



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“EXPERIENCIA EN PACIENTES MENORES DE 1 AÑO DE
EDAD CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ADRIANA MENDEZ MERAZ

TUTOR DE TESIS:

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA



CD. DE MÉXICO, D.F., 2015

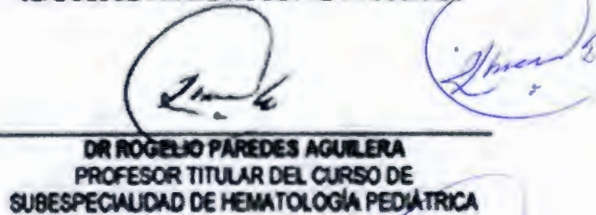
**"EXPERIENCIA EN PACIENTES MENORES DE 1 AÑO DE EDAD CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR ROGELIO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
SUBESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR ROGELIO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS



RESUMEN

Introducción: La Leucemia del Lactante se define como la leucemia que se presenta en el primer año de vida. Es poco frecuente, pero genera gran interés debido a su presentación clínica agresiva en un huésped vulnerable y la mala respuesta a los protocolos de tratamiento actual. El manejo de esta entidad es desafiante precisamente por la vulnerabilidad de los lactantes a las complicaciones y a la toxicidad del tratamiento. A pesar de los grandes desarrollos en los regímenes de tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) en general; los pacientes menores de 1 año de edad no se han beneficiado de estos avances y el pronóstico en este grupo etario sigue siendo sombrío.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Cuya muestra son los pacientes menores de 1 año de edad al momento del diagnóstico con LAL tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría. Se realizó estadística descriptiva para reportar las características de la población. Las variables continuas se reportan con medidas de tendencia central; mientras las categóricas en tendencias y proporciones mediante análisis univariado.

Resultados: Durante el período de estudio se recibieron 20 lactantes menores de 12 meses en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica. Un 55% (11) del sexo femenino y 45% (9) masculino, con una media de edad de 9.45 ± 3.4 meses. Al solicitar atención médica los pacientes tenían en promedio 43.7 ± 51.6 días con sintomatología. En la valoración inicial, en el 90% (18) se palpó hepatoesplenomegalia, 20% (4) tenía infiltración a Sistema Nervioso Central y sólo un 5% (1) con masa mediastinal. En la primera biometría hemática, se observó una media de Hb en 8.15 ± 3.4 g/dL y de Htc en 23.9 ± 10.3 %. El promedio de leucocitos al momento del diagnóstico fue de $89.6 \pm 115.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, La media de plaquetas fue de $79 \pm 77 \times 10^3/\mu\text{L}$. Con una media de $70\,514 \pm 105\,485$ blastos totales. En cuanto al inmunofenotipo, el 55% (11) correspondió a LAL precursora de células B, 30% (6) pre B y un 5% (1) con inmunofenotipo T. El 50% (10) tenían CD10 positivo, 40% (8) CD10 negativo, un 10% (2) no tenía reporte de inmunofenotipo. En el 50% (10) de los expedientes se no se encontró reporte de citogenética, en el 25% (5) se reportó un cariotipo normal, 10% (2) con t(4;11) y 15% (3) con t(9;22). El 75% (15) tuvo respuesta a la ventana, 20% (4) con mala respuesta a la ventana y en el 5% (1) no se evaluó la respuesta. Los principales factores pronósticos para este grupo etario son la edad menor de 6 meses ($p=0.03$), los días con sintomatología ($p=0.01$), la presencia de enfermedad extramedular ($p=0.00$), la respuesta a la ventana ($p=0.01$) y a la inducción a la remisión ($p=0.02$). La principal causa de mortalidad es por choque séptico con foco pulmonar y/o abdominal. La sobrevida global en esta población es de 40%, con media de 51.4 meses (IC 95% 26.6 – 75.9). La supervivencia libre de enfermedad es del 38% con media de 40.07 (IC95% 26.5 – 75.0). La sobrevida libre de evento es del 32% con media de 38.4 (IC 95% 20.20– 62.4).

Conclusiones: Los lactantes se presentan con características más agresivas como alta cuenta leucocitaria, incremento en la frecuencia de hepatoesplenomegalia e infiltración a Sistema Nervioso Central.

INDICE

• Antecedentes	1
• Justificación	16
• Planteamiento del problema	16
• Objetivo General	16
• Objetivo Particular	16
• Hipótesis	16
• Metodología	17
• Consideraciones éticas	19
• Cronograma	19
• Resultados	20
• Conclusiones	29
• Discusión	30
• Bibliografía	32
• Anexo 1. Hoja de Riesgo de pacientes con LAL	36
• Anexo 2. Hoja de seguimiento del paciente leucémico	37
• Anexo 3. Formato de recolección de datos	38

LISTA DE ABREVIATURAS

- LAL Leucemia Aguda Linfoblástica.
- EUA Estados Unidos de América.
- LAM Leucemia Aguda Mieloblástica.
- DNA Ácido Desoxirribonucleico
- MLL Gen de Leucemia de Linaje Mixto.
- NADPH NQO1- quinona oxidorreductasa.
- CCG Grupo de cáncer infantil.
- Hb Hemoglobina
- SNC Sistema Nervioso Central.
- FAB Grupo de Trabajo Franco Américo Británico.
- RT- PCR Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.
- FISH Inmunofluorescencia in situ.
- EMR Enfermedad Mínima Residual.
- LNH Linfoma no Hodgkin.
- SLE Sobrevida Libre de Enfermedad.
- DFCI Dana Farber Cancer Institute Consortium
- POG Pediatric Oncology Group
- RCC Remisión completa continua.

AGRADECIMIENTOS

Siempre estaré agradecida con Dios por darme la oportunidad de estar en este camino, por darme la fortaleza para no desistir cuando el tiempo fue sumamente difícil, y es que sí bien es cierto durante mi formación médica siempre me ha tocado estar de cerca en el sufrimiento de un ser humano cuando su estado de salud es precario. Pero en estos dos años de mi formación como Hematóloga Pediatra aprendí que el peor dolor en la vida es el de un padre al ver a su hijo en una lucha constata ante una enfermedad maligna y entendí que cuando ya no hay nada que ofrecer en cuanto a tratamiento, acompañar y escuchar puede ser mejor que hasta el medicamento de 1ª línea, comprendí que hay una delgada línea entre ofrecer calidad de vida y el ensañamiento terapéutico. Gracias a los niños, porque de ellos he recibido la mejor lección... disfrutar cada día como si fuera el último.

Agradezco al Dr. Paredes por permitirme ser parte de sus alumnas, gracias por su compromiso y responsabilidad en la formación de recursos humanos; toda mi admiración y respeto para usted. También es momento de agradecer a la Dra. Cecilia Correa por haberme impulsado a venir a esta Institución a seguir preparándome, una vez más gracias Dra. Cecy porque esa humildad y sencillez con la que manifiesta su amor, pasión y entrega por su trabajo; es la mejor enseñanza que un alumno puede recibir. Gracias por confiar en mí, por sus consejos y por su apoyo.

Una pilar fundamental en este andar ha sido mi madre, gracias por estar conmigo en todo momento, gracias por las palabras de aliento cuando quería abandonar el camino, gracias por el apoyo incondicional tanto en las buenas como en los tropiezos y fracasos, gracias por escucharme por corregirme y retarme en el momento de mayor debilidad para obligarme a levantarme. A ti mamá agradezco lo que hoy soy.

Una agradecimiento especial es para Noé mi mejor amigo, compañero y cómplice en este andar, gracias por creer en mí, por entender las ausencias y por tolerar mis malos momentos. Gracias por hacerme entender que cuando uno disfruta lo que hace está condenado a tener resultados satisfactorios.

A mis hermanos Tony y Julián, gracias por preocuparse y apoyarme en este camino. A mi familia, en especial a Ericka, Rut, Tío René, Tía Vita, Tío Rogger y Tía Coco; les ofrezco una disculpa por las ausencias, porque a veces para lograr una meta se tiene que sacrificar lo que más se quiere. A mis sobrinos Misael y Emiliano porque han sido motivación para estar de pie.

Lo mejor ganancia en estos dos años es haber encontrado nuevos amigos.... Andrés, Viry, Silvana, Alma, Lolita, Dianita y Joce. Gracias por los momentos compartidos, gracias por el trabajo en equipo.

Y por último mi reconocimiento al personal de enfermería por su amabilidad y apoyo para realizar mi trabajo como residente.

ANTECEDENTES

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) resulta de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación ⁽¹⁾. La LAL, es el cáncer más frecuente en niños; representa del 25 al 30% de todas las neoplasias en la infancia. Constituye el 75-80% de todas las leucemias de la niñez. El pico de incidencia es entre los 2 y 5 años de edad, se presentan de 3-4 casos por 100 000 niños, cada año se diagnostican alrededor de 2500 a 3000 casos en menores de 15 años en Estados Unidos de América (EUA). En México, se reporta una incidencia de LAL en menores de 15 años de edad de 35.4 casos/ millón de niños/año ^(2,3).

La Leucemia Infantil o del Lactante usualmente se define como la leucemia que se presenta en el primer año de vida. Es poco frecuente, pero genera gran interés debido a su presentación clínica agresiva en un huésped vulnerable y la mala respuesta a los protocolos de tratamiento actual. El manejo de esta entidad es desafiante precisamente por la vulnerabilidad de los lactantes a las complicaciones y a la toxicidad del tratamiento. A pesar de los grandes desarrollos en los regímenes de tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) en general; los pacientes menores de 1 año de edad no se han beneficiado de estos avances y el pronóstico en este grupo etario sigue siendo sombrío ⁽⁴⁾.

Después del Neuroblastoma, las leucemias son la neoplasia más común en los lactantes. Datos de EUA sobre vigilancia epidemiológica sugieren que la incidencia de Leucemia Aguda Linfoblástica y Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) en los lactantes es de 41 casos por millón, lo que equivale a aproximadamente 160 casos de Leucemia Infantil por año; 90 de los cuales son LAL y 70 son LAM ^(5,6). Los lactantes representan aproximadamente el 4% de las LAL en la infancia (2-7 años) y alrededor del 10% de los casos de LAM en esta etapa ^(7,8). En México se ha estimado un índice de 30 casos por millón ⁽⁹⁾, con una tasa de morbilidad de 51 por cada 100 mil niños y 42 por cada 100 mil niñas; la tasa de mortalidad es de 5 por cada 100 mil niños y de 4.5 por cada 100 mil niñas. ⁽¹⁰⁾. Mientras que las LAL tienen más alta incidencia que las LAM en niños de otras edades, la incidencia de LAL y LAM en lactantes es aproximadamente igual. En contraste con el predominio del sexo masculino en niños mayores con LAL; hay un ligero predominio por las niñas en LAL del lactante ^(4,5). El 45% de los casos se diagnóstica en el los primeros 6 meses de vida. ^(11, 12,13).

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de eventos en la transformación maligna de una célula leucémica es multifactorial; con un punto crítico, que es el daño al ácido desoxirribonucleico (DNA) el cual puede ocurrir mediante una mutación funcional, pérdida de un gen o por alteración de la secuencia de los genes; lo que se traduce en una expresión aberrante de proto-oncogenes así como en translocaciones cromosómicas que crean genes de fusión y que ambos; bloquean la diferenciación, mantienen una capacidad ilimitada de autorenovación celular y promueven resistencia a señales para apoptosis ⁽¹⁾. Se cree que al menos dos mutaciones independientes son necesarias para producir leucemia. La primera se cree que tendrá lugar en el útero para la mayoría de los casos de leucemia en general ^(14, 15) y se requieren eventos postnatales para el completo desarrollo del fenotipo leucémico. Sin embargo, en la leucemia infantil, todos los eventos genéticos

necesarios pueden ocurrir in útero. Una prueba indirecta de esta hipótesis incluye la aparición de leucemia infantil muy temprana; por ejemplo, muerte fetal debido a reordenamiento del gen MLL (Leucemia de Linaje Mixto) en la LAM ⁽¹⁶⁾ y la alta tasa de concordancia de leucemia infantil en gemelos monocigotos idénticos, si uno de ellos desarrollo leucemia en el primer año de vida ^(14, 17). Estas, se transmiten presumiblemente de uno de los gemelos, en los que se originó la enfermedad, al otro por la circulación compartida en la placenta monoconial.

La evidencia del origen prenatal de la Leucemia Infantil se demuestra por Gale et al. ⁽¹⁵⁾ que detectó secuencias de fusión MLL-AF4 en las muestras de sangre de neonatos que desarrollaron LAL entre los 5 meses y 2 años de edad. Existen varias líneas de evidencia que han demostrado la presencia de genes de fusión MLL generados por translocaciones cromosómicas y que estos reordenamientos MLL se adquieren en precursores hematopoyéticos en el útero y un aspecto intrigante de la epidemiología es que la leucemia con reordenamientos MLL se presenta en dos situaciones diferentes; en lactantes con leucemia aguda de novo y secundaria a la exposición a Epipodofilotoxinas ⁽¹⁸⁾, entre otros inhibidores de la topoisomerasa II. De este modo, la exposición intrauterina a inhibidores de la topoisomerasa II juega un papel crítico en el desarrollo de LAL infantil, ya que se ha sugerido que al bloquear esta enzima se puede propiciar la fusión del gen MLL ⁽¹⁹⁾. Los sitios de unión de la Topoisomerasa II se encontraron cerca de los puntos de ruptura de los dos cromosomas implicados en LAM infantil t (9; 11) ⁽²⁰⁾. Existe un largo número de inhibidores de la topoisomerasa II incluyendo flavonoides (frutas y vegetales), laxantes naturales, genisteína (fruto de la soya), quercetinas (manzanas, cebollas), catequinas (vino y té), moras, cafeína, derivados de benceno, fungicidas agrícolas, estrógenos sintéticos, etopósido, antraciclicos y antibióticos (quinolonas) ^(21, 22). Diferencias en el metabolismo farmacogenético inter-individual de estos productos podría ser importante en la susceptibilidad genética a la leucemia infantil. La exposición transplacentaria de sustancias inhibitoras de la topoisomerasa II puede verse reforzada por la disminución de la actividad de la NADPH (NQO1- quinona oxidorreductasa); que es una enzima activa en sitios hematopoyéticos fetales y detoxifica los metabolitos de esas sustancias químicas que bloquean la topoisomerasa II. Esto fundamenta porque la disminución en la actividad de la NADPH se ha relacionado con el reordenamiento del gen MLL ⁽²³⁾. Los diferentes tipos de leucemia tienen diferentes etiologías, por ejemplo, el reordenamiento del gen MLL de la leucemia infantil puede derivarse de la exposición a diferentes mutágenos durante el embarazo y en los que las infecciones podrían desarrollar un papel primordial ⁽²⁴⁾. Greaves y Kinlen ^(14, 25) proponen que la exposición temprana a trastornos infecciosos ayuda a regular el sistema inmune en desarrollo (afectando la expansión, la supresión y la eliminación de ciertos subtipos de células T), de tal forma que la falta de exposición a infecciones comprometería el poder adaptativo del sistema inmune favoreciendo una respuesta anormal; propiciando mutaciones que inhiban la apoptosis y estimulen la proliferación celular.

Diferentes factores predisponentes se han estudiado en Leucemia Infantil, entre estos se han señalado la radiación ionizante, la raza blanca y las anomalías cromosómicas constitucionales que representan una proporción muy pequeña de las leucemias infantiles. La trisomía 21, es un factor predisponente para el desarrollo de leucemia en lactantes, el síndrome de Down aumenta el riesgo para el desarrollo de leucemia 20 veces ^(22, 26, 27). Sin embargo el Síndrome de Down no predispone a LAL en el primer año de vida, tal como lo ilustra el Grupo de Cáncer Infantil (CCG) en una serie de 234 niños con LAL, ninguno de

los cuales tenía este síndrome ⁽²⁸⁾. En otras condiciones genéticas como el síndrome de Klinefelter, síndrome de Schwachmann, Neurofibromatosis tipo 1, Síndrome de Poland, Síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, ataxia – telangiectasia, los hermanos de niños con LAL, la Histiocitosis de células de Langerhans, entre otras; aumenta la frecuencia de dos a cuatro veces más que la población general. Además se ha señalado la relativa incidencia en recién nacidos de madres afeas, lo cual podría favorecer alteraciones cromosómicas muy leves en estos niños ⁽²⁹⁾. Otras situaciones que aumentan la predisposición a LAL es el polimorfismo de los genes ante la glutatión- S- transferasa y enzimas variantes del citocromo P450 (CYP3A4) que se han asociado al aumento en el riesgo de leucemias inducidas por quimioterapia. ^(30, 31)

Existe un problema con respecto a la población menor de 1 año de edad ya que la mayoría de los estudios etiológicos de Leucemia se centran en categorías de edad combinada y no brindan información específica con respecto a este grupo etario. Por lo tanto, las funciones de la agrupación espacio-tiempo, mezcla de población, vacunas ^(14, 24, 32), el estado socioeconómico, la urbanización ⁽³³⁾, radiación ionizante, radiación no ionizante, campos electromagnéticos ⁽³⁴⁾, antecedente materno de pérdida fetal y la lactancia en la inducción de leucemia no son claros para lactantes ⁽³⁵⁾. Shu et al ⁽³⁶⁾ demostró una relación entre el uso de marihuana por parte de la madre y leucemia infantil, así como una relación dosis dependiente entre el consumo materno de alcohol durante el embarazo y el riesgo de LAM del lactante, especialmente la M1 y M2. La ingestión de alcohol etílico durante el embarazo aumenta 2 veces más el riesgo en relación a la población general. Los autores postulan que el etanol puede inducir las enzimas microsomales (por ejemplo, el citocromo P450) que están involucrados en el metabolismo pre- carcinogénico. El tabaquismo paterno antes del embarazo sugirió estar relacionado con un aumento del riesgo de LAL infantil, mientras que los ingresos, la edad y la educación de los padres no mostraron relación ⁽³⁶⁾. Yeazel et al ⁽³⁷⁾ describió un aumento del riesgo tanto para LAL como LAM desarrollada antes de los 2 años de edad en niños con peso alto al nacer, en concordancia con otros estudios que reportan la misma relación para niños con LAL más grandes ^(22, 38).

La presentación clínica puede ser relativamente inespecífica y rápida. Con frecuencia están presentes la fiebre (60%), astenia (50%), palidez (40%), hiporexia, irritabilidad, linfadenopatía (50%) generalizada o localizada a la región cervical, axilar o inguinal, hematomas, petequias y púrpura (48%); 25% presenta dolor óseo en pelvis, cuerpos vertebrales y piernas, el 68% de los pacientes puede mostrar hepatomegalia o esplenomegalia. Las manifestaciones de infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC) van desde datos que sugieren aumento de la presión intracraneana (cefalea matutina, vómitos, papiledema, parálisis del VI par), datos de invasión a parénquima cerebral (hemiparesia, parálisis de nervios craneales, convulsiones, ataxia, dismetría, etc.), síndrome hipotalámico y diabetes insípida. Los síntomas de infiltración de la cámara anterior incluyen inyección conjuntival, fotofobia y disminución de la agudeza visual. La infiltración al tracto genitourinario generalmente es manifestada como crecimiento testicular, el cual ocurre del 10 al 23% y habitualmente se presenta al 13º. mes del diagnóstico. Rara vez ocurre infiltración a ovario. Ocasionalmente se produce invasión a riñones, presentando hematuria, hipertensión y falla renal. A nivel gastrointestinal puede producir enterocolitis necrotizante; donde el sitio más común es el ciego. ⁽²⁻³⁾.

El 95% de los pacientes con LAL presenta disminución de al menos un tipo celular (leucopenia, trombocitopenia o anemia) tabla 1. En el 50% de los pacientes el recuento leucocitario es bajo o normal ($\leq 10\ 000/\mu\text{L}$), en el 30% el recuento de linfocitos

es mayor de 50 000/ μL ; la mayoría tienen recuentos plaquetarios menores de 150 000/ μL y reducción de la hemoglobina (Hb) < 11g/dL ⁽³⁸⁾.

Hemoglobina (g/dL)	Leucocitos (mm^3)	Plaquetas (mm^3)
< 7.0 (43%)	< 10 000 (53%)	< 20 000 (28%)
7.0 – 11.0 (48%)	10 – 49 000 (30%)	20 – 99 000 (47%)
> 11.0 (12%)	>50 000 (17%)	> 100 000 (25%)

Tabla 1. Alteraciones en la biometría hemática al diagnóstico en LAL (3).

En comparación con niños mayores, los lactantes tienden a presentarse con características más agresivas, incluyendo una alta cuenta leucocitaria y un incremento en la frecuencia de hepatoesplenomegalia e infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC). Dos terceras partes de los menores de 1 año de edad presentan cuenta leucocitaria mayor $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ y aproximadamente el 50% más de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ leucocitos. Aproximadamente el 15% de los lactantes con LAL tienen infiltración a SNC al diagnóstico. La trombocitopenia menor de 50 mil se encontró en 60% de todos los lactantes con LAL y el crecimiento testicular se observó en 14 de 106 lactantes masculinos ⁽²⁸⁾. La presencia de masa mediastinal se observó en <5% de los casos de LAL del lactante ⁽²⁸⁾.

Deben realizarse una serie de estudios para la integración diagnóstica como pruebas de función hepática, pruebas de función renal, química sanguínea con electrolitos séricos, líquido cefalorraquídeo (citología, glucosa, proteínas, búsqueda de blastos), radiografía de tórax para valorar presencia de masa mediastinal, ecocardiograma, ultrasonido testicular y gammagrama renal ^(2,38).

En países desarrollados el diagnóstico se establece entre las primeras 4 y 6 semanas de presentación de la enfermedad; en México la detección es deficiente ya que se realiza después de seis meses de evolución de la enfermedad. El control de la enfermedad se puede lograr en un 75% cuando el diagnóstico es temprano; en nuestro país disminuye al 50% debido al diagnóstico tardío y a la falta de recursos económicos y tecnológicos. La presencia de blastos en sangre periférica revela la presencia de la enfermedad, sin embargo el diagnóstico definitivo se establece con un aspirado de médula ósea que demuestre la presencia de $\geq 30\%$ de blastos. En 1976 el grupo de trabajo Franco - Americano - Británico (FAB) propuso un sistema de clasificación y nomenclatura de las leucemias agudas de acuerdo a la morfología en el cual se distinguen 3 categorías (Tabla 2) ⁽²⁾

Características citológicas	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeñas	Grandes y heterogéneas	Grandes y homogéneas.
Cromatina nuclear	Homogénea	Heterogénea	Granulada y Homogénea
Forma Nuclear	Regular	Irregular con hendiduras	Regular, oval y redondo
Núcleolos	No visibles	Uno o dos núcleolos	Prominentes uno o dos vesiculares.
Cantidad de citoplasma	Escaso	Variable	Abundante
Basofilia del citoplasma	Ligera	Variable	Profunda
Vacuolización del citoplasma	No existe	Variable	Prominente.

Tabla 2. Clasificación morfológica de la enfermedad.

La evaluación de una muestra de aspirado de médula ósea se puede clasificar en tres estadios; M1 que es una médula ósea con celularidad normal y evidencia de hematopoyesis adecuada con <5% de blastos; M2 cuando la médula ósea contiene de 5 a 25% de blastos y M3 con más de 25% de blastos.

La aparición de los anticuerpos monoclonales y la mejora en las técnicas de citometría de flujo han permitido establecer un diagnóstico correcto y clasificar las LAL en distintos tipos según el estadio de maduración de los linfoblastos y a su estirpe (inmunofenotipo) (Tabla 3)⁽²⁾

Clasificación	Marcadores
Pro B o Pre B temprana	CD34+, CD19+, TdT+, clg-.
Común B	CD34+/-, CD19+, CD20+, CD22+, TdT+.
Pre B	CD34-/cd19+, CD20+, CD22+, TdT+, clg+.
B Madura	CD10+/-, CD19+, TdT-.
Pro T	CD3+, CD7+.
Pre T	CD2+/-, CD5+, CD8+.
Común T	CD2+, CD5+, CD8+.
T Tardia	TCR α/β +, $\gamma\delta$ +

Tabla 3. Clasificación por inmunofenotipo.

Las células leucémicas de los pacientes menores de 1 año de edad visualizan un inmunofenotipo característico; aproximadamente 2/3 partes de los casos pueden ser clasificados como precursor de células B, CD10 (-); descrito por algunos autores como pro-B, pre-B temprana o pre-pre B. El grupo restante consiste de casos de pre-B común. La LAL de linaje B maduro es un hallazgo excepcional⁽¹⁸⁾, mientras el linaje de células T fue diagnosticado en 4% de los casos⁽⁴¹⁾. Las células leucémicas del lactante se caracterizan por expresar antígenos mieloides⁽⁴²⁾. Algunos casos son difíciles de clasificar debido a la falta de marcadores específicos de linaje o expresan ambos; linfoides y mieloides (leucemia bifenotípica o mixta)^(18,28). La mieloperoxidasa es expresada frecuentemente en la LAL de lactantes. Estos datos sugieren que la LAL del paciente lactante surge a partir de una célula precursora inmadura que no está totalmente comprometida a la diferenciación linfoide. El "interruptor" intraclonal de linaje B a linaje monocítico, durante la terapia se ha descrito en algunas leucemias del lactante⁽⁴³⁾.

Para la clasificación citogenética se considera el cariotipo que es una descripción de las características de los cromosomas cuyo objetivo es buscar alteraciones numéricas o estructurales visibles a través de un microscopio. Y el estudio molecular se realiza por medio de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR por sus siglas en inglés) es una técnica de biología molecular cuantitativa cuya misión es copiar millones de veces una secuencia específica de ácido

desoxirribonucleico (ADN) blanco mediante catálisis llevada a cabo por una enzima conocida como ADN polimerasa, de tal manera que cantidades pequeñas de ADN pueden ser sintetizadas y copiadas fielmente para analizarse; para dicha síntesis se utiliza el ADN complementario (ADNc) proveniente del ARN mensajero. Los elementos importantes en esta reacción son el molde o templado (ADNc), la enzima, los oligonucleótidos o primers, los desoxirribonucleicos trifosfatados, ion Magnesio, una solución amortiguadora o buffer, y agua. Todos estos elementos interactúan en tres etapas principales de las que se compone la PCR; desnaturalización, hibridación y extensión. El equipo donde se realiza el proceso se llama termociclador, el cual está diseñado para establecer un sistema homogéneo en donde las condiciones de temperatura y tiempo necesarios no se modifiquen en cada uno de los ciclos. El objetivo de la RT-PCR es detectar y cuantificar las secuencias específicas de ácidos nucleicos mediante el uso de reporteros fluorescentes en la reacción⁽⁴⁴⁾. En el Instituto Nacional de Pediatría se realiza mediante RT-PCR Multiplex para tipificación de leucemias la detección de las siguientes alteraciones cromosómicas:

Alteraciones cromosómicas detectadas por RT-PCR en el Instituto Nacional de Pediatría.	
t(1;11)(p32;q23) MLL/AF1p	t(9;9)(q34;q34) SET/ICAN
t(1;11)(q21;q23) MLL/AF1q	t(10;11)(p12;q23) MLL/AF10
t(1;19)(q23;q13) E2A/PBX1	t(11;17)(q23;q21) MLL/AF17
t(3;21)(q26;q22) AML1/EAP/MDS/EV11	t(11;17)(q23;q21) PLZF/RARa
t(3;5)(q25.1;q34) NPM/MLF1	t(11;19)(q23;p13.1) MLL/JEL
t(4;11)(q21;q23) MLL/AF4	t(11;19)(q23;p13.3) MLL/ENL
t(5;12)(q33;p13) TEL/PGDFRb	t(12;21)(p13;q22) TEL/AML1
t(5;17)(q35;q21) NPM/RARa	t(12;22)(p13;q11) TEL/MN1
t(6;11)(q27;q23) MLL/AF6	t(15;17)(q22;q21) PML/RARa
t(6;9)(p23;q34) DEK/ICAN	t(16;21)(q11;q22) TLS/ERG
t(8;21)(q22;q22) AML1/MGT8	t(17;19)(q22;p13) E2A/HLF
t(9;11)(q22;q23) MLL/AF9	inv(16)(p13;q22) CBFb/MYH11
t(9;12)(q34;p13) TEL/ABL	t(X;11)(q13;q23) MLL/AFX
t(9;22)(q34;q11) BCR/ABL	TAL1deletion (p34) SIL/TALI

Las alteraciones citogenéticas no predicen por completo la respuesta al tratamiento, pero si orientan sobre el pronóstico (Tabla 4). En un reporte, 841 niños con LAL y estudios completos de inmunofenotipo y citogenética se estudiaron en el St. Jude Childrens Hospital, mostrando que la hiperdiploidía (>50 cromosomas), gen de fusión TEL-AML1 y t(1;19)/E2A-PBX1 tienen el mejor pronóstico respecto a respuesta al tratamiento mientras que los pacientes que presentaron t(9;22)/BCR-ABL o t(4;11)/MLL-AF4 tenían un pronóstico sombrío. Se estima que la sobrevivida a 5 años libre de eventos adversos es de 91% para hiperdiploidía, 89% para el gen de fusión TEL-AML1, 86% para el gen de fusión E2A-PBX1, 82% para otras afecciones de linaje B, 73% para leucemia aguda Linfoblástica con involucro de células T, 37% para el gen de fusión BCR-ABL, y 32% para el gen de fusión MLL-AF4^(28, 45).

En 2% de los niños se puede observar amplificación del cromosoma 21, lo que se asocia a inmunofenotipo de precursor de células B, mayor edad de presentación, cuentas leucocitarias bajas y, lo más importante, el triple de riesgo para recaída⁽⁴⁶⁾. La alta frecuencia de citogenética desfavorable y baja tasa de anomalías genéticas favorables en adultos con Leucemia

Aguda Linfoblástica, forma parte de la explicación sobre su menor respuesta al tratamiento al compararlos con los casos pediátricos ⁽⁴⁷⁾.

La presencia del cromosoma Filadelfia t (9; 22) es indicador de mal pronóstico en LAL. Su incidencia es <3% en pacientes mayores de 18 años de edad, pero incrementa a 6% en pacientes de 25 años de edad y 14% en pacientes entre 25 – 35 años de edad. En pacientes >55 años de edad, la incidencia de esta alteración incrementa hasta 53% ⁽⁴⁸⁾.

El gen de fusión TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) producido por la alteración cromosómica t (12; 21) se asocia con pronóstico muy favorable y se presenta en 20-25% de los niños con LAL siendo rara su presencia en mayores de 18 años de edad ⁽⁴⁹⁾. La translocación (1; 19) con gen de fusión E2A-PBX1 no tiene implicaciones pronósticas en niños, pero se asocia a pronóstico pobre en adultos ⁽⁵⁰⁾. En pacientes con gen de fusión MLL-AF4, cuya prevalencia es de 1-2%, los lactantes y adultos tienen peor pronóstico que los niños.

Subgrupo	Frecuencia (%)	SLE 5 años (%)
Precursor Células B	2	75 – 85
Hiperdiploidia (>50)	25	80 – 90
TEL/AML1	22	85 – 90
E2A/PBX1	5	75 – 85
BCR-ABL	3	20 – 40
MLL-AF4	2	20 – 35
Rearreglo MLL	5	30 – 50
Hiperdiploidia (1-45)	1	25 – 40
MLL-ENL	0.5	85 – 95
HOXA11	3	80 – 90
TAL1	6.5	30 – 40
OTX1	1	30 - 40

Tabla 4. Subgrupos genéticos específicos en LAL, frecuencia y supervivencia

Las alteraciones citogenéticas que se presentan relativamente frecuentes en niños más grandes, como el cromosoma philadelphia t (9; 22), t (1; 19), hiperdiploidia y t (12; 21), que resulta en la fusión TEL/AML1 se detecta en raras ocasiones en LAL infantil. El análisis citogenético de los lactantes con LAL revela alteraciones en ¼ partes de todos los pacientes. Las alteraciones cromosómicas más comunes en LAL del lactante son las alteraciones que involucran la banda 11q23. Por cariotipo, las alteraciones del 11q23 son detectadas en aproximadamente 50% de todos los lactantes con LAL. La t (4; 11) (q21; q23), es la translocación más común es encontrada en aproximadamente 60 a 70% de los casos con re-arreglos del 11q23. La t (11; 19) (q23; p13) se encuentra en aproximadamente 15% de los casos y la t (9; 11) (p22; q23) tiene una frecuencia aún más baja. El análisis citogenético detecta alteraciones del 11q23 en aproximadamente 50% de los casos de LAL del lactante; pero este porcentaje aumenta a 70 -90% con técnicas moleculares como Southern blotting, reacción en cadena de la polimerasa o fluorescencia in situ (FISH). ⁽⁵¹⁾

Las translocaciones que afectan la región 11q23 involucran el gen MLL. La estructura del gen MLL, también llamada ALL-1 ó HRX muestra un número de dominios que son importantes para la unión del DNA y el control transcripcional. La función exacta del gen MLL normal es desconocida, así como el posible papel leucemogénico de las alteraciones del gen MLL. La

función del factor de transcripción de MLL es perturbado por translocaciones que rompen el gen entre las dos regiones de unión al ADN. La transcripción quimérica de MLL-LTG19 en una línea de células incorpora la t(11; 19) que contribuye a la proliferación celular y a la transformación maligna. El doble golpe del gen MLL bloquea la diferenciación hematopoyética. En la translocación más frecuente t(4; 11) en lactantes; es incierto si la proteína de fusión codificada por el cromosoma derivativo 11 o por el cromosoma derivativo 4 es la proteína oncogénica. Aunque la presencia ubicua de la proteína de fusión derivativa del 11 en todos los casos de LAL con otros genes asociados sugiere que la proteína de fusión derivado del 11 contribuye a la leucemogénesis. Existe evidencia que sugiere que la evolución clínica de los niños con reordenamientos MLL puede diferir dependiendo del gen socio, indicando que el patrón de fusión podría jugar un papel importante en la leucemogénesis y la respuesta a la terapia. El análisis de secuencia del gen AF-4 sugiere un papel en la regulación transcripcional ⁽⁵²⁾.

Así; la presencia de reordenamientos del gen MLL, la ausencia de CD10, la expresión de antígenos mieloides y la presencia de hiperleucocitosis está altamente correlacionados entre sí ⁽⁵³⁾. Aproximadamente el 90% de los lactantes con LAL CD10 negativo llevan a reordenamientos de MLL, en comparación con 20% de sus homólogos CD 10+ ^(53, 54). Desde otro punto de vista, el 90% o incluso 100% de los casos de reordenamientos MLL han sido descritos como CD 10 negativo, mientras que el 80% de los casos de MLL germinal son CD 10+ ⁽⁵⁴⁾. Dos tercios de los lactantes con reordenamientos MLL son menores de 6 meses en contraste con solo una cuarta parte de los casos de MLL germinal ⁽⁵⁵⁾. Los casos de reordenamiento MLL tienen una significativa alta carga leucocitaria ^(53, 55) y expresan antígenos mieloides de forma más frecuente que la contraparte MLL germinal ^(42, 53). Así los linfoblastos de lactantes con LAL son típicamente CD 10 negativo, tienen reordenamientos del gen MLL con coexpresión de antígenos mieloides y presentan alta carga leucocitaria.

Actualmente se han identificado ciertas características clínicas, morfológicas, de inmunofenotipo, citogenética, moleculares y de citorreducción que inciden tanto en el pronóstico como en el tratamiento. La cuenta de leucocitos por arriba de 50 000/mm³, se asocia a factor de riesgo desfavorable; 20% de los niños con LAL presenta un conteo de leucocitos superior a esta cifra; este pronóstico se vuelve aún más sombrío cuando la cifra es > de 100 000 mm³ (hiperleucocitosis) ya que se asocia a leucostasia y a un alto índice de infiltración a "sitios santuario". La edad fue identificada como valor pronóstico desde hace 20 años; su papel pronóstico está asociado a alteraciones citogenéticas o moleculares desfavorables. Actualmente es indiscutible que los menores de un año de edad y los mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico se consideren de alto riesgo. El género cobra su importancia en base a que los testículos constituyen un "santuario" con alto potencial de originar infiltración leucémica por lo que se considera que el género masculino tiene un pronóstico desfavorable. La infiltración testicular es infrecuente que se presente al diagnóstico (8%), puede estar oculta en el 25% de los casos al diagnóstico y en 15% de los niños asintomáticos que completaron el tratamiento. Los factores predisponentes para leucemia testicular son un conteo de leucocitos > 20 000/mm³, LAL de células T, masa mediastínica y trombocitopenia grave al diagnóstico. Clínicamente se identifica como crecimiento testicular unilateral, de consistencia dura y no doloroso. La recurrencia testicular puede presentarse en forma simultánea en otros sitios y de manera particular a médula ósea. Se sabe que la enfermedad testicular puede presentarse en remisiones prolongadas debido a que las células leucémicas que infiltran los testículos pueden no

exponerse a concentraciones terapéuticas de quimioterapia sistémica. Las adenopatías localizadas en mediastino tienen pronóstico desfavorable en función de que estos pacientes son del género masculino, mayores de 10 años, con leucocitosis al diagnóstico por lo tanto no se considera un factor pronóstico independiente. La visceromegalia abdominal tiene significado desfavorable cuando se encuentran uno o dos de los órganos abdominales debajo de la cicatriz umbilical, manifiesta gran carga de células leucémicas y debe registrarse por medio de ultrasonido. La infiltración al sistema nervioso central (Tabla 5) al diagnóstico constituye un pronóstico desfavorable. (3,57).

Estado	Hallazgos
SNC-I	Sin linfoblastos.
SNC-II	< 5 linfoblastos en LCR
SNC-III	5 Linfoblastos en el LCR o parálisis de pares craneales.

Tabla 5. Definición de infiltración al Sistema Nervioso Central.

Los individuos que muestran enfermedad al SNC presentan alguna de las siguientes situaciones: edad menor de un año, alteraciones genéticas de alto riesgo, gran carga de células leucémicas, LAL "T", trombocitopenia al diagnóstico. La infiltración al SNC se presenta en menos del 5% de los casos generalmente asintomático y cuando hay manifestaciones clínicas se asocian a hipertensión intracraneal como vómito en proyectil (82%), cefalea (81%), papiledema (61%), letargia (39%), irritabilidad (14%), crisis convulsivas (13%) y coma (12%); puede haber afección de pares craneales (III, IV, VI y IX). (3,55).

El estudio citogenético orienta sobre el pronóstico. En un estudio realizado en St Jude se mostró que la hiperdiploidía (>50 cromosomas), el gen de fusión TEL- AML1 y t (1; 19)/E2A-PBX1 tienen mejor respuesta al tratamiento mientras que los pacientes con t (9; 22)/BCR-ABL o t (4; 11)/ MLL-AF4 tienen un pronóstico sombrío. La sobrevida libre de eventos adversos a 5 años es de 91% para hiperdiploidía, 89% para el gen de fusión TEL-AML1, 86% para E2A-PBX1, 82% para otras afecciones de linaje B, 73% para leucemia con involucro de células T, 37% para el gen de fusión BCR-ABL y 32% para la fusión MLL-AF4. La presencia de cromosoma Filadelfia es indicador de mal pronóstico en LAL. Se observa en el 3% de los pacientes mayores de 18 años de edad, 6% en pacientes de 25 años y 14% entre los 25 – 35 años de edad. En pacientes mayores de 55 años de edad, la incidencia de esta alteración incrementa hasta el 53%. El gen de fusión TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) producido por la t (12; 21) se asocia a pronóstico favorable y se encuentra en 20 a 25% de los niños con LAL; es rara su presencia en mayores de 18 años de edad. La translocación t (1; 19) con gen de fusión E2A-PBX1 no tiene implicaciones pronósticas en niños. El gen de fusión MLL-AF4 es una situación con pronóstico de alto riesgo, la alteración del gen MLL se observa en 80% de los lactantes con LAL. La ploídía constituye un factor pronóstico en algunas circunstancias; se mide por cariotipo (conteo del número de cromosomas en metafase) o a través del índice de DNA (IDNA) que se define como la relación entre la cantidad de DNA de las células leucémicas en estadio G0/G1 en relación a linfocitos diploides normales, se toma como punto de corte 1.16 para determinar factor pronóstico; <1.16 son hipodiploides con pronóstico desfavorable y la hiperdiploidía es de pronóstico favorable porque permite a las células leucémicas poliglutarizar el metotrexate, se observa en 20 – 25% de los niños menores de 10 años. Otro factor pronóstico desfavorable es la presencia

de CD13 y CD15, sin que este hallazgo se refiera a casos de leucemias bifenotípicas; la presencia de estos marcadores es un factor predictivo de recurrencia. (55,57).

Los grupos que evalúan la terapéutica en niños proponen como factor cardinal para clasificación de riesgo la respuesta al tratamiento de inducción a la remisión; esta respuesta se considera un factor pronóstico independiente. La evaluación de la médula ósea en los días 7 y 14 de la inducción a la remisión es la forma más común para evaluar la respuesta inicial al tratamiento. Los niños que muestran leucemia residual en los días 7 ó 14 tienen menor probabilidad de entrar en remisión completa al terminar la inducción así como altas posibilidades de recurrencias tempranas y tardías. El método para evaluar esta respuesta es la medición de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) a través de citometría de flujo; se concluye que los individuos que entran en remisión molecular después de cuatro semanas de tratamiento de inducción tienen pronóstico favorable y se define remisión molecular como la presencia de menos de 0.01% de células nucleadas en la médula ósea. Se ha señalado que cuando hay una EMR menor de 0.01% después de dos semanas de tratamiento de inducción tienen un pronóstico muy favorable, con un riesgo acumulado de recurrencia del 5%. (50, 55, 57).

Con el entendimiento de las vías inmunológicas y moleculares relacionadas con la etiopatogenia de la leucemia, la clasificación actual sobre riesgo (tabla 6). Permite adecuar los tratamientos al riesgo de recaída de manera individual, lo que ha ayudado a mejorar los resultados de pacientes con leucemias de alto riesgo minimizando las secuelas a largo plazo y mejora la calidad de vida.

Factor	Favorable	intermedio	Desfavorable
Edad	1- 9 años	>10 años	<1 y MLL +
Cuenta leucocitaria	< 50 x 10 ⁹ /L	≥ 50 años	
Inmunofenotipo	Precursor de células B	Célula T	
Genética	Hiperdiploidia >50 IDNA > 1.16 Trisomías 4, 10 y 17 t(12,21)/ETV6-CBFA2	Diploidia T(1;19)/TCF3-PBX1	t(9;22)/BCR-ABL1 t(4;11)/MLL-AF4 Hipodiploidia <44
SNC	SNC-1	SNC-2 Traumático con blastos	SNC-3
EMR (Final de la inducción).	< 0.01%	0.01 – 0.99%	≥ 1%

Tabla 6. Factores pronósticos en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica.

Shather realizó la primera descripción de factores pronóstico en base al riesgo relativo; sus valores se presentan en la siguiente tabla (tabla 7). (58)

Factor pronóstico	X ²	p	Riesgo relativo
Cuenta leucocitaria	39.3	< 0.0001	>20 : <20 = 1.70
Sexo	37.4	<0.0001	H : M = 1.78
Masa mediastinal	21.6	<0.0001	Si : No = 1.93
Velocidad de remisión	36.5	<0.0001	M3 : M1 = 2.43 M2 : M1 = 1.63
Edad	28.4	<0.0001	>10 años : 1-9 años = 1.66 <1 año : 1-9 años = 1.52

Cuenta plaquetaria	13.1	<0.0003	< 50mil : > 50 mil = 1.27
Morfología FAB	15.5	<0.0004	L2 : L1 = 2.1 L1/L2 : L1 = 1.35
Hepatomegalia	11.7	<0.0006	Mark : Norm + Mod = 1.46

Tabla 7. Factores pronósticos para LAL de acuerdo al grupo CCSG (1978 – 1983).

El pobre pronóstico de los lactantes con LAL se ha asociado con los siguientes factores (tabla 8): edad menor de 6 meses (11,28,53), organomegalia (28), infiltración a SNC (11), hiperleucocitosis (11,28,40), CD10 negativo (11,28, 40,(59)), expresión de antígenos mieloides (42), reordenamientos del gen MLL (11,28,54,55,56,59) y respuesta a la terapia en el día 14 (28). El sexo no fue un factor pronóstico (11,40,56).

Factor Pronóstico	Análisis Univariado			Regresión de Cox		
	Pacientes	Eventos	SLE a 4 años	p	Hazard Ratio	p
Sexo				0.6		
Masculino	227	109	46%		1.22 (0.9 – 65)	0.196
Femenino	247	109	48.4%		Referencia	
Edad al diagnóstico						
< 3 meses	107	69	28.7%	0.0001	3.05 (1.82 – 5.12)	0.0001
3 – 6 meses	120	61	38.8%		2.25 (1.35 – 3.74)	0.002
6 – 9 meses	120	49	52.2%		1.64 (0.98 – 2.75)	0.060
9 – 12 meses	127	39	65.3%		Referencia	
Carga leucocitaria				0.001		
< 100 x 10 ⁹	209	75	56.9% (4.0)		Referencia	
100 – 300 x 10 ⁹	137	58	51.8% (4.7)		1.24 (0.83 – 1.83)	0.297
≥ 300 x 10 ⁹	127	85	26.2% (4.4)		1.49 (0.99 – 2.24)	0.058
Desconocido	1	0			
Inmunofenotipo				0.0075		
Linaje B: CD10 negativo	269	140	40.4% (3.4)		0.66 (0.44 – 0.99)	0.044
Linaje B: CD10 positivo	138	50	58.9% (4.6)		Referencia	...
T	18	7	58.5% (12.2)		0.84 (0.29 – 2.45)	0.751
Otro	43	20	39.9% (9.2)		0.56 (0.29 – 1.07)	0.080
Desconocido	6	1	...			
Alteraciones 11q23				0.0001		
MLL germinal	82	17	74.1% (5.6)		Referencia	
MLL rearreglos	308	171	36.9% (3.1)		3.08 (1.73 – 5.49)	0.0001
t(4;11)	161	87	35.8% (4.5)			
t(9;11)	34	17	36.1% (9.7)			
t(11;19)	64	42	33.4% (6.8)			
Otros	49	25	44.5% (7.6)			
Desconocido	84	30	59.1% (5.9)			
Respuesta a prednisona				0.001		
Buena respuesta (riesgo estándar)	317	118	56.4 (3.2)		Referencia	
Mala respuesta (alto riesgo)	138	89	29.8 (4.3)		1.79 (1.27 – 2.53)	0.001
Desconocida	19	11				
Día 15, respuesta en médula ósea				0.001		
<5% de células leucémicas	218	83	54.7% (3.9)			
5 – 25% de células leucémicas	85	40	48% (5.8)			
>25% de células leucémicas	46	33	22.5% (6.8)			
Desconocido	125	62	44.5% (4.8)			

Tabla 8. Factores pronósticos en lactantes. (Tomado de: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant – 99): an observational study and multicenter randomized trial. Lancet 2007; 370: 240 – 50).

El tratamiento para LAL consiste en cuatro fases:

1) Inducción a la remisión: cuyo objetivo es erradicar >99% de las células leucémicas y restaurar la hematopoyesis normal. Incluye la administración de glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina y asparaginasa, pudiendo agregar un cuarto fármaco en base a antraciclicos. Tiene una duración aproximada de 4 a 6 semanas. En pacientes con leucemias de células T. Esta fase induce remisión en 96-99% de los niños y 78 – 93% de los adultos. La respuesta a esta fase se mide por la presencia de blastos a nivel de sangre periférica y en médula ósea. Cerca del 98% de los pacientes pediátricos alcanzan remisión completa morfológica a la evaluación. De los pacientes que responden a la inducción durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, la mitad muere por toxicidad y la otra mitad tendrá enfermedad resistente a tratamiento convencional.

2) Intensificación/Consolidación: busca erradicar células resistentes al tratamiento y con ello, disminuir el riesgo de recaída. Durante esta fase se administran corticoesteroides, vincristina y asparaginasa. Se han agregado dosis altas de metotrexate y mercaptopurina a manera de reinducción, con duración aproximada de 20 a 30 semanas.

3) Mantenimiento: cuyo objetivo es eliminar la enfermedad mínima residual y limitar al mínimo el riesgo de recaídas. Se completa de 24 a 30 meses bajo terapia a base de mercaptopurina diaria y metotrexate dosis semanal, buscando mantener cifras leucocitarias > $3 \times 10^9/L$ y neutrófilos entre 0.5 – $1.5 \times 10^9/L$.

4) Tratamiento dirigido a SNC: previene recaídas a este nivel; su importancia es relevante porque 30 – 40% de las recaídas son a SNC. Debido a las comorbilidades se administra radiación craneal en pacientes con alto riesgo de recaída a SNC. La dosis es de 18Gy para pacientes con infiltración al diagnóstico y en el resto de los pacientes se disminuye la dosis a 12Gy asociada al tratamiento sistémico. Se debe administrar terapia intratecal con triple esquema a base de metotrexate, citarabina e hidrocortisona. ⁽⁶⁰⁾

EL grupo de estudio BFM se fundó en 1975 en Alemania, cuando Hansjörg Riehm en Berlín (B), Bernhard Kornhuber en Frankfurt (F) y Günther Schellong en Münster (M) iniciaron el primer estudio BFM. El concepto de tratamiento ideado por este grupo surgió cuando Riehm, en los inicios de 1970, empleó 8 diferentes drogas dando paso a un incremento en la sobrevida de niños y adolescentes con LAL ⁽⁶¹⁾. Este grupo acepta que los linfomas no Hodgkin (LNH) y la LAL-B son la misma enfermedad con distinta expresión clínica, ya que ambas derivan de la misma célula tumoral y representan una misma alteración molecular en su genoma: reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas y la desregulación del oncogén c-myc o la translocación entre el cromosoma 8 y el cromosoma 2,14 o 22. Debido a esto, los tratamientos son similares para ambas entidades.

Los pacientes los estratifican en riesgo habitual (RH), grupo de mediano riesgo (MR) y alto riesgo (AR), el cual se define por una respuesta inadecuada a la citorreducción con prednisona, falla a la inducción o presencia de cromosoma Filadelfia positivo. En el año 1981 el grupo cooperativo BFM inició un protocolo quimioterápico para el tratamiento de ambas entidades caracterizado por cursos breves de quimioterapia, separados por cortos espacio de tiempo. Posteriormente, los protocolos

83, 86 y 90 (Figura 1) modifican esta pauta disminuyendo el número total de estos ciclos, intensificando la quimioprofilaxis del SNC y eliminando la radioterapia dado que añade mayor número de efectos secundarios. Con estos protocolos se obtuvo una supervivencia libre de incidencia a los 5 años de seguimiento del 43% con el BFM 81 al 78% con el BFM 86. ⁽⁶¹⁾

Se define "Sobrevida libre de enfermedad" como el período transcurrido desde la obtención de la remisión completa hasta la aparición de un incidente: fallecimiento, recidiva o desarrollo de un segundo tumor. La "supervivencia" es el período transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento ⁽⁶⁰⁾.

Las modificaciones que se realizaron en el esquema BFM 90 respecto a los previos consistieron en 4: mayor intensificación en inducción usando una secuencia más rápida de medicamentos; administración de L-asparaginasa durante la consolidación en MR; reforzamiento de la consolidación al rotar elementos en el AR; y reducción en la dosis de antraciclicos así como el uso de radiación a 12 Gy como radioterapia preventiva en el grupo de MR y AR con el fin de evitar toxicidad.

Con estas modificaciones, se reporta supervivencia libre de evento (SLE) a 6 años de $78 \pm 1\%$ con una mediana de observación de 4.8 años. SLE fue de $85 \pm 2\%$ en el grupo de RH y $82 \pm 1\%$ en el grupo de MR. Al presentarse más recaídas en el grupo AR, la SLE fue de $34 \pm 3\%$, la cual disminuyó respecto a lo reportado por el BFM 86, en donde era de $47 \pm 5\%$. ($p=0.04$). Las tasas de recaída aislada a SNC en los grupos de MR y AR fueron de 0.8% y 1.5%, respectivamente ⁽³⁶⁾. La tasa de toxicidad (mortalidad temprana) fue de 1% durante la inducción, similar a lo reportado por los protocolos previos BFM 81 (1.7%), BFM 83 (0.3%) y BFM 86 (0.6%). Entre las principales causas de muertes relacionadas con el tratamiento fue el predominio de infecciones durante episodios de neutropenia, lo que se combinó con disfunción orgánica en algunos casos. Respecto a la mortalidad por toxicidad, después de la remisión, se reporta tasa de 1.6% siendo resultado de infecciones, sangrado y falla orgánica. En cuanto a la toxicidad a largo plazo, particularmente respecto al desarrollo de segundas neoplasias, se describió la presencia de LAM en 6/2178 pacientes que conformaron el estudio ALL-BFM90 ⁽⁶⁰⁾.

Respecto al grupo etario correspondiente a menores de 12 meses; la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los lactantes menores de 6 meses es de 10-30% en comparación con el 40 – 60% de los lactantes de 6 a 12 meses de edad. La SLE para LAL CD10 negativa es de aproximadamente 20 – 30% en comparación con aproximadamente el 50-60% de su contraparte CD 10 positivo. Las tasas de supervivencia para reordenamientos MLL vs MLL de línea germinal son del 5-25% y 40-60% respectivamente. En el estudio del Children's Cancer Group (CCG), la respuesta clínica fue muy pobre para pacientes con la $t(4; 11)$ pero no para otros reordenamientos del gen MLL. Debido a que los factores de riesgo mencionados anteriormente están estrechamente relacionados, es muy difícil determinar el factor con significado pronóstico independientemente. Los datos de Reaman et al ⁽²⁸⁾ mostró que la $t(4; 11)$ más que el estado de CD10 es el factor determinante de resultados más importante (el impacto de la edad y la cuenta leucocitaria no es completamente claro). La respuesta al día 14 tiene pronóstico relevante después de ajustarlo para el estado MLL. El Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) group mostró que la respuesta clínica a la 1ª semana de terapia con prednisona fue un predictor independiente de los resultados en LAL del lactante ⁽¹¹⁾.

Mientras que la tasa general de curación (ausencia de enfermedad por 10 años) para LAL infantil ha aumentado un 70-80%; el progreso en el tratamiento de la LAL del lactante se ha quedado atrás; la tasa de SLE es de 30 – 40%. La tasa de remisión completa es de 94% en la mayoría de los estudios, cerca de las cifras alcanzadas en los niños mayores con LAL. La principal causa de fracaso del tratamiento es la recaída; presente en el 15 – 20% de los pacientes, con incidencia de 0.7/100.000 niños/año en Europa. Es por eso que la recaída por LAL es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en niños, y el número que niños con LAL que experimentan falla al tratamiento cada año es similar al número de niños con diagnóstico nuevo de LAM o rabdiomiosarcoma. Con quimioterapia intensiva y trasplante alogénico de células hematopoyéticas, 30-50% de todos los niños con recaída pueden curarse. La supervivencia de los pacientes con recaída se ve afectada según el sitio del evento, duración de la primera remisión completa así como el inmunofenotipo de la recaída. De acuerdo a la clasificación del grupo BFM, las recaídas se dividen en: muy temprana (<18 meses del diagnóstico), temprana (18 – 30 meses de remisión) y tardías (\geq 30 meses de remisión).⁽⁶⁰⁾

La presencia de recaída a médula ósea, de ocurrencia temprana (<30 meses a partir del diagnóstico) e inmunofenotipo de células T se asociaron con un peor pronóstico en comparación con aquellas recaídas extramedulares o tardías (>30 meses partir del diagnóstico). La recaída afectando SNC se reporta en 3 – 8% de los pacientes teniendo como mecanismos de afección: entrada directa parénquima cerebral o infiltración de leptomeninges por lesiones óseas en el cráneo; diseminación a través de raíces nerviosas que invaden el espacio subaracnoideo a través de la foramen neural; diseminarse en caso de sangrado y si éste contiene blastos en su trayecto vascular. La recaída testicular aislada se define como testiculomegalia, unilateral o bilateral, con biopsia que demuestra la afección testicular en ausencia de enfermedad en médula ósea. Las células blásticas se centran generalmente en el espacio intersticial, un compartimento donde las concentraciones de metotrexate son menores que las alcanzadas a nivel sérico. La evidencia de afección medular se puede demostrar, mediante PCR o EMR, hasta en 91% de los pacientes con recaída aislada testicular. De los pacientes menores de 1 año de edad, el 54% experimentan recaída (60% a médula ósea, SNC en el 30% y testículos en el 8%)^(60,61). En los estudios del BFM, dos tercios de todas las recaídas tomaron lugar en el grupo de pobre respuesta a prednisona y una tercera parte en el de buena respuesta; todas durante los primeros 6 meses de diagnóstico y durante tratamiento intensivo⁽¹¹⁾. En la serie publicada por el CCG, 273 de las recaídas ocurrieron antes de finalizar el 1er año de terapia de inducción. Aproximadamente 80% de los pacientes quienes experimentaron recaída murieron por la enfermedad⁽⁶²⁾.

Los resultados de la LAL en lactantes han mejorado según los protocolos más recientes, incluyendo el BFM⁽⁶⁰⁾ CCG⁽⁵⁶⁾, Dana Farber Cancer Institute Consortium (DFCI)⁽⁴⁰⁾ y Pediatric Oncology Group (POG). Un estudio realizado por varias instituciones del POG traduce una SLE del 17%⁽¹⁶⁾. La columna vertebral de este régimen fue la llamada drogas intensivas después de la inducción. A diferencia de otros protocolos, este régimen no contenía dexametasona, contenía altas dosis de MTX, de Ara-C y ciclofosfamida. L-asparaginasa se usó en inducción y no se dio RT cráneo espinal. En otro estudio POG (8493) Frankel et al informó SLE de 27% también menor que los resultados de otros grupos de estudio. Este protocolo carecía

de dexametasona, era a base de L-asparaginasa, antraciclinas, altas dosis de Ara-C y altas dosis de MTX; en este protocolo tampoco se incluía radiación a SNC.

Desde 1983 los investigadores del BFM han estratificado los pacientes de acuerdo con la respuesta a la prednisona y la carga de células leucémicas, lo que resulta en diversos tratamientos. Los niños fueron excesivamente representados en los brazos de mayor riesgo debido a su mayor carga de células leucémicas y el elevado número de pacientes con una respuesta precaria a la prednisona. La tasa de SLE es de 43%. El CCG en el estudio 1883 mostró una SLE de 39%; demostró que la radiación craneal y la quimioterapia intensiva combinada con terapia intratecal resultó en la misma tasa de recaída del SNC incluso en pacientes con infiltración inicial ⁽²⁸⁾. Y concluye tres puntos importantes en el tratamiento; el primero, es que se evidenció la ineficacia de la radiación craneal en la prevención de la recaída a SNC. La 2ª conclusión fue que altas dosis de MTX, Ara-C, dexametasona y TIT parecen buenos candidatos para la terapia dirigida a SNC. Y por último; que la quimioterapia intensiva post inducción, el uso de dosis altas de citarabina, altas dosis de metotrexate, L-asparaginasa, dexametasona y CFM son útiles para la prevención de recaída a MO. ^(55, 62, 63, 64).

En el CCG-1953, la SLE a 5 años para lactantes con reordenamientos MLL fue de 34%, mostró que el mayor impacto para pobre pronóstico en este grupo etario fue el CD10 negativo, seguido de la edad menor de 6 meses y el reordenamiento MLL (los patrones de la translocación 11q23 no predicen resultados.). La toxicidad fue la causa de muerte de forma más frecuente. La recaída en el CCG 1953 fue más tardía (mediana, día 295), en comparación con el control histórico CCG 1883 (mediana, día 207). ⁽⁵⁵⁾

En el Interfant 99 se analizó la eficacia de la terapia combinada (elementos de tratamiento para LAL y LAM, sin radiación); la SLE a 4 años fue de 37%. Mostró que el reordenamiento MLL y la edad menor de 6 meses son factores de mal pronóstico independientes. Y se observó que la t(4;11) y t(11;19) se encontraban en niños menores de 6 meses con mayor frecuencia; mientras que la t(9;11) se observó en lactantes de mayor edad, lo que sugiere que la t(9;11) se desarrolla en una fase posterior o se asocia con progresión más lenta de la leucemia. ⁽⁶⁵⁾

Algunos estudios han mostrado que la edad, el inmunofenotipo y los reordenamientos MLL reflejan o causan cambios en los factores de droga-resistencia. Puntualizando que las células leucémicas de lactantes son significativamente más resistentes in vitro a prednisona y L-asparaginasa que las células de otros niños, reafirmando los hallazgos del BFM de que los lactantes con LAL muestran frecuentemente pobre respuesta a prednisona que otros niños más grandes con LAL ^(60 - 65). Lo que proporciona información de porque los lactantes han tenido peor pronóstico.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de los grandes desarrollos en las estrategias de tratamiento para Leucemia Aguda Linfoblástica en general, la sobrevida es de aproximadamente 80% de los casos; sin embargo las terapias actuales fracasan en más del 50% de los casos diagnosticados dentro del primer año de vida. Por lo tanto es importante conocer las características demográficas, clínicas y hematológicas en pacientes menores de 1 año de edad con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el INP así como el impacto de las mismas, sobre la respuesta al tratamiento y los diferentes desenlaces que se pueden presentar. Para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento basadas en las características epidemiológicas y clínicas de nuestra población y mejorar el pronóstico de éstos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la evidencia de que la edad (menores de 1 año) es un factor de riesgo para presentar recaídas y/o eventos adversos durante el tratamiento, es necesario conocer qué otros parámetros clínicos-laboratoriales influyen en este grupo etario para tener una evolución tórpida.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer las características (demográficas, clínicas y hematológicas) al diagnóstico, así como la evolución (Remisión Completa Continúa, Recaída o muerte) en pacientes menores de 1 año de edad con diagnóstico de LAL que hayan sido tratados en el servicio de Hematología del 01 de Enero del 2000 al 30 de Octubre del 2013.

PARTICULAR

- Describir la carga tumoral al momento del diagnóstico.
- Describir el inmunofenotipo más frecuente.
- Conocer cuál es la translocación más habitual en este grupo etario.
- Identificar el porcentaje de infiltración a SNC al diagnóstico.

HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, menores de 1 año de edad, tienen mayor número de factores de riesgo que influyen en un peor pronóstico durante el tratamiento, mayor incidencia de recaídas y/o defunción.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO

- Diseño del Estudio: Cohorte retrospectiva, observacional, descriptivo, retrolectivo.
- Población y Muestra
- Criterios de Inclusión para Expedientes Clínicos:
 - Pacientes menores de 1 año de edad al momento del diagnóstico con LAL.
 - Pacientes tratados y diagnosticados por el servicio de Hematología Pediátrica del INP.
 - Período de estudio: 01 de Enero de 2000 – 30 Octubre 2013.
- Criterios de Exclusión para Expedientes Clínicos:
 - Tratados previamente y/o en otra institución.
 - Que presenten otra patología que pueda interferir con la interpretación de resultados o que confunda el diagnóstico.
- Tamaño de la muestra: Debido a que se trata de un estudio retrospectivo en el que los pacientes ya fueron tratados, el tamaño de la muestra será a conveniencia e incluirá a todos los pacientes que hayan recibido tratamiento para LAL en el periodo de estudio.
- Metodología y Recolección de Datos
- Se realizó formato de recolección de información de acuerdo a variables a evaluar y por conveniencia.
- Se identificaron los expedientes a revisar de acuerdo a los criterios de inclusión comentados según los registrados en base de datos del Seguro Popular (período 2004-2013) y los reportados por Archivo Clínico del hospital (período 2000-2004); se corroboró que cumplieran con el criterio de diagnóstico, edad y servicio tratante.
- Se revisaron los expedientes llenando la base de datos desarrollada en Excel para Windows, buscando la información requisitada en dicho formato de recolección en la primera nota de valoración del servicio de Hematología y de acuerdo a la Hoja de Riesgo que se llena en todo paciente con diagnóstico de LAL (*Ver Anexo 1*). Se consignará la primera biometría hemática procesada en el laboratorio del INP.
- Se busca en Hojas de Seguimiento (*Ver Anexo 2*) hasta el primer evento presentado a documentar (remisión completa continua, defunción, cese electivo de quimioterapia o recaída).
- Posteriormente se procederá a realizar el análisis de la base de datos con estadística descriptiva para reportar las características de la población. Las variables continuas se reportarán con medidas de tendencia central; mientras las categóricas en tendencias y proporciones mediante análisis univariado.
- Formato de Recolección de Información (*Ver Anexo 3*).

- **Variables**
- Edad del individuo (meses): cuantitativa, continua
- Sexo del individuo: cualitativa, nominal, dicotómica (femenino, masculino)
- Peso del individuo (kg): cuantitativa, continua
- Biometría Hemática inicial:
 - Concentración de hemoglobina (gr/dl): cuantitativa, continua
 - Porcentaje de Hematocrito (%): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Leucocitos ($\times 10^9/L$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Neutrófilos ($\times 10^9/L$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Linfocitos ($\times 10^9/L$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Monocitos ($\times 10^9/L$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Plaquetas ($\times 10^9/L$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Blastos (%): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Blastos ($\times 10^9/L$): cuantitativa, continua
- Infiltración a SNC: cualitativa, nominal, dicotómica (sí, no)
- Infiltración testicular: cualitativa, nominal, dicotómica (sí, no)
- Masa mediastinal: cualitativa, nominal, dicotómica (sí, no)
- Hepatoesplenomegalia: cualitativa, nominal, dicotómica (sí, no)
- Inmunofenotipo: cualitativa, nominal, policotómica (precursor de células B, pre B, célula T, bifenotípica)
- IDNA: cuantitativa, continua
- Alteraciones cromosómicas: cualitativa, nominal, policotómica
- Alteraciones moleculares: cualitativa, nominal, policotómica
- Tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y diagnóstico (días): cuantitativa, continua
- Respuesta al tratamiento inicial:
 - Respuesta a período de ventana en sangre periférica: cualitativa, nominal, dicotómica (<1000, >1000 blastos)
 - Respuesta a período de ventana en médula ósea: cualitativa, ordinal, policotómica (M1, M2, M3)
 - Respuesta en sangre periférica a día 14 de inducción a la remisión: cualitativa, nominal, dicotómica (<5%, >5% blastos)
 - Respuesta en médula ósea al día 28 de inducción a la remisión: cualitativa, ordinal, policotómica (M1, M2, M3)
- Primer evento: cualitativa, nominal, policotómica (Remisión completa continua, Cese electivo de quimioterapia, Defunción, Recaída a médula ósea, Recaída a SNC, Abandono)
- Tiempo transcurrido al evento (meses): cuantitativa, continua

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por la naturaleza del estudio (retrospectivo) y de acuerdo a lo escrito en la Ley General de Salud en su artículo 17, se clasifica este estudio como sin riesgo.

Nos comprometemos a salvaguardar de manera confidencial los datos de los pacientes, siendo usados solo para fines de investigación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

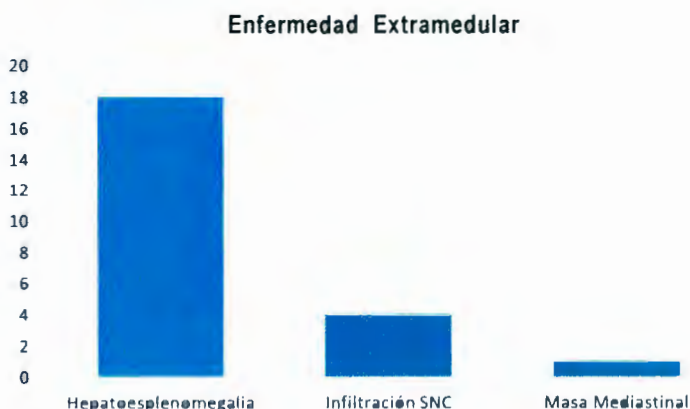
Modificable a partir de la fecha de aprobación de este protocolo por parte del Comité Académico.

ACTIVIDAD	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5
Revisión de literatura e Integración del marco teórico	X				
Revisión de Expedientes		X			
Captura de Datos		X	X	X	
Análisis de Datos				X	
Redacción de Resultados					X
Redacción de Discusión y Conclusiones					X
Reporte final					X

RESULTADOS

Durante el período de estudio se recibieron 20 lactantes menores de 12 meses en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica. El 55% (11) fueron del sexo femenino y 45% (9) masculino, con una media de edad de 9.45 ± 3.4 meses, con peso promedio de 7.6 ± 1.9 kg, talla de 67.75 ± 8.35 cm; el 25% (5) de estos niños con peso y talla baja, el resto con somatometría dentro de percentiles normales para la edad. Al solicitar atención médica los pacientes tenían en promedio 43.7 ± 51.6 días con sintomatología, con un mínimo de 5 días y máximo de 215.

Al realizar la valoración inicial, en el 90% (18) se palpó hepatoesplenomegalia, 20% (4) tenía infiltración a Sistema Nervioso Central y sólo un 5 % (1) con masa mediastinal. No se evidenció enfermedad testicular en los varones al realizar el diagnóstico. Ver gráfica 1.



Gráfica 1. Enfermedad extramedular.

En relación a la biometría hemática inicial, se observó una media de Hb en 8.15 ± 3.4 g/dL y de Htc en 23.9 ± 10.3 %. Dentro de la serie blanca se observó que el promedio de leucocitos al momento del diagnóstico fue de $89.6 \pm 115.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos de $1.7 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $2.8 \pm 2.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ y monocitos de $1.1 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$. La media de plaquetas fue de $79 \pm 77 \times 10^3/\mu\text{L}$. En la tabla 9 se muestra a grandes rasgos las alteraciones en la biometría hemática al diagnóstico.

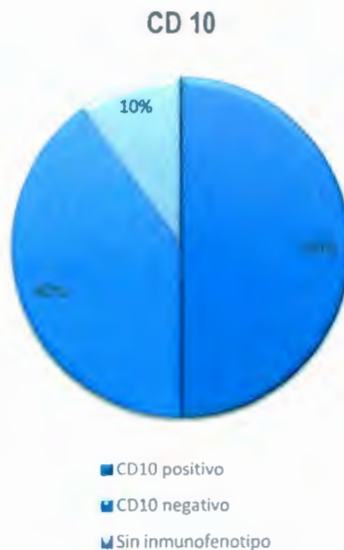
Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas
< 7.0 g/dL (40%, n= 8)	10 – 49 x 10 ³ /μL (25%, n= 5)	< 20 x 10 ³ /μL (30%, n=6)
7.0 – 11.0 g/dL (35%, n= 7)	50 – 99 x 10 ³ /μL (35%, n= 7)	20 – 99 x 10 ³ /μL (35%, n=7)
>11.0 g/dL (25%, n= 5)	> 100 x 10 ³ /μL (40%, n= 8)	> 100 x 10 ³ /μL (35%, n=7)

Tabla 9. Alteraciones de la biometría hemática al diagnóstico.

El porcentaje de blastos en promedio fue de $64.0 \pm 29\%$, con una media de $70\,514 \pm 105\,485$ blastos totales. En el 90% (18) de los expedientes clínicos se encontró el reporte de inmunofenotipo, el 55% (11) correspondió a LAL precursora de células B, 30% (6) pre B y un 5% (1) con inmunofenotipo T. El 50% (10) tenían CD10 positivo, 40% (8) CD10 negativo y un 10% (2) no tenía reporte de inmunofenotipo. (Gráficas 2 y 3).



Gráfica 2. Inmunofenotipo



Gráfica 3. CD10

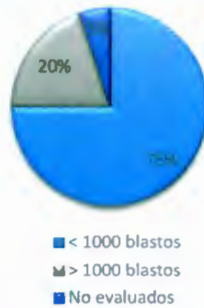
En el 50% (10) de los expedientes se no se encontró reporte de citogenética, en el 25% (5) se reportó un cariotipo normal, 10% (2) con $t(4;11)$ y 15% (3) con $t(9;22)$.

Cariotipo	n	%
$t(4;11)$	2	10%
$t(9;22)$	3	15%
Normal	5	25%
Sin reporte	10	50%

Tabla 10. Citogenética.

Al evaluar la respuesta inicial en sangre periférica, el 75% (15) tenía respuesta a la ventana, en el 20% (4) se cuantificó más de 1000 blastos en sangre periférica y en el 5% (1) no se evaluó la respuesta a la ventana debido a que al 2º día del ingreso desarrolló choque séptico refractario con mala evolución y muerte (Gráfica 4).

Respuesta a la ventana



Gráfica 4. Respuesta a la ventana.

La evaluación a través del aspirado de médula ósea el día 7, el 30% (6) se reportó en M1, 15% (3) en M2, 35% (7) en M3, en un 5% (1) la médula está diluida y en el 10% (2) no se realizó aspirado de médula ósea. La evaluación el día 14 de la inducción se realizó en el 90% (18) de los lactantes, todos con reporte de < 5% de blastos en sangre periférica, en el 10% (2) restante de la población no se logró esta evaluación por defunción.

Al terminar la inducción a la remisión (día 28), ya sólo se contaba con 17 pacientes, de los 3 restantes que corresponden a un 15% de la población: dos fallecieron y uno abandonó tratamiento. El 50% (10) tenía aspirado de médula ósea con reporte de M1, 5% (1) en M3, 30% (6) con un aspirado de médula ósea diluida.

Reporte AMO	Día 7 % (n)	Día 28 % (n)
M1	30% (6)	50% (10)
M2	15% (3)	0% (0)
M3	35% (7)	5% (1)
MD	5% (1)	30% (6)
MNR	10% (2)	15% (3)

Tabla 11. Evaluación de aspirado de médula ósea.

En la siguiente tabla se muestra de forma general las características de la población y el contraste de medias entre los grupos de defunciones y los sobrevivientes.

Características	Total n=20	Vivos n=9	Muertos n=11	p
Características demográficas de la población				
Edad	9.4±3.4 meses	9.8 ± 2.5 meses	8.7 ± 4 meses	0.03
Sexo				0.82
Femenino	9 (45%)	7	4	
Masculino	11 (55%)	2	7	
Peso	7.6 ± 1.9 kg	7.9 ± 1.4 kg	7.2 ± 2.2kg	0.06
Talla	67.7 ± 8.3 cm	70.5 ± 6.0 cm	65.3 ± 9.3 cm	0.23
Días con síntomas	43.7 ± 51.6	60.6 ± 71.4	29.8 ± 22.4	0.01
Descripción de la Biometría Hemática inicial				
Hemoglobina	8.15 ± 3.4 g/dL	7.1 ± 3.4 g/dL	8.2 ± 3.7 g/dL	0.36
Hematocrito	23.9 ± 10.3 %	21.0 ± 9.7 %	24.2 ± 11.4 %	0.13
Leucocitos Totales	89.6 ± 115.4 x 10 ³ /μL	15.9 ± 63.4 x 10 ³ /μL	132.3 ± 140.4 x 10 ³ /μL	0.11
Neutrófilos	1.7 ± 1.6 x 10 ³ /μL	2.6 ± 4.0 x 10 ³ /μL	6.8 ± 6.6 x 10 ³ /μL	0.82
Linfocitos	11.1 ± 16.1 x 10 ³ /μL	12.3 ± 21.3 x 10 ³ /μL	10.1 ± 11.2 x 10 ³ /μL	0.21
Monocitos	1.1 ± 1.6 x 10 ³ /μL	0.9 ± 1.8 x 10 ³ /μL	3.8 ± 6.6 x 10 ³ /μL	0.87
Plaquetas	79 ± 77 x 10 ³ /μL	39 ± 75 x 10 ³ /μL	84.5 ± 81 x 10 ³ /μL	0.43
% de blastos	64 ± 29%	43 ± 27 %	71 ± 29 %	0.99
Blastos totales	70 514 ± 105 485	6863 ± 40 192	107 740 ± 128 302	0.03
Enfermedad Extramedular				
Sistema Nervioso Central	4 (20%)	2 (22%)	2 (18%)	0.67
Infiltración Testicular	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.19
Masa Mediastinal	1 (5%)	0 (0%)	1 (9%)	0.00
Hepato-esplenomegalia	18 (90%)	7 (77%)	8 (73%)	0.00
Expresión de CD10				0.43
CD10 positivo	10 (50%)	6 (67%)	4 (36%)	
CD10 negativo	8 (40%)	3 (33%)	5 (45%)	
Sin evaluar	2 (10%)	0 (0%)	2 (18%)	
IDNA				0.07
Hipodiploidía	4 (20%)	2 (22%)	2 (18%)	0.07
Hiperdiploidía	0 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	
Euploidía	4 (20%)	3 (33%)	1 (9%)	
Sin evaluar	12 (60%)	4 (44%)	8 (73%)	
Inmunofenotipo				0.01
Precursor células B	11 (55%)	6 (67%)	5 (45%)	
Pre B	6 (30%)	3 (33%)	3 (27%)	
Células T	1 (5%)	0 (0%)	1 (9%)	
Sin reporte	2 (10%)	0 (0%)	2 (18%)	
Respuesta a la ventana				0.01
<1000 blastos	15 (75%)	8 (89%)	7 (64%)	
>1000 blastos	4 (20%)	1 (11%)	3 (27%)	
Sin evaluar	1 (5%)	0 (0%)	1 (9%)	
Respuesta MO (Día 28)				0.02
M1	10 (50%)	6 (67%)	4 (36%)	
M2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
M3	1 (5%)	1 (11%)	0 (0%)	
MD	6 (30%)	2 (22%)	4 (36%)	
MNR	3 (15%)	0 (0%)	3 (27%)	

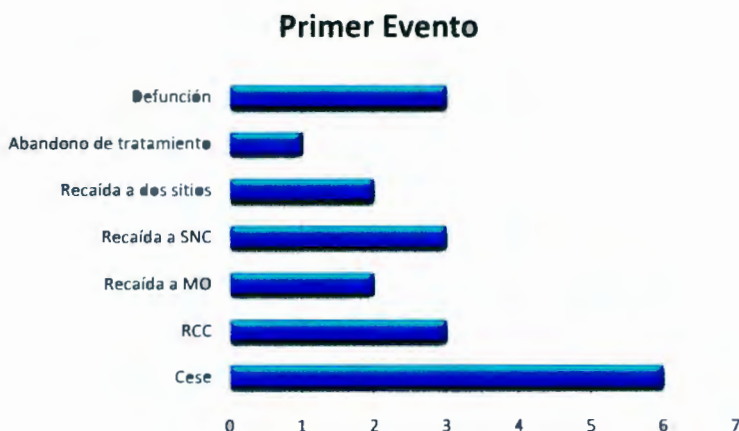
Tabla 12. Características de la población.

Por tanto las medias con diferencia estadísticamente significativa son: edad, la cual es menor para el grupo de defunciones (9.8 ± 2.5 meses vs 8.7 ± 4 meses, $p=0.03$), los días con sintomatología que al igual que la edad, el promedio fue menor para los pacientes con mala evolución (60.6 ± 71.4 vs 29.8 ± 22.4 días, $p=0.01$), la cantidad de blastos totales al diagnóstico, cuya cifra se observó más alta para el grupo afectado (6863 ± 40192 vs 107740 ± 128302 blastos, $p=0.03$), así como la presencia de masa mediastinal y hepatoesplenomegalia resultaron significativos ($p=0.00$), en cuanto a la evaluación del tratamiento tanto la respuesta a la ventana como la respuesta en médula ósea al final de la inducción fueron específicas ($p=0.01$ y $p=0.02$, respectivamente). También se realizó análisis de los principales factores pronósticos para este grupo etario, destacando la edad menor de 6 meses, los días con sintomatología, la presencia de enfermedad extramedular, la respuesta a la ventana y a la inducción a la remisión.

Factor pronóstico	Pacientes	OR	IC	p
Sexo				
Femenino	9			
Masculino	11	2.1	0.9 – 5.0	0.06
Edad				
<6 meses	4	1.5	0.7 – 3.1	0.03
>6 meses	16			
Carga Leucocitaria				
>100 000	6	1.9	0.9 – 3.9	0.09
<100 000	14			
Días con síntomas				
<30 días	12	1.9	0.56 – 6.4	0.01
>30 días	8			
Enfermedad extramedular				
Masa mediastinal		1.9	1.2 – 2.9	0.00
Presente	19			
Ausente	1			
Hepatoesplenomegalia		2.76	0.2 – 0.6	0.00
Presente	18			
Ausente	2			
Expresión de CD10				
CD 10 positivo	10	1.16	0.5 – 2.7	0.71
CD 10 negativo	8			
Sin evaluar	2			
Alteraciones 11q23				
t(4;11)	2	2.1	1.24 – 3.68	0.15
Sin alteración t(4;11)	18			
Respuesta a la ventana				
<1000 blastos	18	0.6	0.28 – 1.36	0.01
>1000 blastos	0			
Sin evaluar	2			
Respuesta en MO (día 28)				
M1	10	1.7	0.7 – 4.3	0.02
M2	0			
M3	1			
MD	6			
MNR	3			

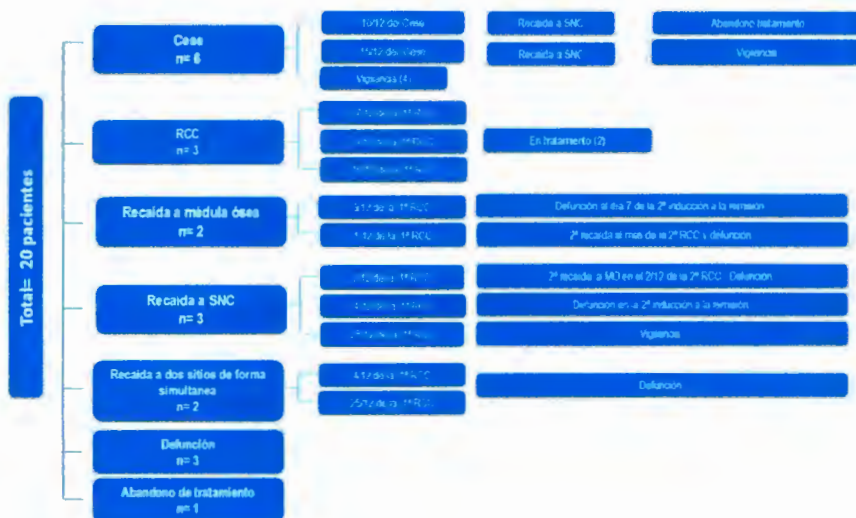
Tabla 13. Factores pronóstico.

Se investigó cual fue el 1er evento reportado en la evolución de nuestros pacientes. Encontrando que un 30% (6) estaba en cese de tratamiento, un 15% (3) de los niños en remisión completa, otro 15% (3) fallecieron, 10% (2) con recaída a médula ósea en promedio a los 1.7 ± 1.4 meses de RCC, 15% (3) con recaída a Sistema Nervioso Central a los 5.8 ± 12.7 meses de RCC; en 2 pacientes, los cuales representan un 10% de la población se documentó recaída simultánea en promedio a los 10 ± 14.8 meses de RCC, uno fue a médula ósea y testículo y otro a médula ósea y Sistema Nervioso Central y sólo 1 paciente (5%) abandono el tratamiento.



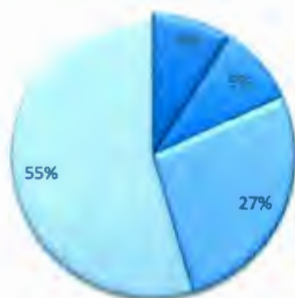
De los seis pacientes que llegaron a cese de tratamiento, 2 tuvieron recaída a SNC a una mediana de 12.5 ± 3.53 meses del cese electivo de tratamiento y el resto (4) se mantienen en vigilancia. Los 2 pacientes que presentaron recaída a médula ósea fallecieron durante la 2ª inducción a la remisión.

En relación a los 3 pacientes que tuvieron enfermedad meníngea como 1er evento, uno recayó nuevamente a SNC al 2º mes de la 2ª remisión completa continua, otro recayó a médula ósea en el 3er mes de la 2ª remisión; ambos fallecieron. Y el 3er paciente llegó a cese del tratamiento y se encuentra en vigilancia. Cabe mencionar que los primeros dos pacientes presentaron la recaída en el 2º y 4º mes de la remisión en contraste con el que sobrevivió que recayó de forma tardía a SNC (mes 25 de la remisión). Los dos lactantes que tuvieron recaída a dos sitios de forma simultánea fallecieron. De forma general, la presencia de recaída se documentó en promedio a 10 ± 14.8 meses incluyendo recaída a MO, SNC, recaída después del cese electivo y las recaídas simultáneas.



De tal forma que al momento del corte del estudio el 55%(11) de la población había muerto y el 45% (9) restante sobrevivieron. La principal causa de mortalidad es por choque séptico con foco pulmonar y/o abdominal, sólo un paciente falleció por cráneo hipertensivo secundario a la presencia de hemorragia subdural frontoparietal aunado a la complicación infecciosa.

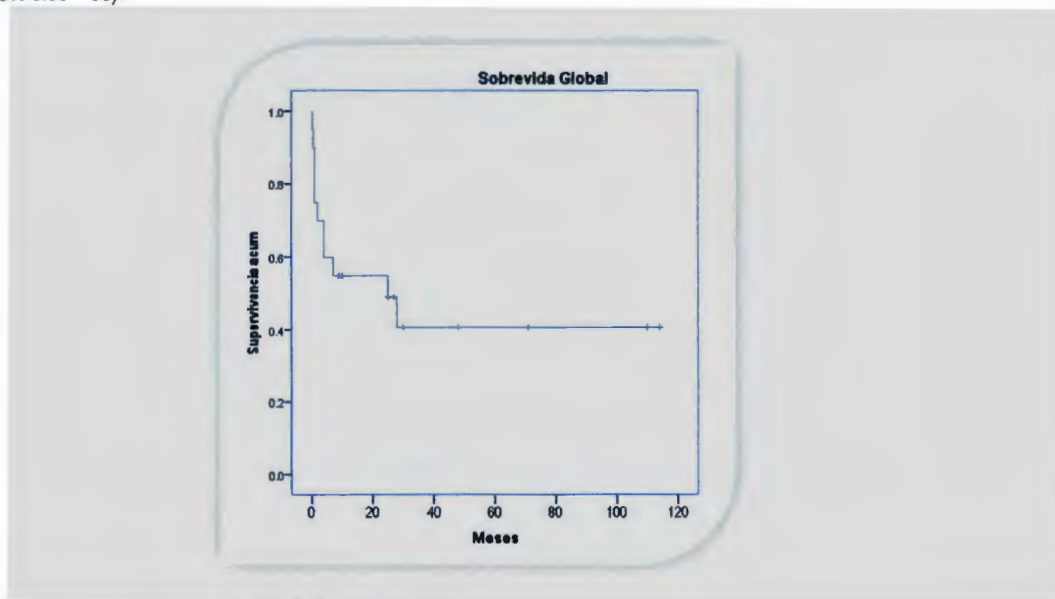
Causas de mortalidad



- Shock séptico + Hemorragia subdural
- Shock séptico con fascitis necrozante
- Shock séptico con foco pulmonar
- Shock séptico con foco abdominal

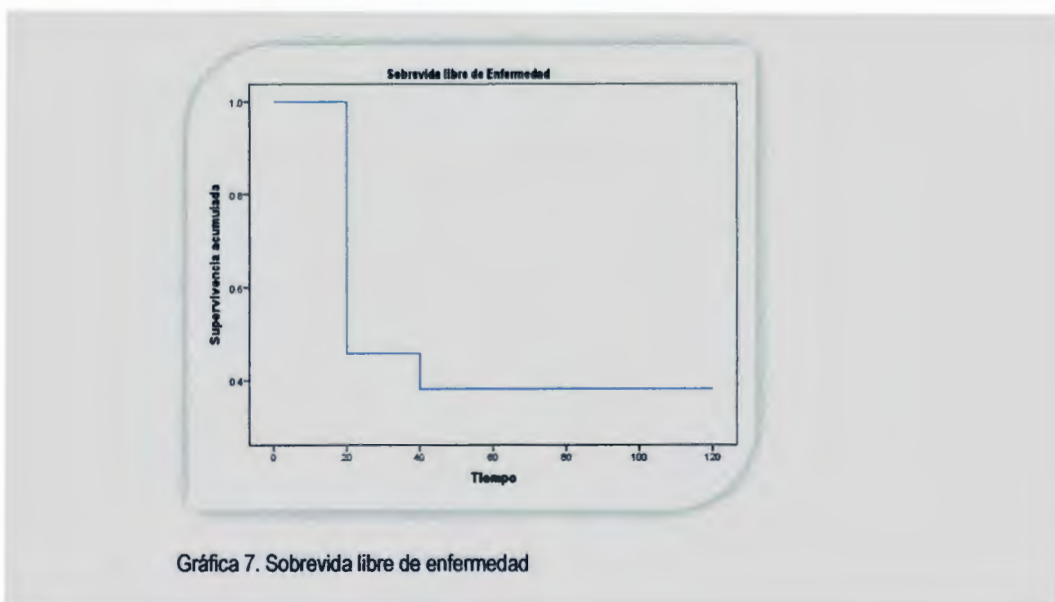
Gráfica 5. Causas de mortalidad

La sobrevida global en esta población es de 40%, con media de 51.4 meses (IC 95% 26.6 – 75.9) y mediana de 25 meses (IC 95% 0.00 – 58).



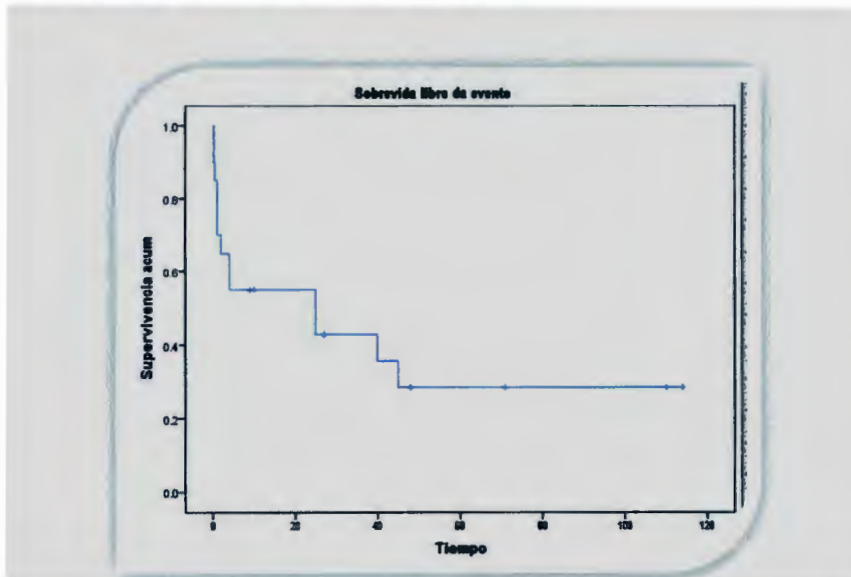
Gráfica 6. Sobrevida global

La supervivencia libre de enfermedad es del 38% con media de 40.07 (IC95% 26.5 – 75.0).



Gráfica 7. Sobrevida libre de enfermedad

La sobrevida libre de evento es del 32% con media de 38.4 (IC 95% 20.20 – 62.4).



Gráfica 8. Sobrevivencia libre de Evento

CONCLUSIONES

- Los lactantes se presentan con características más agresivas como alta cuenta leucocitaria, incremento en la frecuencia de hepatoesplenomegalia e infiltración a Sistema Nervioso Central.
- Todos tienen al menos una línea celular afectada, ya sea por presencia de anemia, leucocitosis y/ o trombocitopenia.
- El pobre pronóstico se asocia a edad menor de 6 meses, el promedio de días con sintomatología, la presencia de enfermedad extramedular, la respuesta a la ventana y la respuesta a la inducción a la remisión.
- La presencia de recaída temprana ya sea a medula ósea o extramedular traduce pronóstico sombrío.
- La sobrevida global es del 40% y la sobrevida libre de enfermedad del 38%.

DISCUSIÓN

Durante el período comprendido del 01 de Enero del 2000 al 31 de Octubre del 2013, se recibieron en el servicio de Hematología 20 lactantes menores de un año con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica. El sexo femenino fue el más afectado con un 55% de los casos (11), de forma similar a lo reportado por el COG ^(11,12,13), la media de edad en nuestra población fue de 9.4 ± 3.4 meses. Al solicitar atención médica, la media de días con síntomas fue de 43.7 ± 51.6 , con un mínimo de 5 días y máximo de 215. Es decir, el diagnóstico se realizó entre la 6ª y 8ª semanas de presentación de la enfermedad, congruente con lo informado para países desarrollados ⁽²⁾; esto, gracias a las campañas de prevención en salud donde se hace conciencia en la población general sobre los principales síntomas y signos de alarma de cáncer infantil y la importancia en el pronóstico de la detección oportuna. Desafortunadamente al realizar la valoración inicial el 90% de los pacientes ya mostraba enfermedad extramedular manifestada como hepatoesplenomegalia principalmente, 20% con infiltración a SNC y un 5% con masa mediastinal, cabe mencionar que en los niños de este grupo etario no se observó infiltración testicular al diagnóstico. La presencia de hepatoesplenomegalia y la infiltración a SNC en este estudio se observó más alta que lo documentado en otras series (90 vs 68% y 20% vs 5%, respectivamente), sin embargo la presencia de masa mediastinal fue semejante a lo observado en grupos internacionales ^(2,3). El 90% de los casos al realizar el diagnóstico, ya tenía afección a una línea celular, 40% con Hb < 7g/dL, 25% con leucocitosis y 35% con hiperleucocitosis, así como trombocitopenia en el 65%. Estas características fueron muy semejantes a lo ya documentado en la literatura ⁽³⁶⁾. El porcentaje de blastos en promedio al diagnóstico fue de $64.0 \pm 29\%$.

El inmunofenotipo predominante fue la LAL precursora de células B (55%), seguido por pre B (30%) y sólo un caso reportado como inmunofenotipo T (5%); el 50% de la población con CD10 positivo, 40% CD10 negativo, afin a lo reportado por Pui y Reaman del COG en los 90's ^(16,26). En el 10% de la población no se realizó inmunofenotipo por la presentación agresiva de la enfermedad que ocasionó la defunción de estos niños. En relación a la citogenética, en un 50% no se localizó el reporte, el 25% se documentó como normal, 10% con t(4;11) y 15% con t(9;22). El IDNA se documentó en 8 pacientes, 4 con hipodiploidia y 4 con euploidia. Estas últimas estadísticas difieren de manera importante a lo reportado de forma clásica, por múltiples factores entre los que destacan las características de la muestra a analizar (material insuficiente, diluido etc), así como la falta de experiencia para realizar cariotipo y RT-PCR en esa época, ^(16,26,51,55)

Al evaluar la respuesta al tratamiento, en un 75% se documentó respuesta a la ventana, 20% con mala respuesta y en un caso que correspondió al 5% no se evaluó porque al 2º día del ingreso falleció por choque séptico. El 30% de los aspirados de médula ósea al día 7 se reportó en M1, 15% en M2, 35% en M3, 5% en M1 y en 10% no se realizó aspirado de médula ósea. El análisis de la respuesta al final de la inducción a la remisión sólo se realizó en 17 pacientes, ya que 2 fallecieron en inducción y uno abandonó el tratamiento, por tanto un 15% no tenía reporte de aspirado de médula ósea, 10% se observó en M1, 5% en M3 y 30% diluida.

Al realizar el análisis estadístico, se documentó que:

- La edad era menor para el grupo de defunciones (9.8 ± 2.5 meses vs 8.7 ± 4 meses, $p=0.03$), congruente a que menor edad peor pronóstico ^(11,28,53).
- EL promedio de días con sintomatología fue menor en el grupo con evolución tórpida (60.6 ± 71.4 vs 29.8 ± 22.4 días, $p= 0.01$), esto justifica que la presentación más agresiva de la enfermedad obliga a solicitar atención de forma temprana.
- La cantidad de blastos totales fue mayor para el grupo de defunciones ($6863 \pm 40 192$ vs $107 740 \pm 128 302$ blastos, $p= 0.03$), que habla de la presencia de enfermedad más agresiva.
- La presencia de hepatoesplenomegalia y masa mediastinal traduce pobre pronóstico ($p=0.00$) ⁽²⁸⁾.
- La respuesta a la ventana y a la inducción a la remisión son específicas para el pronóstico, ($p=0.01$ y $p= 0.02$, respectivamente) ⁽²⁸⁾.

El mal pronóstico se ha relacionado con la edad menor de 6 meses ($p=0.03$), el promedio de días con sintomatología (<30 días/ $p=0.01$), presencia de enfermedad extramedular ($p= 0.00$), respuesta a la ventana e inducción a la remisión ($p= 0.01$ y $p=0.02$, respectivamente) muy similar a lo reportado en el 2007 en el estudio Interfant -99. En este estudio, 10% de los pacientes tuvieron recaída temprana a médula ósea (media= 1.7 ± 1.4 meses de RCC) y fallecieron; 15% con recaída a SNC (media= 5.8 ± 12.7 meses de RCC), de estos pacientes dos recayeron de forma temprana y fallecieron en la 2ª inducción a la remisión y otro recayó a SNC de forma tardía (mes 25 de la RCC) y sobrevivió. El 10% de la población presentó recaída simultánea (media 10 ± 14.8 meses de RCC) y murieron. Este comportamiento confirma que la presencia de recaída temprana traduce un pronóstico desalentador ^(60, 61,62) De tal forma que la sobrevida global es de 40% con media de 51.4 meses (IC 95% 26.6 – 75.9) y mediana de 25 meses (IC 95% 0.00 – 58). La sobrevida libre de enfermedad es del 38% con media de 40.07 (IC95% 26.5 – 75.0). Y la sobrevida libre de evento del 32% con media de 38.4 (IC 95% 20.20 – 62.4). (Tabla 14).

Grupo de estudio	SLE	Referencia
POG	17 – 27%	J Pediatr Hematol Oncol 1997; 19: 35 – 42.
BFM	43%	Blood 2000; 95: 3310 – 3322.
CCG 1883	39%	J Clin Oncol 1999; 17: 445 – 455.
CCG 1953	34%	Blood 2006; 108: 441 – 451.
Interfant 99	47%	Lancet 2007, 370: 240 – 250.
Paredes et al.	38%	

Tabla 14. Sobrevida libre de enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Lanzkowski P., Redner A. Manual of Hematology and Oncology. 4ed. California Elsevier. 2005: 415 – 439.
2. Lassaleta A. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Pediatr Integral* 2004; VIII: 435 – 42.
3. Rivera Luna R. Leucemia Aguda Linfoblástica. En: *Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. ETM (2009);* Pp 9-23.
4. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, et al. Infant cancer in the U.S.: histology – specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 428 – 432.
5. Reaman GH, Zeltzer P., Bleyer WA, et al. Acute Lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: a cumulative experience of the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1513 – 1521.
6. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL – BFM 86. *Blood* 1994; 84:3122 – 3133.
7. Van Wering ER, Kamps WA. Acute leukemia in infants. A unique pattern of acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8: 220 – 224.
8. Pui CH, Kalwinsky DK, Schell MJ, et al. Acute nonlymphoblastic leukemia in infants: Clinical presentation and outcome. *J Clin Oncol* 1988;6: 1008 – 1013.
9. Rivera Luna R. Hemato – Oncología Pediátrica. Principios generales. *ETM (2006);* pp: 215 – 231.
10. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
11. Dodermann M, Reiter A, Borkhardt A, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1209 – 1217.
12. Pui CH, Ribeiro RC, Campana D, et al. Prognostic factors in the acute lymphoid and myeloid leukemias of infants. *Leukemia* 1996; 952 – 956.
13. Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br J Cancer Suppl* 1992; 18: S2 – 4.
14. Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood ?. *Leukemia* 1993;7:349 – 360.
15. Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal bloodspots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13950 – 13954.
16. Hunger SP, Cleary ML. What significance should we attribute to the detection of MLL fusion transcripts?. *Blood* 1998; 92:709 – 711.
17. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al. In utero rearrangements in the trithorax – related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993; 363: 358 – 360.
18. Pui CH, Relling MV, Rivera GK, et al. Epipodophyllotoxin – related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. *Leukemia* 1995;9: 1990 – 1996.

19. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000; 96: 24 – 33.
20. Negrini M, Felix CA, Marti C, et al. Potential topoisomerase II DNA binding sites at the breakpoints of a t(9;11) chromosome translocation in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 1993; 53: 4489 – 4492.
21. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349: 344 – 349.
22. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997; 24: 3 – 16.
23. Wiemels JL, Pagnamenta A, Taylor GM, et al. A lack of a functional NAD(P)H: quinoneoxidoreductase allele is selectively associated with pediatric leukemias that have MLL fusions. United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators. *Cancer Res* 1999; 59: 4095 – 4099.
24. Lehtinen T, Lehtinen M. Common and emerging infectious causes of hematological malignances in the young. *Apms* 1998; 106: 585 – 597.
25. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1.
26. Mizutani S. Recent advances in the study of the hereditary and environmental basis of childhood leukemia. *Int J Hematol* 1998; 68: 131 – 143.
27. Martínez – Climent JA, García – Conde J. Chromosomal rearrangements in childhood acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 91 – 102.
28. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 445 – 455.
29. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo A, Poplack DG (eds). *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1997:409.
30. Saadat I, Saadat M. The glutathione S-transferase polymorphism and susceptibility to acute lymphocytic leukemia. *Cancer Lett* 2000; 158:43.
31. Allan JM, Wild CP, Rollison S et al. Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy- induced leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 11592.
32. Dockerty JD, Skegg DC, Elwood JM, et al. Infections, vaccinations and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1999; 80: 1483 – 1489.
33. Alexander F, Ricketts TJ, McKinney PA. Community lifestyle characteristics and risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet* 1990; 15: 1461 – 1465.
34. Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow – up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006 – 1012.
35. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, et al. Breast – feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 1765 – 1772.

36. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW et al. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Children's Cancer Group Study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 24 – 31.
37. Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD, et al. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr* 1997; 131: 671 – 677.
38. Ross JA, Parentesis JP, Robison LL, Davies SM. Big babies and infant leukemia: a role for insulin – like growth factor -1. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 553 – 559.
39. Biblio no 8 de protocol finalisimo.
40. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia results from the Dana Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997; 80: 2285 – 2295.
41. Basso G, Putti MC, Cantu – Bajnoldi A. The immunophenotype in infant acute lymphoblastic leukemia: correlation with clinical outcome. An Italian multicenter study (AIEOP). *Br J Haematol* 1992; 81: 184 – 191.
42. Basso G, Rodelli R, Covezzoli A. The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age. *Leuk Lymphoma* 1994; 15: 51 – 60.
43. Ridge SA, Cabrera ME, Ford AM, et al. Rapid intraclonal switch of line age dominance in congenital leukaemia with a MLL gene rearrangement. *Leukemia* 1995; 9: 2023 – 2026.
44. Tamay de Dios L; Ibarra C; Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en Tiempo Real. *Invest Disc* 2013; 2 (2): 70 – 78.
45. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007; 109: 926–35.
46. Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, et al. Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood* 2007; 109: 2327–30.
47. Landau H, Lamanna N. Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Hematol Malign Rep* 2006; 1: 171–79.
48. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998–1006.
49. Cheng Q, Yang W, Raimondi SC, et al. Karyotypic abnormalities create discordance of germline genotype and cancer cell phenotypes. *Nat Genet* 2005; 37: 878–82.
50. Panzer-Grumayer ER, Schneider M, Panzer S, et al. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 95: 790–94.
51. Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, et al. Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 1996; 87: 2870 – 2877.
52. Greaves MF. Infant leukaemia biology, aetiology and treatment. *Leukemia* 1996; 10: 372 – 377.

53. Pui CH, Behm FG, Downing JR, et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12: 909 – 915.
54. Hilden JM, Frestedt JL, Moore RO, et al. Molecular analysis of infant acute lymphoblastic leukemia: MLL gene rearrangement and reverse transcriptase – polymerase chain reaction for t(4;11)(q21;q23). *Blood* 1995; 86: 3876 – 3882.
55. Hilden J, Dinndorf P, Meerbaum S, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia. *Br J Hematology* 2006; 132: 539 – 551.
56. Cimino G, Rapanotti MC, Rivolta A, et al. Prognostic relevance of ALL – 1 gene rearrangement in infant acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 391 - 395.
57. Inaba Hiroto., Greaves Mel and Mullighan Charles G. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2013; 381: 1943 – 55.
58. Sather H. Age at Diagnosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1986; 14: 166 - 172.
59. Stam RW, Den Boer MI, Pieters R, et al. Towards targeted therapy for infant acute lymphoblastic leukemia. *Br J Hematology* 2006; 132: 539 – 551.
60. Schrappe M, Reiter A, Ludwig A, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310 – 3322.
61. <http://www.bfm-international.org/>
62. Stam Ronald W., Den Boer Monique L. and Pieters Rob. Towards targeted therapy for infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2006; 132: 539 – 551.
63. Brown Patrick. Treatment of infant leukemias: challenge and promise. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 596 – 600.
64. Biondi A, Rizzari C, Valsecchi M, et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006; 91: 534 – 537.
65. Pieters R, Schrappe, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (Interfant – 99): an observational study and a multicenter randomized trial. *Lancet* 2007, 370: 240 – 250.

ANEXO 1. HOJA DE RIESGO EN PACIENTES CON LAL



Instituto Nacional de Pediatría

SERVICIO DE HEMATOLOGIA

CODIFICACION DE DATOS PARA CLASIFICACION DEL RIESGO EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

Institución _____ Fecha inicio sint. _____
 Entidad Federativa _____ Fecha búsqueda atención médica _____
 No. de Protocolo _____ Fecha de ingreso _____
 Nombre _____ Fecha del diagnóstico _____
 Registro _____ Fecha de inicio tratamiento _____
 Peso _____ Fecha de la RCC _____
 Talla _____ Médico tratante _____
 Fecha de nacimiento _____ No. Reg. Nat. Cáncer _____

Marcar exclusivamente una casilla en cada dato solicitado.

Escala ordinal (variables)	E. inic.	0	1	2	3	Puntos
Edad						
Sexo						
Hb. g/dl						
Leuc. x 10 ⁹ /L						
Pla. x 10 ⁹ /L						
Blastos %						
Blastos x 10 ⁹ /L						
Clasificación FAB						
Hígado y bazo (ca. ✓ RC)						
Ganglios (cm. diámetro)						
M.M.						
SNC						
T						
R						
Clasif. Inmunológica						
Clasif. Citogenética						
Perfil Citoquímico						
Citorreducción (x 10 ⁹ /L)						
Citorreducción (%)						
Inmunoglobulinas						
DHL						
Puntuación final						
Clasificación del Riesgo						

A-09-14-28

ANEXO 2. HOJA DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE LEUCÉMICO



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
 SUBDIRECCIÓN DE HEMATO-ONCOLOGÍA
 SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
 "SEGUIMIENTO DEL PACIENTE LEUCÉMICO"

--

Hoja No. _____

						OBSERVACIONES
SINTOMAS	Fecha					
	Estado actual					
	Estado general					
	Apetito					
EXPLORACION FISICA	Sup. corporal					
	Peso / talla					
	Temperatura					
	Palidez					
	Boca					
	Higado					
	Bazo					
	Ganglios					
	T. Digestivo					
	Infecciones					
	Hemorragias					
B.H.	S.N.C.					
	Testículos					
	Hb. Ht.					
	Reticulocitos					
	Leucocitos					
	N. T.					
	Unifocitos					
M.O.	Blastos					
	Plaquetas					
	Formas jóvenes					
	Formas adultas					
	Linfocitos					
	Blastos					
	Premielocitos					
TRATAMIENTO	Megacariocitos					
	Celularidad					
	Toxicidad					
L.C.R.	Transfusiones					
	Aspecto					
	Proteína					
	Glucosa					
	Células					
	Blastos					
	Rx. Tórax					

ELABORO:

NOMBRE: _____

CLAVE: _____

FIRMA: _____

M-6-0-02

ANEXO 3. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
RESULTADOS A LARGO PLAZO EN PACIENTES MENORES DE 1 AÑO DE EDAD CON
DIAGNÓSTICO DE LAL EN EL INP, 13 AÑOS DE EXPERIENCIA



1. No. PACIENTE..... | | |
2. NOMBRE (INICIALES: Apellido Paterno, Apellido Materno, Nombre)..... | | | |
3. EXPEDIENTE..... | | | | | |
4. EDAD (MESES)..... | |
5. SEXO (1= MUJER; 2 = HOMBRE)..... |
6. PESO (KG): | |
7. BIOMETRÍA HEMÁTICA INICIAL
 - a. Hemoglobina (gr/dl): | | | |
 - b. Hematocrito (%):..... | | | |
 - c. Leucocitos ($\times 10^9/\text{dl}$): | | | | | |
 - d. Neutrófilos totales ($\times 10^9/\text{dl}$): | | | | | |
 - e. Linfocitos totales ($\times 10^9/\text{dl}$): | | | | | |
 - f. Monocitos totales ($\times 10^9/\text{dl}$): | | | | | |
 - g. Plaquetas ($\times 10^9/\text{dl}$): | | | | | |
 - h. Blastos totales ($\times 10^9/\text{dl}$): | | | | | |
 - i. Blastos totales (%):..... | | | | | |
8. AFECCIÓN EXTRAMEDULAR:
 - a. Infiltración a Sistema Nervioso Central (1= SÍ; 2= NO):..... |
 - b. Infiltración Testicular (1= SÍ; 2= NO): |
 - c. Masa Mediastinal (1= SÍ; 2= NO): |
 - d. Hepatoesplenomegalia (1= SÍ; 2= NO): |
9. INMUNOFENOTIPO..... |
 - a. PRECURSORA DE CÉLULAS B
 - b. PRE B TEMPRANA
 - c. DE CÉLULAS T
 - d. BIFENOTÍPICA
10. IDNA..... | | | |
11. ALTERACIONES CROMOSÓMICAS..... | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

