

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular

Prognostic factors for survival in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia affiliated with the Seguro Popular insurance program

Alfonso Reyes-López,¹ América Liliana Miranda-Lora,¹ Jenifer Ruíz-Cano,¹ Gabriel Manuell-Lee,²
 Elisa Dorantes-Acosta,³ Marta Zapata-Tarrés,³ Onofre Muñoz-Hernández,¹ Juan Garduño-Espinosa¹

RESUMEN

Introducción. La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más común en menores de 15 años. Se han identificado factores pronósticos como la edad al diagnóstico, el sexo, la traslocación de genes y el estado nutricional, entre otros. El objetivo de este trabajo fue evaluar algunos de estos factores en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, destacando los factores socioeconómicos.

Métodos. Se trata de un estudio retrospectivo basado en la revisión de 391 expedientes clínicos de nueve hospitales con diferentes tasas de supervivencia, acreditados por el Seguro Popular. Se realizaron análisis descriptivos de variables y de supervivencia por el método Kaplan-Meier, utilizando el programa SPSS v 18.0.

Resultados. Menos de la mitad de los pacientes (41.7%) fueron atendidos en hospitales de tercer nivel. Estos presentaron una tasa de supervivencia de 82% a cuatro años de seguimiento. Para los pacientes atendidos en hospitales de segundo nivel, la tasa de supervivencia fue de 55%. Los resultados mostraron que las características del hogar y familiares fueron factores pronósticos de supervivencia. Destacaron el mayor grado de educación, las redes sociales de apoyo y el número de proveedores económicos de la familia.

Conclusiones. Los factores que intervienen en el pronóstico del paciente con leucemia linfoblástica aguda son diversos. Se mostró que los factores relacionados con la madre mejoran la supervivencia, aunque se requiere profundizar en este tema.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, pronóstico, Seguro Popular.

ABSTRACT

Introduction. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children <15 years of age. Prognostic factors for survival have been identified such as age at diagnosis, sex, translocation of genes and nutritional status, among others. The aim of this study was to evaluate some of these factors in pediatric patients with ALL affiliated with the Seguro Popular insurance program with an emphasis on socioeconomic factors.

Methods. This is a retrospective study based on the review of 391 clinical charts from nine hospitals accredited by the Seguro Popular insurance program with different survival rates. Descriptive and survival Kaplan-Meier analyses were performed with the statistical program SPSS v.18.0.

Results. Less than half (41.7%) of the patients were treated at tertiary-care level hospitals with a 4-year survival rate at follow-up of 82%, whereas for secondary-care level hospitals the survival rate was 55%. Results show that household and parental characteristics were predictive of survival, in particular those with higher educational level, support networks and the number of family providers.

Conclusions. Several factors are involved in the prognosis of ALL patients. Maternal factors improve survival, but these need to be thoroughly examined.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, prognosis, Seguro Popular.

¹ Dirección de Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez

² Comisión Nacional de Protección Social en Salud
 México D.F., México

Fecha de recepción: 03-05-12

Fecha de aceptación: 11-05-12

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más común en pacientes menores de 15 años. Constituye la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en este

grupo de edad y 76% de todas las leucemias.¹ En México es el principal tipo de cáncer a partir del segundo año de vida, y esto se mantiene hasta la adolescencia. El cáncer es la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años y la LLA tiene un impacto importante sobre la mortalidad en niños mexicanos, ya que ocupa el primer lugar entre todos los padecimientos oncológicos. En la figura 1 se observa el comportamiento de las tasas específicas de mortalidad por LLA en México, por grupo de edad y sexo. Aunque la mortalidad es mayor en los niños, se ha mantenido relativamente constante en el tiempo, mientras que en el sexo femenino se puede observar un ligero incremento en los últimos años.²

Diversos autores han identificado de forma sistemática ciertos factores pronósticos de mortalidad en pacientes pediátricos con LLA. Tales factores son la edad al diagnóstico, el sexo, la presencia del cromosoma Filadelfia t(9;22), la cuenta inicial de leucocitos, el inmunofenotipo, la respuesta a la quimioterapia en inducción, el estado de nutrición, la raza y el nivel socioeconómico, entre otros.³⁻¹² En una publicación reciente acerca de la mortalidad en pacientes con LLA cubiertos por el Seguro Popular (SP), se evidenció la importancia del estímulo iatrogénico y el tiempo al diagnóstico en este tipo de pacientes.¹³

El objetivo de este trabajo fue evaluar algunos factores pronóstico de supervivencia en una muestra de pacientes pediátricos con LLA afiliados al SP, con énfasis en aquellos factores que han sido poco explorados, como los socioeconómicos.

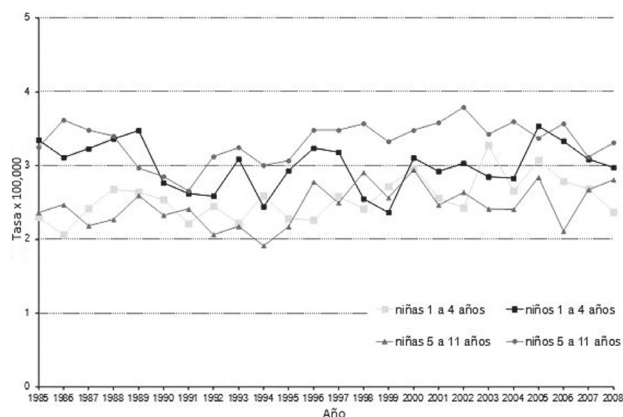


Figura 1. Tasas específicas de mortalidad por leucemia linfoblástica aguda, en menores de 11 años de edad, por grupo de edad y sexo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos de nueve centros hospitalarios acreditados por el SP para atender pacientes con LLA. Los hospitales fueron seleccionados con base en sus respectivas tasas de supervivencia para LLA, de tal manera que fuera posible tener una muestra heterogénea con respecto a esta variable. Así, se incluyeron siete hospitales de segundo nivel y dos de tercer nivel representativos de, prácticamente, todas las regiones del país. Se escogieron expedientes clínicos de pacientes que iniciaron la atención de la enfermedad con la cobertura del SP. Las fechas comprendieron desde el inicio de la acreditación de cada una de las unidades hospitalarias hasta el primer semestre del 2010.

Se revisaron 391 expedientes en total, por personal de enfermería previamente capacitado. Los datos fueron procesados y validados en hojas de cálculo. Las variables fueron agrupadas en los siguientes rubros: (1) factores del paciente, como edad, sexo, condición nutricional determinada a través de la puntuación-z del índice de masa corporal (IMC) y comorbilidades (síndrome de Down, inmunodeficiencias, VIH y postrasplantados); (2) factores socioeconómicos, como escolaridad de los padres, área de procedencia, estado civil de los padres, tipo de eliminación de excretas en la vivienda, religión de los padres, proveedores económicos del hogar.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables y un análisis de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier. La comparación entre las curvas de supervivencia se realizó con la prueba del logaritmo de rango. Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 18.

RESULTADOS

Debido a que los datos para este estudio se obtuvieron de la revisión de expedientes clínicos, no fue posible evaluar todas las variables de los 391 expedientes seleccionados. Se obtuvo la información del lugar de procedencia de solo 359 expedientes, del tipo de disposición de excretas en el hogar de 338, de la religión de la madre 360, del estado civil de la madre 365, y disponían de información sobre el proveedor económico del hogar solo 359 (Cuadro 1). En el análisis no se incluyeron las variables relacionadas con las

Cuadro 1. Variables incluidas en el análisis de factores pronósticos

	N	%
<i>Variables relacionadas con los pacientes</i>		
Fallecidos	95/391	24.3
Atención recibida en institución de tercer nivel	163/391	41.7
Sexo masculino	225/391	57.5
1 a 10 años de edad	292/391	74.7
Más de 10 años de edad	86/391	22.0
Puntuación-z IMC (-1.5 a 1.5)	290/391	74.2
Puntuación-z IMC (< -1.5)	45/391	11.5
Procedencia de zona urbana	260/359	72.4
Drenaje en la vivienda	258/338	76.3
Letrina en la vivienda	48/338	14.2
<i>Variables relacionadas con las madres</i>		
Casadas	216/365	59.2
Solteras	36/365	9.9
Unión libre	90/365	24.7
Católicas	334/360	92.8
Analfabetas	30/391	7.7
Con primaria	126/391	32.2
Con secundaria	122/391	31.2
Con bachillerato o más	113/391	28.9
Única proveedora económica	47/359	13.1
Proveedora económica junto con el padre	13/359	3.6

comorbilidades porque no se encontró suficiente número de casos. Poco menos de la mitad de los pacientes (41.7%) fueron atendidos en unidades hospitalarias de tercer nivel (Cuadro 1). A este respecto, el análisis de Kaplan-Meier reveló 82% de supervivencia a 4 años de seguimiento para este tipo de instituciones, mientras que para las de segundo nivel fue de 55%. La magnitud de esta diferencia ($p = 0.001$) fue estadísticamente significativa (Figura 2A).

Con respecto a la edad, la supervivencia a 3 años fue de 83%, tanto para los pacientes que fueron diagnosticados entre 1 y 10 años de edad como para aquellos que tenían menos de 1 año al momento del diagnóstico. No así para el grupo de pacientes mayores de 10 años, quienes resultaron con una supervivencia de 57% ($p < 0.001$). Después de 3.3 años de seguimiento, la curva de supervivencia del grupo de menores de un año de edad se ubicó por debajo de los otros dos grupos etarios. Sin embargo, no se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre este grupo ($n=13$) y los otros dos (Figura 2B).

En nuestra cohorte encontramos una supervivencia a 4 años de 70% en las niñas, mientras que en los varones fue de 58%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa,

ya que antes de los 3.6 años ambas curvas muestran una trayectoria muy similar (Figura 2C).

En lo que se refiere al estado nutricional de los pacientes, no fue posible evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia de los tres grupos analizados (Figura 2D). Sin embargo, se observa una abrupta separación de las curvas a partir de los 3 años y medio para los pacientes desnutridos y obesos, en comparación con los pacientes con buen estado nutricional. Esto permite suponer que el efecto del estado nutricional sobre la mortalidad es dependiente del tiempo.

Con respecto a las variables socioeconómicas, se realizaron las curvas de supervivencia de acuerdo al grado de escolaridad del padre (Figura 3A) y de la madre (Figura 3B). Llama la atención que la mayor supervivencia se observa en aquellos pacientes cuyos padres tienen secundaria ($p = 0.08$ vs analfabetas; $p = 0.015$ vs primaria; $p = 0.011$ vs bachillerato o más), mientras que, por el contrario, el menor porcentaje de supervivencia se observa cuando las madres son analfabetas ($p = 0.026$ vs primaria; $p = 0.005$ vs secundaria; $p = 0.009$ vs bachillerato o más). Por otro lado, los pacientes provenientes de un ámbito urbano exhiben una supervivencia a 4 años de 75%, contra 53% de los procedentes del área rural ($p = 0.012$) (Figura 3C). Se presentan resultados similares en cuanto a la disposición de excretas en la vivienda, ya que los pacientes que cuentan con drenaje en el hogar presentan mayor supervivencia ($p = 0.027$) que los que utilizan letrinas (Figura 3D).

Otras variables socioeconómicas que mostraron resultados interesantes fueron la religión de la madre, el estado civil de la madre y el proveedor económico del hogar. Se observa cómo los pacientes cuyas madres refirieron no tener credo religioso, tuvieron un resultado desfavorable en comparación con quienes profesaban la religión católica o cristiana ($p = 0.008$) (Figura 4A). Esto refleja, posiblemente, un efecto positivo de las redes sociales inherentes a la pertenencia a algún grupo religioso. Acerca del estado civil de la madre (Figura 4B), la mayor supervivencia a 3 años se observó en los pacientes cuyas madres viven en unión libre (87%), seguida de las que son casadas (79%), en tercer lugar las separadas, viudas o divorciadas (65%) y en último lugar las madres solteras (56%). La curva de supervivencia correspondiente al grupo de madres en unión libre fue la que mostró el mayor número de diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.096$ vs casadas; $p = 0.004$ vs separadas, viudas o divorciadas; $p = 0.015$ vs madres solteras).

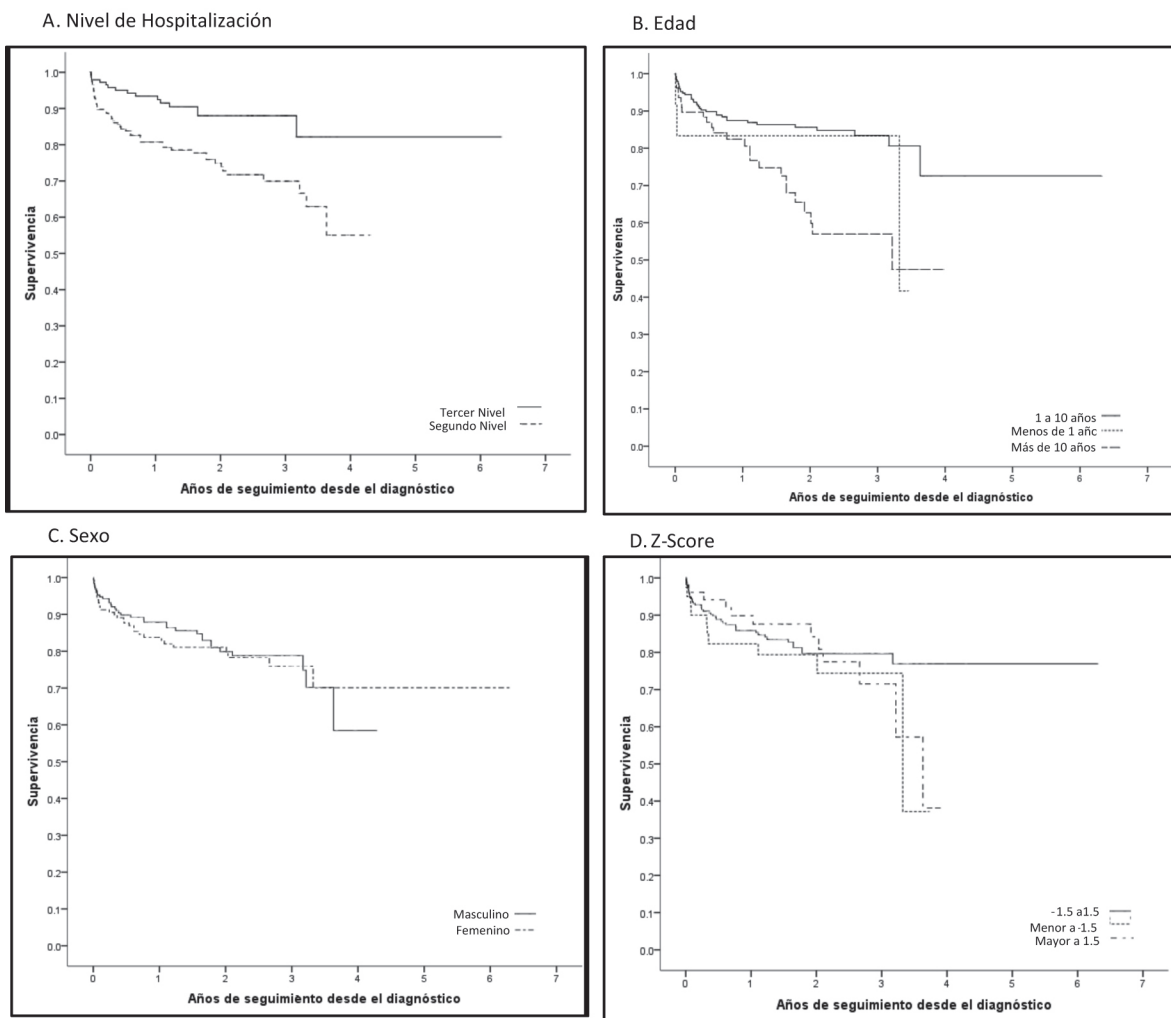


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el tipo de unidad hospitalaria y variables relacionadas con el paciente.

Los resultados sobre el estado civil de la madre se relacionan, en cierta medida, con lo observado en la figura 4C. Se observa que la supervivencia a 3 años y medio es de 100% en aquellos hogares donde ambos padres sostienen económicamente al hogar, mientras que cuando la madre es el único proveedor económico, la supervivencia apenas llega a 30% (Figura 4C). La curva de supervivencia que corresponde a ambos padres como proveedores económicos mostró el mayor número de diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.043$ vs madre; $p = 0.057$ vs abuelo; $p = 0.038$ vs otro). La curva de supervivencia correspondiente al padre como único proveedor económico también mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a las demás ($p = 0.015$ vs madre; $p = 0.039$ vs otro).

DISCUSIÓN

El estudio de los factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con LLA es de especial relevancia para la evaluación de impacto del SP. La calidad de la atención no puede atribuirse únicamente al desempeño de las instituciones de salud acreditadas para atender este tipo de pacientes y a las características propias del funcionamiento institucional. Como hemos visto, en este y otros estudios, son diversos los factores que directa o indirectamente están involucrados en la supervivencia de los pacientes. Los factores pronósticos propios de la enfermedad y el tratamiento recibido han sido extensamente documentados en distintos estudios. No así, los factores

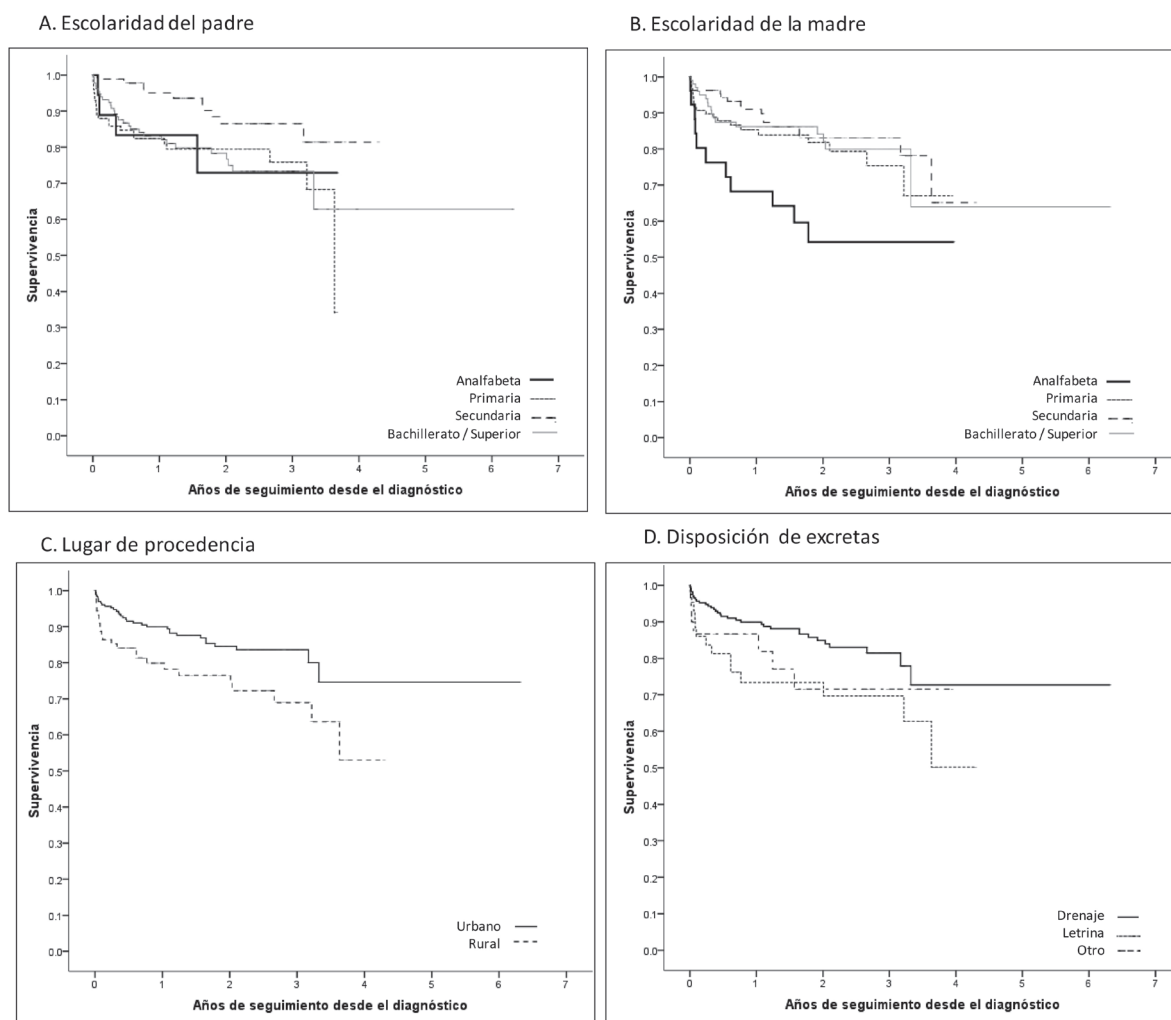


Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para distintos factores socioeconómicos.

socioeconómicos que subyacen a la enfermedad y que no siempre son tomados en cuenta para evaluar el desempeño de un sistema de aseguramiento como el SP.

Entre los factores descritos, la mayoría de autores han evidenciado una mayor supervivencia en las niñas con LLA. Sin embargo, en algunas cohortes de Israel, la República Checa y Japón se ha observado lo contrario.¹⁴⁻¹⁷ En este estudio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas con relación al sexo. Tampoco para el grupo de pacientes menores de un año, variable que ha sido registrada por otros autores como de mal pronóstico para la supervivencia en comparación con el resto de grupos etarios.¹⁰ Esto podría explicarse por el número de pacientes en ese grupo de edad.

Un factor que destaca es la escolaridad de la madre. El 88% de los pacientes estaban a cargo de sus madres, de acuerdo con los registros en los expedientes clínicos. El resultado observado sugiere que la escolaridad de ellas, a partir de la primaria en adelante, es un fuerte predictor de la supervivencia. En el caso de los padres, el efecto de la escolaridad no es tan claro, probablemente por no estar vinculados de manera directa con las decisiones sobre la búsqueda de atención y cuidados hacia el paciente durante el transcurso de la enfermedad.

El hecho de que la gente sin derecho a la seguridad social cuente ahora con cobertura en salud para una enfermedad como la LLA es un factor que de por sí debe haber modificado la esperanza de vida de estos pacientes. Así

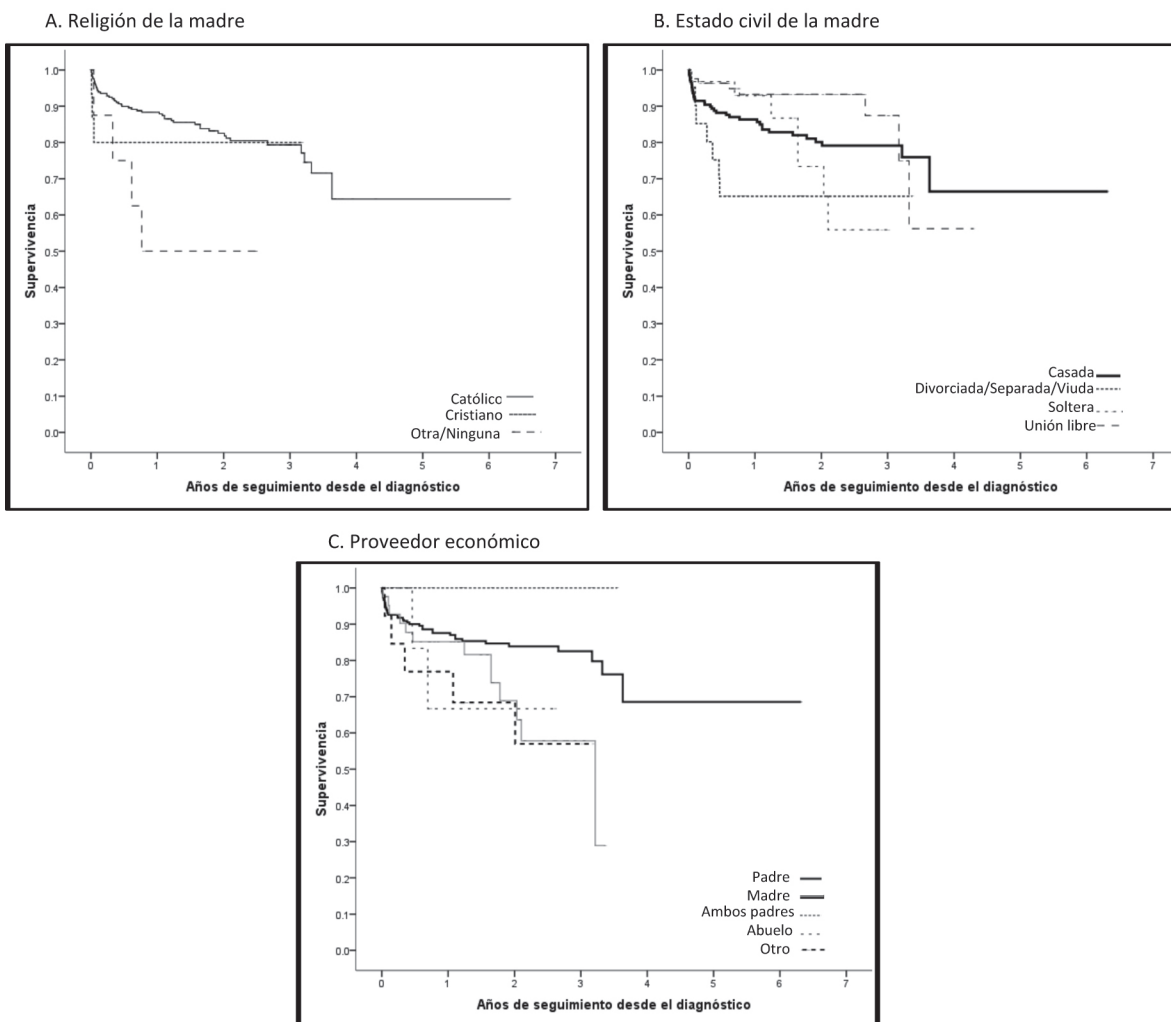


Figura 4. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para factores socioeconómicos complementarios.

fue evidenciado en un estudio realizado en el estado de California, EUA, donde la falta de aseguramiento estuvo significativamente asociada con una menor supervivencia en niños y adolescentes con leucemia.¹⁸ Sin embargo, en nuestro país, la población que se ha incorporado paulatinamente al SP, es muy heterogénea en cuanto a su condición socioeconómica derivada de su actividad laboral. Esto, a diferencia de la población cubierta por otros subsistemas (IMSS, ISSSTE, PEMEX, SEDENA), que puede ser menos heterogénea y dispone de mayores prestaciones de seguridad social. Los resultados de este estudio permiten vislumbrar un gradiente socioeconómico vinculado con

la supervivencia en pacientes con LLA, que habla precisamente de la heterogeneidad presente en la población cubierta por el SP.

Se han reportado en otros estudios algunas de las variables socioeconómicas analizadas en este trabajo, asociadas con la mortalidad por LLA. Por ejemplo, en una investigación realizada en Grecia, los autores mostraron que el riesgo de muerte fue 2.85 veces mayor cuando las madres no eran casadas en comparación con las casadas.¹⁹ En otro estudio realizado en Indonesia se observó menor supervivencia libre de evento en pacientes con LLA de hogares pobres y con bajo nivel educativo de los padres.²⁰

La asociación entre las redes sociales de apoyo y la mortalidad por distintas causas, también ha sido objeto de intenso debate académico. Incluso, se propuso un índice de redes sociales construido con información del estado civil, número de contactos con amigos y parientes, la iglesia y la pertenencia a grupos. Los valores bajos de este índice estuvieron asociados de 1.9 a 3 veces más riesgo de muerte.²¹

Los hallazgos de este estudio pueden discutirse dentro del marco de los determinantes sociales de la salud que plantean un gradiente derivado de la relación entre el nivel socioeconómico y la situación de salud de la población. Es decir, la mortalidad es más alta entre la progenie de las personas que integran el segundo quintil de riqueza doméstica que entre aquellos del quintil más rico. Esa diferencia es lo que Marmot llama "gradiente social de la salud". Este marco analítico puede y debe servir de base para el replanteamiento de las políticas del SP, a fin de articular sus esquemas de operación con los de otros sectores del gobierno encargados de las políticas sociales y de desarrollo del país. De otro modo, se estará perpetuando la inequidad en salud, que no se resuelve únicamente con esquemas de financiamiento de la atención médica.

Finalmente, vale la pena señalar las limitaciones y los alcances de este estudio. La primera limitación tiene que ver con la fuente de los datos que, al provenir de expedientes clínicos, está sujeta a los sesgos derivados del registro incompleto de la información, así como la disponibilidad de datos en función de los requerimientos administrativos de cada institución. Una segunda limitación es el tiempo de seguimiento, que es relativamente corto para algunos grupos de pacientes definidos de acuerdo con las categorías de análisis utilizados en este estudio, lo cual impide evaluar los impactos de largo plazo. Dentro de los alcances del trabajo podemos mencionar el inicio de una agenda de investigación en torno a este tema, para que los grupos interesados puedan retomarla, con diseños prospectivos que generen datos con menor sesgo y que permitan responder cuestiones más específicas y profundizar en ellas.

Financiamiento. El presente estudio recibió financiamiento por el Sistema de Protección Social en Salud.

Autor de correspondencia: Dr. Alfonso Reyes López
Correo electrónico: alreyperez@hotmail.com

REFERENCIAS

- Mejía-Aranguré JM. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda infantil. *Rev Hematol Mex* 2010;11: 35-36.
- Ortega-Sánchez MA, Osnaya-Ortega ML, Rosas-Barrientos JV. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007;23:26-33.
- Arya LS. Acute lymphoblastic leukemia: current treatment concepts. *Indian Pediatr* 2000;37:397-406.
- Bhatia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:9-14.
- Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:255-264.
- Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin* 2003;55:31-35.
- Margolin JF, Poplack DG. Leukemia and lymphomas of childhood. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellerman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 2085-2093.
- Pieters R. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children and adolescents. 2007: SIOP Conference-International Society of Paediatric Oncology. Disponible en: http://www.cure4kids.org/ums/home/public_area/pubcourse/?courses_id=78; [http://www.cure4kids.org/private/courses_documents/m_259/Treatment%20of%20Acute%20Lymphoblastic%20Leukaemia%20\(ALL\)%20in%20Children%20and%20Adolescents.pdf](http://www.cure4kids.org/private/courses_documents/m_259/Treatment%20of%20Acute%20Lymphoblastic%20Leukaemia%20(ALL)%20in%20Children%20and%20Adolescents.pdf)
- Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Curr Opin Oncol* 2000;12:3-12.
- Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:118-145.
- Rogers PC. Relevance of nutrition to pediatric oncology. 2006: SIOP Conference-International Society of Paediatric Oncology. Disponible en: http://www.cure4kids.org/ums/home/public_area/pubcourse/?courses_id=60; http://www.cure4kids.org/ums/home/public_area/c4k_seminar/?ppts_id=1172.
- Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:374-380.
- Miranda-Lora AL, Zapata-Tarrés MM, Dorantes-Acosta EM, Reyes-López A, Marín-Hernández D, Muñoz-Hernández O, et al. Estímulo iatrogénico y tiempo al diagnóstico en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011; 68:419-424.
- Stark B, Nirel R, Avrahami G, Abramov A, Attias D, Ballin A, et al. Long-term results of the Israeli National Studies in childhood acute lymphoblastic leukemia: INS 84, 89 and 98. *Leukemia* 2010;24:419-424. doi: 10.1038/leu.2009.254.
- Stary J, Jabali Y, Trka J, Hrusak O, Gajdos P, Hrstkova H, et al. Long term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. *Leukemia* 2010;24:425-428.
- Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer

- Study Group trials for childhood lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 2010;24:383-396.
17. Tsurusawa M, Shimomura Y, Asami K, Kikuta A, Watanabe A, Horikoshi Y, et al. Long-term results of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:335-344.
 18. Kent EE, Sender LS, Largent JA, Anton-Culver H. Leukemia survival in children, adolescents, and young adults: influence of socioeconomic status and other demographic factors. *Cancer Causes Control* 2009;20:1409-1420.
 19. Charalampopoulou A, Petridou E, Spyridopoulos T, Dessypris N, Oikonomou A, Athanasiadou-Piperopoulou F, et al. An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:397-401.
 20. Mostert S, Sitaresmi MN, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJP. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics* 2006;118:e1600-e1606.
 21. Stansfeld SA. Social support and social cohesion. En: Marmot M, Wilkinson RG, eds. *Social Determinants of Health*. New York: Oxford University Press; 2006.