

TRATAMIENTO DE NIÑOS MIGRANTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ARGENTINA

AGUSTINA OYARZABAL, MYRIAM GUITTER, HERNÁN ZAMARO, CARLA PENNELLA,
LUISINA PERUZZO, ELIZABETH ALFARO, CRISTIAN SÁNCHEZ LA ROSA,
PEDRO ZUBIZARRETA, MARÍA SARA FELICE

Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Agustina Oyarzabal, Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

E-mail: agusoyarzabal2@gmail.com

Recibido: 16-VII-2025

Aceptado: Aceptado: 3-X-2025

Resumen

Introducción: La probabilidad de sobrevida de los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en Paraguay, Perú y Bolivia es menor de 60% y en Argentina llega a 80%. La búsqueda de mejores posibilidades curativas lleva a la migración de pacientes de países vecinos al nuestro. El objetivo fue analizar las características clínicas, sobrevida libre de eventos (SLE), sobrevida global (SG) y respuesta al tratamiento de pacientes migrantes con LLA, con o sin tratamiento previo, y compararlos con pacientes argentinos.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo realizado desde enero de 2011 a enero de 2024. Los pacientes se dividieron en 3 grupos: con tratamiento previo (GRUPO-1) y sin tratamiento previo (GRUPO-2). El GRUPO-1 se comparó con pacientes argentinos con LLA (GRUPO-3).

Resultados: De 827 pacientes con LLA, 106 (12%) eran migrantes; 55% GRUPO-1 y 45% GRUPO-2. El diagnóstico fue incompleto en el 35% del GRUPO-1. Las LLA recaídas representaron el 45% de este grupo. Al comparar GRUPO-1 y 2, la SLE fue 38% vs. 61% ($p=0.0016$) y la SG 53% vs. 72% ($p=0.0038$). Al analizar GRUPO-1 vs. 3, la SLE fue 38% vs. 75% ($p=0.0001$) y la SG 53% vs. 79% ($p=0.0001$). De los 32 migrantes con indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), 5 lo recibieron.

Conclusión: El diagnóstico incompleto afecta negativamente las posibilidades curativas y las regulaciones locales impiden ofrecer TCPH a los que lo requieren.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, pediatría, migrantes, Argentina

Abstract

Treatment of migrant children with acute lymphoblastic leukemia in Argentina

Introduction: The probability of survival for children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is below 60%, in Paraguay, Peru, and Bolivia, while in Argentina achieves 80%. Patients from neighboring countries migrate to Argentina looking for better curative options. The objective was to analyze the clinical characteristics, event-free survival (EFS), overall survival (OS), and treatment response in migrant patients with ALL, with or without previous treatment, and to compare them with Argentine patients.

Materials and methods: A retrospective, cross-sectional, observational, and descriptive study was conducted from January 2011 to January 2024. Patients were divided into three groups: previously treated (GROUP-1), untreated (GROUP-2), and Argentine patients with ALL (GROUP-3, used for comparison with GROUP-1).

Results: Of 827 patients with ALL, 106 (12%) were migrants; 55% belonged to GROUP-1 and 45% to GROUP-2. Incomplete diagnosis was observed in 35% of GROUP-1. Relapsed ALL accounted for 45% of this group. Comparing GROUP-1 and GROUP-2, EFS was 38% vs. 61% ($p=0.0016$), and OS was 53% vs. 72% ($p=0.0038$). When comparing GROUP-1 with GROUP-3, EFS was 38% vs. 75% ($p=0.0001$), and OS was 53% vs. 79% ($p=0.0001$). Among 32 migrant patients with an indication for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), only 5 received it.

Conclusion: Incomplete diagnostic workup negatively impacts curative outcomes, and local regulations prevent HSCT from being offered to eligible migrant patients.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, pediatrics, migrants, Argentina

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil muestra tasas de sobrevida variables en Sudamérica, siendo Argentina, Chile y Uruguay los países con mejores resultados. Las inequidades regionales se relacionan con factores modificables como el acceso al sistema de salud, tratamiento adecuado y diagnóstico completo.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este estudio demuestra que el diagnóstico incompleto de la LLA, consecuencia de terapias previas sin una adecuada secuencia en su administración, afecta negativamente las posibilidades curativas de los pacientes de países vecinos que migran al nuestro.

Las enfermedades malignas constituyen la segunda causa de muerte (luego de los accidentes) y la primera por enfermedad en niños menores de 15 años de edad^{1,2}.

Las tasas actuales de sobrevida de las enfermedades oncológicas pediátricas son superiores al 80% en instituciones de referencia internacional, pero Latinoamérica se encuentra por debajo de dichos estándares^{1,3}.

Sin embargo, en lo que respecta a la leucemia linfoblástica aguda (LLA), las tasas de sobrevida difieren significativamente entre las diferentes regiones, situación a la que no somos ajenos en Sudamérica, donde los resultados en Argentina, Uruguay y Chile (participantes del grupo multicéntrico ALLIC-BFM)^{4,5} siguen siendo superiores a los logrados por otros países.

Por otro lado, los resultados reportados por Paraguay, Perú y Bolivia muestran una probabilidad de sobrevida libre de eventos (pSLE) y probabilidad de sobrevida global (pSG) menores al 60%⁴. En Argentina, la pSLE es de 72%, alcanzando sobrevidas de aproximadamente 80% en centros de referencia del país (datos no publicados), según los datos recabados por el Registro Onco-Hematológico Argentino (ROHA) entre los años 2005-2014⁶.

Estos resultados dispares pueden vincularse tanto a factores no modificables, como las características biológicas, edad, sexo, inmunofenotipo, factores citogenéticos y/o moleculares de mal pronóstico, como también a factores modificables, dentro de los cuales se incluyen limitaciones en el acceso a los servicios de salud, falta de disponibilidad de recursos en las instituciones e infraestructura y recurso humano insuficiente o no entrenado, que obstaculizan el correcto diagnóstico y soporte clínico⁴.

A partir del reconocimiento estos obstáculos, algunos estudios realizados en nuestro país se han propuesto delinear estrategias tendientes a evitarlos. Los centros de nivel terciario, como el Hospital de Pediatría Garrahan (HPG), desarrollan programas de apoyo a otros centros. El objetivo fundamental de estos programas es que los niños con enfermedades onco-hematológicas alcancen las mismas posibilidades de curación en los distintos centros del país¹.

Si bien este tipo de trabajo interinstitucional está llevándose a cabo dentro de Argentina, no se han puesto en práctica estrategias similares con países vecinos. Por esta razón, es frecuente la migración de pacientes desde dichos países al nuestro y al HPG en particular, tanto por decisión de los padres como por sugerencia médica, buscando ofrecer mejores posibilidades curativas a sus hijos.

Este estudio tuvo como objetivo analizar las características clínicas y sobrevida de pacientes con diagnóstico de LLA provenientes de países vecinos que fueron tratados en nuestra institución, al momento del diagnóstico y recaída, hayan recibido o no tratamiento previo en su país de origen. En una segunda instancia se compararon dichos resultados con los de una población de pacientes argentinos diagnosticados en el mismo lapso de evaluación.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, realizado durante el período entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de enero de 2024. Se analizaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LLA provenientes de países vecinos, que realizaron tratamiento en nuestro hospital, así como también de pacientes argentinos tratados en dicho centro.

Se dividió a los niños en 3 grupos para su análisis: GRUPO-1: pacientes migrantes que recibieron tratamiento previo en sus países de origen (n=58) y GRUPO-2: pacientes migrantes que fueron diagnosticados y tratados en nuestra institución desde su ingreso (n=48). El primer grupo se comparó, a su vez, con pacientes argentinos con LLA, GRUPO-3 (n=721). Se excluyeron los menores de 1 año de edad al diagnóstico (n=2), pacientes con síndrome de Down (n=5), leucemias secundarias (n=2) y pacientes con datos incompletos (n=2).

Las variables de interés estudiadas fueron: país de procedencia, edad y sexo. Se analizó especialmente si los pacientes procedentes de otros países habían tenido un análisis completo de sus características biológicas y respuesta al tratamiento en sus lugares de origen, y si habían o no recibido algún tratamiento previo a su admisión en nuestro centro, incluyendo la administración de corticosteroides o aisladas dosis de quimioterapia. Para el análisis de las características biológicas, se incluyó el diagnóstico (LLA y LLA recaída) y se analizó en qué casos fue posible realizar un diagnóstico completo en nuestra institución y estratificación en grupos de riesgo. La categorización en grupos (estándar, intermedio y alto) y el tratamiento instaurado, se realizó según los últimos protocolos vigentes (ALLIC-BFM 2009⁵, ALLIC-BFM 2022 piloto, ALLIC-BFM 2022 y LLA-REC 2010).

Se analizó la respuesta al tratamiento, pSLE y pSG de las tres poblaciones estudiadas, según la respuesta al tratamiento instaurado en nuestro centro. La misma se definió considerando si los pacientes alcanzaron o no la remisión completa (RC), si no respondieron al tratamien-

to administrado, caracterizándolos como respondedores nulos a la inducción o si fallecieron en inducción. Se definieron como eventos adversos a las muertes en RC, recaídas y segundas neoplasias malignas.

El análisis estadístico se realizó con el método de Kaplan-Meier para estimar pSLE y pSG y el cálculo de Log-rank para comparar dichos resultados. Se aceptó como significancia estadística una probabilidad menor del 0.05 ($p \leq 0.05$).

Se garantizó la confidencialidad de los datos personales de cada paciente, registrándolos de manera codificada, adhiriendo a las disposiciones establecidas en la ley nacional 25.326 (*Habeas data*) y a la resolución 1490/2007 de la ANMAT referida a buenas prácticas clínicas.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

Resultados

En el período analizado, de un total de 827 pacientes elegibles con diagnóstico de LLA, 106 niños (12.8%) eran provenientes de países limítrofes o sudamericanos no limítrofes: 48 (45%) Paraguay, 47 (44%) Bolivia, 7 (7%) Perú, 3 (3%) Venezuela y 1 (1%) Colombia. La cantidad de pacientes procedentes de países vecinos fue similar, en general, en los años estudiados, con una disminución significativa de los pacientes migrantes durante la pandemia por SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), en la que se mantuvieron cerradas las fronteras (Fig. 1).

De los 106 pacientes procedentes de otros países, 58 (55%) habían recibido tratamiento previo en sus países de origen (GRUPO-1) y 48 (45%) fueron diagnosticados y tratados en forma completa en nuestra institución desde su ingreso (GRUPO-2). El 78% (n=45) del primer grupo recibió corticoides como parte del tratamiento previo, ya sea como única terapia o en combinación con quimioterapia sistémica.

En el GRUPO-1 se evidenció un predominio de varones, con similar distribución en el GRUPO-2. La mediana de edad fue de 7 (Rango: 1-15) años, en ambos grupos. Las LLA recaídas representaron el 45% de los pacientes del GRUPO-1, mientras que en el GRUPO-2 ningún paciente ingresó con recaída de la enfermedad de base. Las características clínicas y demográficas de los migrantes y argentinos se observan en la Tabla 1.

Figura 1 | Número de pacientes procedentes de países vecinos que migraron hacia Argentina. Años 2011 a 2024

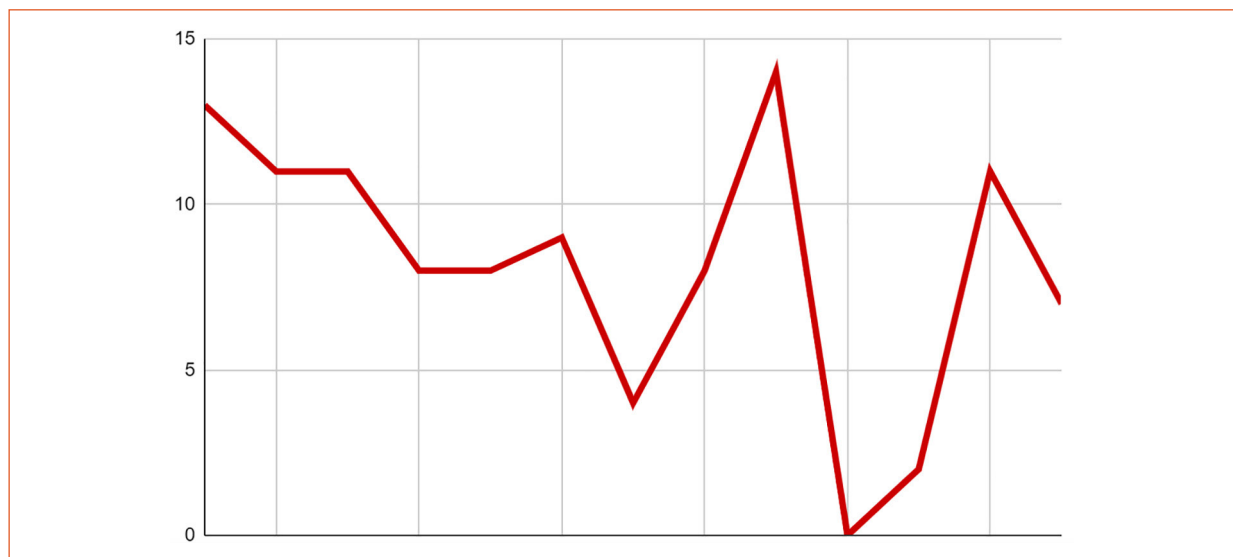


Tabla 1 | Características clínicas y demográficas de pacientes migrantes

			GRUPO 1	GRUPO 2
n			58	48
Sexo: Femenino/Masculino			24/34 (1:1.4)	25/23 (1.1:1)
Mediana de edad			7	7
Diagnóstico	LLA	Riesgo estándar	2	4
		Riesgo intermedio	22	31
		Alto riesgo	8	13
		LLA recaída	26	0
Procedencia	Paraguay		26	22
	Bolivia		22	25
	Perú		7	0
	Venezuela		3	0
	Colombia		0	1
Diagnóstico	Completo		37	48
	Incompleto		20	0
Tratamiento instaurado	1° línea		29	40
	2° línea		15	0
	3° línea		5	0
	1° y 2° línea		2	7
	Cuidados paliativos		7	1
TCPH			6	2

LLA: leucemia linfoblástica aguda; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

GRUPO 1: pacientes migrantes con tratamiento previo; GRUPO 2: pacientes migrantes sin tratamiento previo

El diagnóstico fue incompleto en 20 pacientes (35%) del GRUPO-1, a diferencia de los GRUPOS 2 y 3, en los cuales se pudo realizar un diagnóstico completo en todos los casos.

Se registraron 28 eventos adversos (53%) en el GRUPO-1. Durante la fase de inducción 3 (5.1%) pacientes fallecieron y 13 (22.4%) no respondieron al tratamiento instaurado. De los 42 que alcanzaron la RC en el GRUPO-1, 10 (23.8%) recayeron y 2 (4.7%) fallecieron en RC. De los 10 pacientes recaídos, 7 (70%) fallecieron por progresión de enfermedad.

En los pacientes del GRUPO-2, se observaron 11 eventos adversos (23%): 2 (4.1%) fallecieron tempranamente y de los 46 que alcanzaron la RC, 9 (19.5%) presentaron recaídas. De estos últimos, 4 (44%) fallecieron debido a enfermedad refractaria.

La pSLE y pSG a 5 años fueron de 53% y 68% respectivamente, en pacientes migrantes. Al comparar la pSLE a 5 años de los GRUPOS 1 y

2, esta fue del 38% vs. 61% ($p=0.0016$), con una pSG de 53% vs. 72% ($p=0.0038$) respectivamente (Fig. 2).

Dentro del GRUPO-1, se analizaron los pacientes que ingresaron recaídos vs. no recaídos, observándose una pSLE a 5 años de 12% vs. 68% ($p=0.00001$) y pSG de 18% vs. 71% ($p=0.00001$) respectivamente (Fig. 3).

Comparando los pacientes del GRUPO-1 y 3, la pSLE a 5 años fue de 38% vs. 75% ($p=0.00001$) y la pSG fue de 53% vs. 79% ($p=0.00001$) respectivamente (Fig. 4).

No se encontraron diferencias significativas en la sobrevida de los pacientes del GRUPO-2 vs. 3, siendo la pSLE 68% vs. 75% y la pSG 75% vs. 79%, respectivamente.

Al comparar los pacientes recaídos, migrantes vs. argentinos, la pSLE fue del 14% vs. 37% ($p=0.012$) y la pSG fue del 14% vs. 40% ($p=0.006$) respectivamente (Fig. 5).

Figura 2 | A: Probabilidad de sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años y B: probabilidad de sobrevida global (SG) de pacientes migrantes con tratamiento previo (GRUPO 1) versus sin tratamiento previo (GRUPO 2)

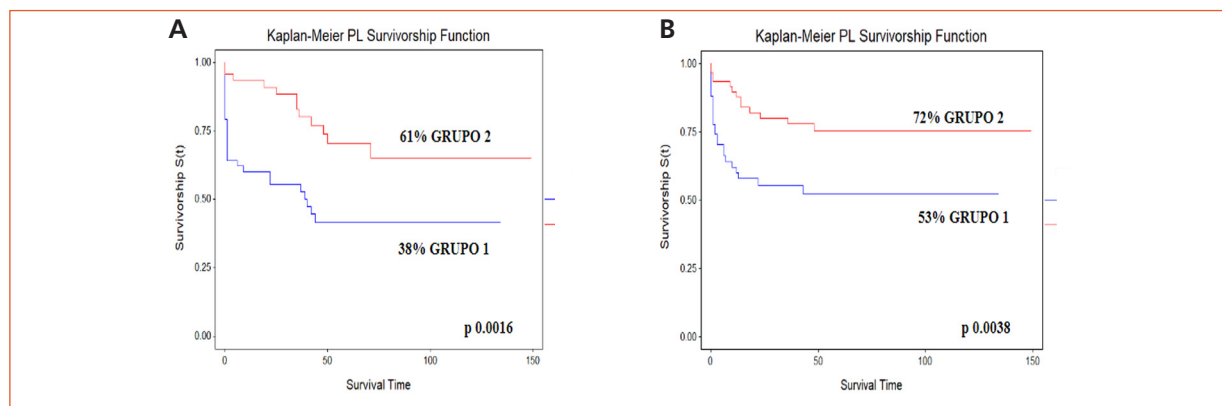


Figura 3 | A: Probabilidad de sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años; y B: probabilidad de sobrevida global (SG) de pacientes migrantes con tratamiento previo recaídos versus no recaídos

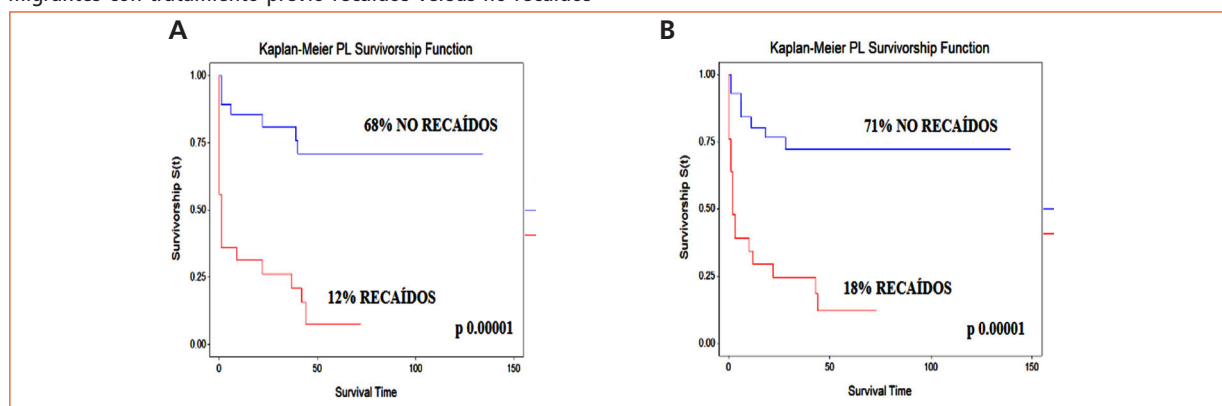


Figura 4 | A: Probabilidad de sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años; y B: probabilidad de sobrevida global (SG) de pacientes migrantes con tratamiento previo (GRUPO 1) versus argentinos (GRUPO 3)

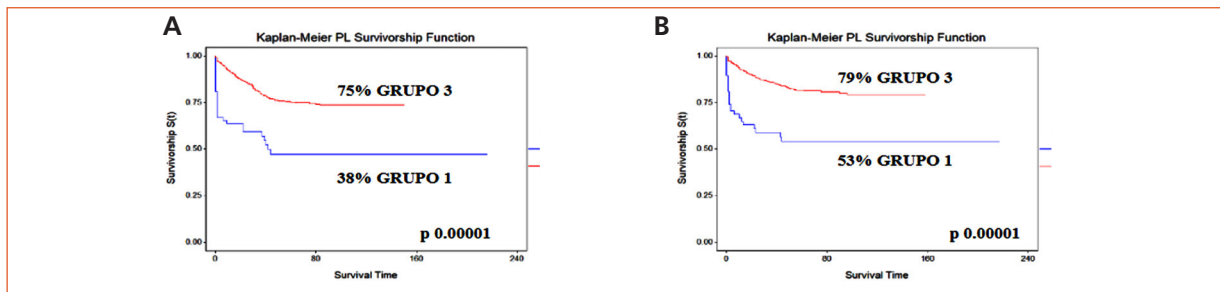
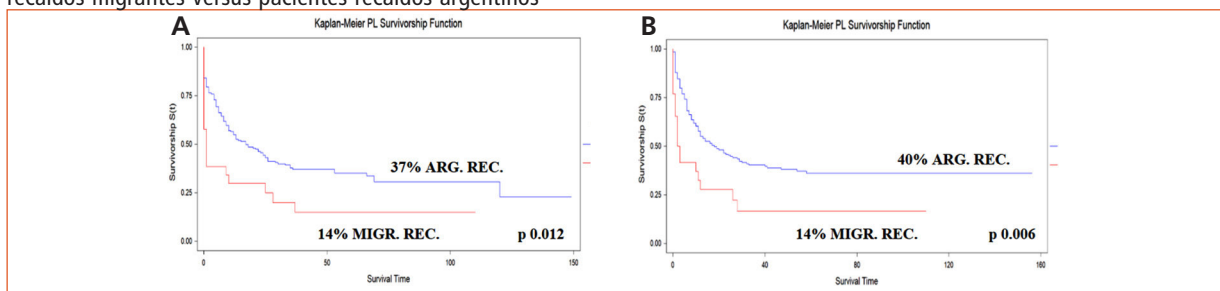


Figura 5 | A: Probabilidad de sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años y B: probabilidad de sobrevida global (SG) de pacientes recaídos migrantes versus pacientes recaídos argentinos



MIGR. REC.: pacientes recaídos migrantes; ARG. REC.: pacientes recaídos argentinos

Del total de los migrantes, 32 tenían indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y 5 (15.6%) lo recibieron, debido a las regulaciones del INCUCAI.

Discusión

La LLA se considera una enfermedad hematológica heterogénea caracterizada por la proliferación clonal de células hematopoyéticas inmaduras y constituye la enfermedad maligna más frecuente en la infancia, correspondiendo al 37.2 % del total de pacientes diagnosticados con cáncer infantil en Argentina.

Según lo reportado por Duffy C. y col., los resultados en Argentina siguen siendo superiores a los logrados en otros países de América del Sur³. La supervivencia de los pacientes argentinos en el presente estudio es similar a las publicaciones^{3,4} y mejor, además, que en Paraguay, Bolivia y Perú.

Las terapias previas y el tratamiento errático dificultan la posibilidad de realizar un diagnóstico completo, lo cual contribuye a la mala evo-

lución de los pacientes y constituye un obstáculo para garantizar un tratamiento adecuado. En nuestro trabajo, de los que recibieron tratamientos previos, solo el 50% se encuentran actualmente vivos en RC continua, vs. 77% de los que no habían recibido tratamiento en sus países de origen. La sobrevida de los migrantes sin tratamiento previo que reciben terapia de primera línea en Argentina resultó similar a la de los argentinos.

Más de la mitad de los pacientes del GRUPO-1 presentaron eventos adversos, siendo la respuesta nula al tratamiento y la recaída de la enfermedad los más frecuentes. Por otro lado, los que presentaron recaídas en este grupo tuvieron muy pocas posibilidades de rescate, luego de la misma. Esto se refleja en la menor pSLE y la similar pSG en el GRUPO-1.

La mortalidad en las etapas tempranas del diagnóstico y tratamiento de las LLA o luego de haberse alcanzado la RC, corresponden en general a pacientes con respuesta nula al tratamiento y/o complicaciones infecciosas secundarias

a los efectos tóxicos del mismo. En etapas más tardías, la recaída de la LLA y la progresión de la misma, fueron las principales causas de muerte.

Al comparar los resultados de migrantes con los argentinos, se evidencia con claridad que aquellos admitidos con diagnóstico de recaída de su enfermedad de base, presentan las tasas de supervivencia más pobres, a pesar de haber recibido quimioterapia de segunda línea adecuada. Esta brecha disminuye francamente en el caso de los pacientes admitidos sin haber sido expuestos a un tratamiento en su lugar de origen, alcanzando resultados similares a los que residen en nuestro país. Esto puede relacionarse a que, si bien en la mayoría de los pacientes el diagnóstico incompleto en nuestra institución se debió a no contar con estudios genéticos diagnósticos, el análisis de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo permitió realizar un seguimiento y tratamiento acorde con riesgo. Por otro lado, es claro que la administración de tratamiento en forma errática o insuficiente en sus países de origen, aumenta el riesgo tanto de no responder a una terapia adecuada, como de sufrir recaídas. Probablemente en ambos casos el impacto negativo de estos factores se encuentre asociado al desarrollo de resistencia al tratamiento quimioterápico.

Si bien puede pensarse que todos los pacientes previamente tratados deben recibir un tratamiento más intensivo, esto implica también un mayor riesgo de morbimortalidad y por lo tanto debemos ser cautelosos tanto en no sub-tratar como en no sobre-tratarlos.

El presente estudio tuvo como principal limitación el hecho de que los migrantes pertenecían a centros de cinco países diferentes, lo que determinó la heterogeneidad de estrategias de tratamiento utilizadas, aún en un mismo país. A esto se suman las dificultades en el conocimiento de la terapia recibida, ya que los niños, en su mayoría, migraron por decisión de sus padres, sin contar con la información necesaria en cuanto al tipo de tratamiento previo recibido.

En cuanto al momento de ingreso de pacientes a nuestro país con la finalidad de recibir tratamiento, hubo una mayor tendencia a su admisión los años 2019 y 2022 y la migración disminuyó significativamente durante el 2020,

debido al cierre de las fronteras a causa de la pandemia del SARS-CoV-2.

Se debe tener en cuenta que en Argentina el derecho a la salud es universal, independientemente de la condición migratoria. Si bien la Ley de Migraciones N° 25.871 establece que todas las personas solicitantes de asilo, refugiadas y/o migrantes pueden acceder al sistema público de salud,⁷ hay limitaciones importantes en cuanto al tratamiento, ya que la mayoría de los que tienen indicación de TCPH no pudieron acceder al mismo. Esto se vincula a que la legislación vigente exige la permanencia del inmigrante por un mínimo de dos años en Argentina, lapso que no permite ofrecer esta terapia en el momento en el cual se debe llevar a cabo. A su vez, en la mayoría de los casos, los hermanos del paciente se encuentran en su país, imposibilitando la realización de los estudios de compatibilidad y como consecuencia, el trasplante.

Por otro lado, la problemática del desarraigo conlleva obstáculos relacionados principalmente con el encuentro y enfrentamiento con una nueva sociedad en la que se ven obligados a vivir durante cierto tiempo. Deben dejar atrás su cultura, sus costumbres, su hogar, su tierra y en muchos casos, su familia. Esto influye negativamente en la adherencia al tratamiento, ya que las dificultades de adaptación, en algunos casos, impactan en el cumplimiento del mismo, si bien muchos cuentan con familiares o amigos de su país en Argentina que les ofrecen apoyo.

Resulta difícil definir cuál debe ser nuestro rol, como centro de referencia nacional y en Latino-América, respecto a otros países de la región, considerando que nuestro país también tiene un sistema de salud asimétrico y que los niños con LLA en Argentina sufren inequidades en el acceso a un tratamiento adecuado.

Como conclusión, el diagnóstico incompleto, consecuencia de terapias previas sin una adecuada secuencia en su administración, afecta negativamente las posibilidades curativas de los pacientes de países vecinos que migran al nuestro. En Argentina, la ley garantiza el acceso a la salud independientemente del estatus migratorio, aunque con limitaciones para el TCPH, principalmente debido a las normas establecidas por el INCUCAI.

Es fundamental considerar la necesidad de contar con los estudios diagnósticos completos y con la evaluación de la respuesta al tratamiento en forma adecuada, de manera tal de poder definir la intensidad de tratamiento que los niños con LLA requieren. Cuando estas consignas

no pueden cumplirse, como ocurre en los niños que ingresan luego de haber recibido algunas dosis de quimioterapia previa, se ensombrecen notablemente sus posibilidades curativas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Felice M, Díaz V, Livio V, et al. Análisis de la mortalidad en enfermedades hemato-oncológicas malignas en pediatría en hospitales públicos de Argentina. *Revista Argentina de Salud Pública* 2013; 4:23-31.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:83-103.
3. Henry, M.; Sung, L. Supportive care in pediatric oncology: Oncologic emergencies and management of fever and neutropenia. *Pediatr Clin* 2015; 62:27-46
4. Duffy C, Graetz DE, Lopez AMZ, et al. Retrospective analysis of outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in South American centers. *Front Oncol* 2023; 13:1254233.
5. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized acute lymphoblastic leukemia intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 trial. *J Clin Oncol* 2023; 41:99-511.
6. Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), Resultados 2005-2014. 7a edición. Instituto Nacional del Cáncer 2021. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2022-07/07-22-Registro-oncopedi%C3%A1trico-argentino.pdf>; consultado julio 2025.
7. Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina. Ley de migraciones N° 25.871. 2004. En: <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/90000-94999/92016/texact.htm>; consultado julio 2025.