación de riesgo protocolo BFM		
Riesgo intermedio	17	22.67
Alto riesgo	36	48.
Riesgo estándar	22	29.33

Se identificó que el factor con mayor riesgo de recaída es la EMR positiva (RR: 1,42); sin embargo, la respuesta positiva a prednisona tuvo un RR de 1,3 (Tabla 3)

Tabla 3. Factores de riesgo según la presencia de recaída en los niños con LLA atendidos en un Hospital Nacional de la Región Lambayeque

Factor de riesgo	Recaída		p*	RR
	NO (%)	SI (%)		
Tipo de LLA				
LLA-B	27(41,53)	38(58,47)	0,73	1,16
LLA-T	5(50)	5(50)		
Respuesta Temprana a la Inducción				
SI	18(56,75)	14(43,25)	0,24	0,64
NO	14(32,55)	29(67,45)		
Enfermedad Mínima residual				
SI	6(28,57)	15(71,43)	0,13	1.42
NO	26(49,06)	27(50,94)		
Respuesta a la prednisona				
SI	17(42,5)	23(57,5)	0,06	1.3
NO	15(57,69)	11(42,31)		

En lo que respecta a la clasificación de riesgo según protocolos Essalud y BFM no se obtiene una relación significativa ni una estimación de riesgo importante para estas variables. (Tabla 4)

Tabla 4. Clasificación de riesgo según protocolos y la recaída en los niños con LLA atendidos en un Hospital Nacional de la Región Lambayeque

Clasificación de riesgo	Recaída		p*	RR
	NO (%)	SI (%)		
Protocolo ESSALUD				
Riesgo alto / muy alto	22(46,81)	25(53,19)	0,68	0,91
Riesgo estándar / intermedio	10(41,67)	14(58,33)		
Protocolo BFM				
Riesgo alto	27(49,09)	28(50,91)	0,20	0,74
Riesgo estándar / intermedio	5(31,25)	11(68,75)		

La frecuencia de diferimiento al menos en una fase de la quimioterapia fue de 92.86%. Se identificó que el mayor tiempo de diferimiento se presentaba entre el periodo de fin de la inducción Ib y el inicio de la consolidación con una mediana de 6 días. Se encontró que los tiempos de diferimiento acumulado entre aquellos que presentaron recaída y los que no recayeron fueron de 7 días y 19 días, respectivamente. También se evidenció que la fase donde más tiempo de diferimiento y más diferencias se notaron fue el inicio de la consolidación o fase de bloques (Tabla 5).

Tabla 5. Diferimiento en la quimioterapia y la recaída en los niños con LLA atendidos en un Hospital Nacional de la Región Lambayeque con leucemia linfoblástica aguda

Diferimiento de quimioterapia	Recaída				p*
	NO		SI		
	mediana	RIC	mediana	RIC	
Inducción-Bloque	0	0 - 7	6	0 - 25	0.08
Tiempo de diferimiento BI-BII	0	0 - 3	0	0 - 6	0.58
Tiempo de diferimiento BII-BIII	1.5	0 - 3.5	0	0 - 10.5	0.73
Tiempo de diferimiento acumulado	7	4.5 - 9	19	3.5 - 46.5	0.07

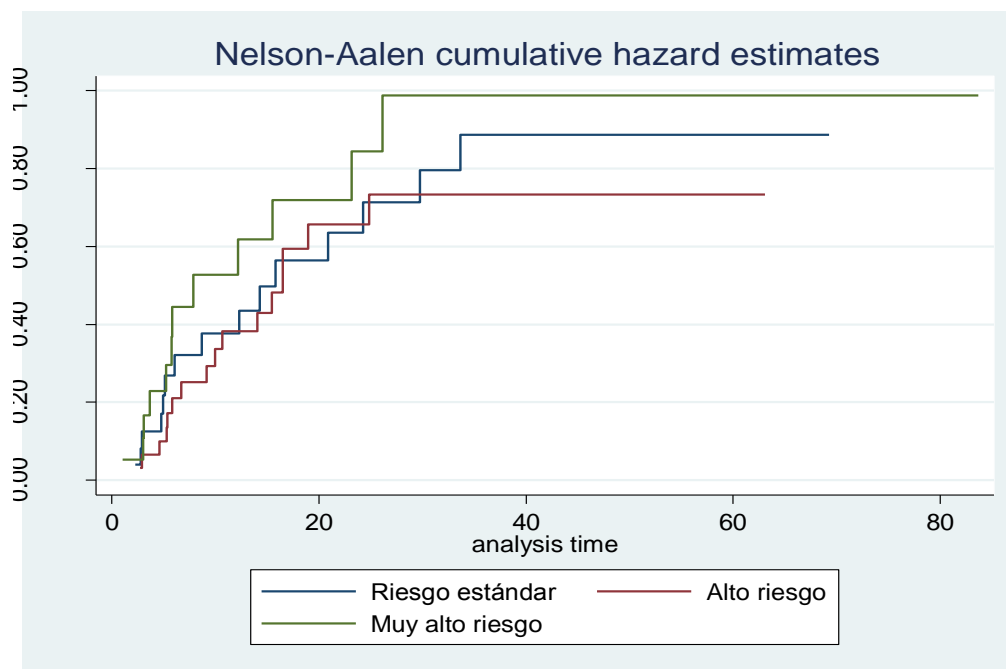
Se planteó un análisis para un tiempo de diferimiento acumulado mayor o menor de siete días; se demostró que el diferimiento mayor a siete días tiene un RR 1,84 (IC95:1.12-3.02) (Tabla 6).

Tabla 6.- Tiempo de diferimiento y la recaída en los niños con LLA atendidos en un Hospital Nacional de la Región Lambayeque

Días de diferimiento	Recaída		p*	RR	IC 95%	
	NO (%)	SI (%)			Inferior	Superior
Diferimiento >7 días						
NO	20(62,5)	12(37,5)	0,007	1,84	1,126696	3,025025
SI	12(30,77)	27(69,23)				
Diferimiento > 9 días						
NO	25(60,98)	16(39,02)	0,001	1.99	1,277284	3,021715
SI	7(23,33)	23(77,67)				

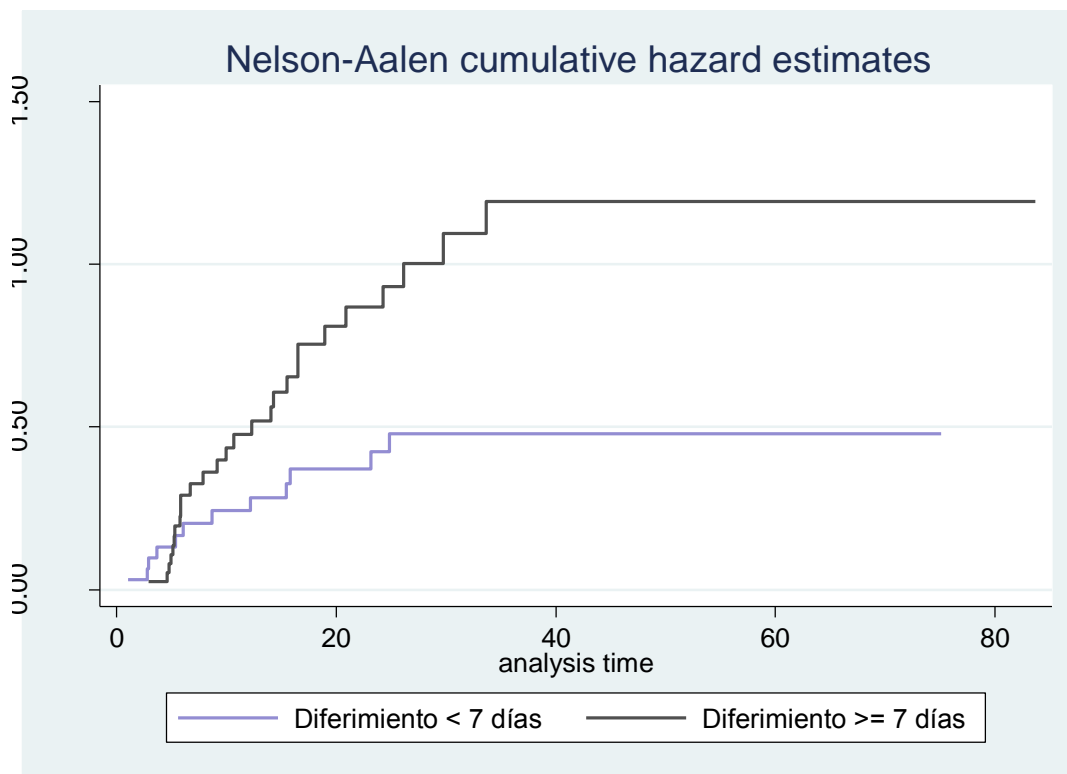
La curva de recaída en función al tiempo de seguimiento según protocolo Essalud para riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo fue de 36%, 33% y 48% al año de seguimiento respectivamente (Gráfico 3).

**Gráfico 3. Curva del tiempo de recaída según el nivel de riesgo del protocolo LLA- 2000
HNERM - Essalud**



El tiempo de diferimiento de la quimioterapia afecta al riesgo de recaída pasado los seis meses de seguimiento. El diferimiento menor a los 7 días en función al tiempo de recaída mostró que al año de seguimiento había una probabilidad de recaída de 32%; mientras en el grupo con 7 o más días de diferimiento tuvieron una probabilidad de 49% (Gráfico 4).

Gráfico 4. Curva del tiempo de recaída según el tiempo de diferimiento acumulado dentro los esquemas de quimioterapia



V. Discusión

Las características clínico-hematológicas de la población estudiada son muy comparables a lo encontrado en otros estudios ^(14,19)

Los resultados de categorización de riesgo según protocolo de Essalud son similares a lo encontrado por Moreno y colaboradores. ⁽¹⁴⁾ Aunque, cuando se les clasificó según el protocolo BFM, los resultados de riesgo alto (48%) no coinciden con lo encontrado en los centros de atención de Lima (66%), pero si con lo reportado por otras investigaciones realizadas en otros países de Latinoamérica (53%). ⁽¹⁹⁾ En nuestro medio hay una tendencia a clasificar con mayor riesgo a nuestros pacientes.

Al analizar la recaída frente a los factores de riesgo ya conocidos obtenemos el factor de mayor impacto fue la enfermedad mínima residual. Esto coincide con lo reportado por otras investigaciones; aunque se contrapone al reconocido valor protector de la respuesta positiva a prednisona. ^(14,19) Los factores de riesgo de más impacto en la recaída son aquellos relacionados con la respuesta a la quimioterapia de inducción.

Asimismo los factores de riesgo analizados en forma individual tienen mayor relación con la recaída que al agruparse en escalas de riesgo donde pierden significancia estadística y su representatividad de riesgo. Esto difiere a lo encontrado en un estudio en la ciudad de Argentina y en lo encontrado por Moreno en la ciudad de Lima. ^(14,20)

En lo que respecta al diferimiento hallado se reconoce que el proceso de mitosis y replicación celular rigen los protocolos y tiempos de duración de las quimioterapias y están fundamentados en múltiplos de siete. ⁽⁸⁾ Esto podría explicar la relación entre la recaída y el tiempo de diferimiento en la terapia de más de 7 días.

Si bien nuestro trabajo muestra que un 50% de los niños presentan una recaída antes de los dos años. Estos resultados son menos satisfactorios que los encontrados en un hospital referencial de Lima donde se tiene una recaída del 30% y 40% al año y a los dos años de seguimiento respectivamente. ⁽²¹⁾ Sin embargo, al compararlos con otros resultados a nivel internacional podemos decir que estos distan mucho de lo publicado en una revisión sistemática donde para

países desarrollados la recaída a los 5 años es del 30%.⁽²²⁾ Al no haber mayor diferencia en las características clínico-hematológicas de ambas poblaciones, se requiere de un mayor estudio de otros factores como la diferencia en los protocolos de tratamiento, que podría explicar estas diferencias tan significativas.

Los hallazgos de la curva de recaída en función al tiempo de seguimiento puede compararse con lo encontrado por Moreno y colaboradores quien emplea el protocolo LLA- 2000 HNERM de Essalud donde encuentra que a los 24 meses hay una tasa de recaída de 32% y 52% para los grupos de riesgo bajo-intermedio y alto riesgo-muy alto riesgo, respectivamente.⁽¹⁴⁾

El tiempo de diferimiento de la quimioterapia afecta al riesgo de recaída pasado los seis meses de seguimiento. El diferimiento en la terapia, según lo encontrado en el análisis de nuestra población, fue un factor de riesgo de mucha importancia para la recaída.

El diferimiento en la terapia puede modificar el riesgo y tiempo de recaída de la enfermedad independientemente de los criterios ya reconocidos en la literatura. El diferimiento de la quimioterapia encontrado en la presente investigación es frecuente; esto difiere de lo poco frecuente encontrado en otras localidades. En otros lugares, la terapia es ambulatoria; mientras que, a nivel local, la terapia requiere hospitalización ya que se necesitan altas dosis de terapia debido a su categorización según protocolo Essalud.⁽²⁰⁾ La falta de disponibilidad de camas por permanencias prolongadas no permite que los pacientes reciban sus tratamientos en sala de hospitalización⁽²⁰⁾. En tal sentido, el retraso en el inicio de la terapia sería un factor de riesgo a considerar en nuestro medio.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se declaran sesgos en la recolección de información y el pequeño tamaño poblacional que limita nuestros resultados a ser solo aplicables en esta población. Una fortaleza importante de nuestro estudio es que se estudia un nuevo factor, el diferimiento en la terapia que influye en la recaída de los pacientes con LLA.

VI. Conclusiones

1. El tiempo de recaída en función a los protocolos de ESSALUD y BFM es comparable a lo encontrado en estudios similares, además se identificó el diferimiento en la terapia, como un factor de riesgo de mucha importancia para la recaída para nuestra población. Se evidencia además que el tiempo de recaída no se ve afectado por la clasificación de riesgo según protocolo Essalud pero si por los días de diferimiento de la quimioterapia.
2. Las características clínico-hematológicas de la población en estudio son semejantes a las encontradas en otros estudios extranjeros y nacionales. Sin embargo a nivel internacional la supervivencia de la leucemia linfoblástica aguda infantil supera el 90%.
3. En el análisis de la recaída con respecto a los factores de riesgo ya estudiados se identificó son la respuesta al final de la inducción y la respuesta temprana a la inducción, es decir que los factores de riesgo de más impacto son aquellos relacionados con la respuesta a la quimioterapia de inducción.

VII. Recomendaciones

Estudios posteriores en esta población podrían evaluar tiempo de recaída posterior a quimioterapia de bloques. También es recomendable describir los factores asociados a la recaída,

VIII. Referencias

1. SEER. Bethesda MD: U.S.Department of health and human services. Cancer Stat Facts: Acute Lymphocytic Leukemia. National Cancer Institute.2017. Available from:<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
2. Cancer Research UK (sede web) London: Cancer Research UK y National Cancer Intelligence Network; 2014(cited May 5, 2017). De Cancer Research UK y National Cancer Intelligence Network.
3. Ries L, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, Bunin G, Ross J, et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. SEER Pediatric Monograph [internet] cited [2017 May 5] Available from: <https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>
4. Allemani C, Weir H, Carreira H, Harewood R, Devon S, Xiao-Si W, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) The Lancet 2015 Mar 14; 385(9972): 977–1010. Published online 2014 Nov 26. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
5. Grupo de trabajo de la dirección general de epidemiología del Ministerio de Salud de Perú. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Dirección General de Epidemiología, 2013.15-103
6. Dirección general de epidemiología. Las cargas de las leucemias en el Perú.Bol. Epidemiol. Lima 2014 (32):630-631
7. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (Sede Web). Perú: INEN; 2014 (Acceso el 30 de Abril del 2017). Datos epidemiológicos. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>
8. Teachey D, Hunger S. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia.Br J Haematol. 2013 Sep; 162 (5): 606 - 20. E pub 2013 Jun 29.DOI:10.1111/bjh.12442
9. Larios-farak TC, Rendón-garcía H, Ornelas-ceballos JR, Covarrubias-espinoza G, Ríos-garcía CG, Morales-peralta A. Supervivencia de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Intermedio. Boliv Clin Hosp Infant. 2016; 33(1):19–25.
10. Palomo, I, Pereira, J, Palma, J. Hematología fisiopatología y diagnóstico. (2nd ed.). Chile: Editorial Universidad de Talca; 2009.p 183-90

11. Campana D, Pui CH. Chapter 96: Childhood leukemia. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier: 2014.
12. Grupo de trabajo de la red asistencial Rebagliati para el manejo de leucemia linfoblástica aguda. Guía de práctica clínica de manejo de leucemia linfoblástica aguda pediátrica versión 1 Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins.Lima. ESSALUD.2011
13. Bonilla M, Moreno N, Marina N, De Reyes G, Shurtleff SA, Downing JR, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22:495-501.
14. Moreno Larrea, Características clínicas, epidemiológicas, sobrevida libre y sobrevida total en pacientes pediátricos con leucemia linfática aguda: experiencias del Hospital Eduardo Rebagliati Martens.2000-20005, Lima. Perú.2010.06
15. Protocolo de tratamiento de Leucemia Linfática Aguda 2016,2017 BFM. Ospedale San Gerardo Monza-Milano- Italia. Protocolo AEIOP
16. Esquema de tratamiento de Leucemia Linfática Aguda en pediatría. Hospital Nacional E. Rebagliati Martins ESSALUD. 2011. Unidad de Hematología.
17. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016
18. Mullighan CG, Phillips LA, Su X, et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science*2008;322(5906):1377-1380
19. González Otero A, et al. Protocolo ALLIC-BFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología: experiencia de 10 años. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [revista en Internet]. 2015 [citado 2018 Jun 15];32(1):[aprox. 0 p.].
20. Elvia OR, Floridalma A, Elizabeth C, Anabell N. Causas de diferimiento en la administración de quimioterapia a pacientes pediátricos ambulatorios. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*. 2007;15(2):99–103.
21. Paredes Liz, et al. Características y resultados en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica. Experiencia del instituto nacional de salud del Niño. *Sociedad Peruana de Hematología*. 2017.
22. Rendón-macías ME, Reyes-zepeda NC, Villasís-keever MÁ, Meneses JS, Núñez AE. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia

linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;69(3):153–63

IX. Anexos

ANEXO 1FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS – DIFERIMIENTO EN LA TERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDAN° FICHA

1. ¿Cuál es el tiempo total de diferimiento del paciente en la terapia? (días)

 Días

2. ¿Cuál es el tiempo de diferimiento del paciente desde la inducción Ia hasta la Inducción Ib? (días)

 Días

3. ¿Cuál es el tiempo de diferimiento desde la Inducción Ib hasta el inicio de la consolidación? (días)

 Días

4. ¿Cuál es la edad del paciente al inicio de la terapia?

 Años

5. Primer recuento leucocitario del paciente

 Leucocitos

6. ¿El paciente presenta respuesta temprana a la inducción?

 Respuesta Completa No respuesta Respuesta lenta

7. ¿El paciente presenta una adecuada respuesta a la inducción?

 Positiva Negativa No evaluable

8. ¿El paciente presenta enfermedad mínima residual positiva o negativa?

 Negativa Positiva

No evaluable

9. La respuesta a la prednisona del paciente ¿es buena o mala?

Mala

Buena

No evaluable

10. El paciente presenta recaída

No

Si

11. ¿Cuánto es el tiempo desde el inicio de la terapia hasta la recaída? (Días)

Días