



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

**FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO HABITUAL
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2000 AL 2013**

PRESENTA

DRA. ALMA BEATRIZ MERA GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA

TUTOR METODOLÓGICO:

M en C. LUISA DÍAZ GARCÍA.


MEXICO, D.F 2015



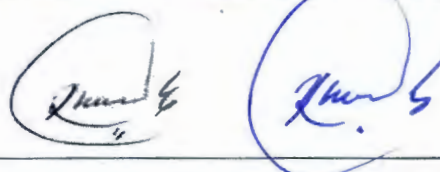
FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO HABITUAL
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA DEL 2000 AL 2013



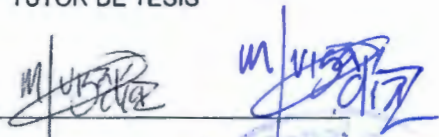
DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS



M en C. LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTOR METODOLÓGICO



ÍNDICE

	Página
Resumen estructurado	4-5
Antecedentes	6-18
Pregunta de investigación.....	19
Planteamiento del problema	19
Justificación... ..	20
Objetivos.....	21
Metodología y Diseño del estudio.....	22
Variables	23-24
Análisis estadístico e interpretación de resultados	25
Consideraciones éticas.....	25
Factibilidad.....	25
Resultados.....	26-32
Discusión.....	33-37
Conclusiones.....	38-39
Bibliografía.....	39-43
Anexos.....	43-45

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La leucemia corresponde al 25%-32% de las neoplasias en menores de 15 años. La incidencia anual de la LAL se reporta en un rango de 9-47/por millón de habitantes. Se ha descrito en niños hispanos un riesgo incrementado hasta en 1.5 veces más para el desarrollo de leucemia. Aunque se han descrito mayores incidencias de mutaciones específicas asociadas a hispanos/latinos y una peor respuesta al tratamiento, no existen estudios en México para corroborar su importancia en el desarrollo y la evolución de los niños con leucemia. Pacientes, considerados de riesgo habitual, con edades entre 1 y 9 años y cuentas leucocitarias menores de $50 \times 10^9/L$ son considerados de riesgo estándar para recaída; sin embargo éstos factores pronósticos tienen una estrecha relación con la presencia de anomalías genéticas. Actualmente más de 80% de los niños con leucemia linfoblástica aguda que son tratados en países desarrollados son curados

Objetivo: En México existen pocos estudios acerca de la LAL; sin documentarse la respuesta al tratamiento de forma multicéntrica en las instituciones de concentración; con únicamente reportes aislados de cada una de ellas. Por lo anterior el objetivo de éste estudio es conocer las características al diagnóstico y la respuesta al tratamiento en pacientes con LAL de riesgo habitual atendidos en el INP en el servicio de hematología en el período de 2000 al 2013, tomando en cuenta la presentación al diagnóstico y la evolución de los mismos. Metodología: Se realizó una cohorte, observacional, descriptiva, retrolectiva, retrospectiva; de los expedientes de los pacientes con edades entre 1 y 9 años al momento del

diagnóstico, tratados en hematología en el INP del 01 de Enero de 2000 al 31 diciembre 2013. A los resultados se les realizó estadística descriptiva para las variables continuas, se reportaron medidas de tendencia central y dispersión; para las variables categóricas, se reportaron frecuencias y proporciones. El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS Statistics 22.0. Resultados: Se reportaron los resultados de los primeros años del estudio, incluyendo desde 2000 a 2006. De los expedientes analizados, se incluyeron 104 que cumplieron con los criterios. De éstos se encontró que el 51% de los pacientes fueron hombres. Con una media de edad de 54.43 meses. En los laboratorios iniciales, se encontró que la media de Hb fue de 6.6g/dL, leucocitos de 9562; neutrófilos 814 y plaquetas de 84,062. Con un promedio de días requeridos para llegar al diagnóstico desde el inicio de los síntomas de 41. Se evaluaron datos clínicos de los cuáles se reportó la presencia de fiebre en 61.5%, dolor óseo en 39.4%, y hepatoesplenomegalia en 76.9%.

En cuanto al inmunofenotipo, se encontró que un 71.2% fue precursora de células B, LAL pre B 11.5%, y 1.9% de células T, en 15.4% de los casos no fue reportado.

Se evaluó el primer evento reportado en el seguimiento de los pacientes la supervivencia evaluada desde el diagnóstico al cese electivo de quimioterapia, alcanzado a los 30 meses de seguimiento fue del 80%. Analizada la supervivencia a los 5 años la probabilidad acumulada de supervivencia fue de 83.1%

Conclusiones: se obtuvo una supervivencia similar a la reportada en los pacientes con LAL de riesgo habitual; lo cual sugiere una buena evolución de los mismos; se requiere continuar el seguimiento para completar el estudio; ya que en los últimos

años se ha tenido mayor acceso a los estudios citogenéticos para la clasificación adecuada de los casos de LAL.

Frecuencia, características y respuesta al tratamiento de los pacientes con leucemia

linfoblástica aguda de riesgo habitual atendidos en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el período del 2000 al 2013

ANTECEDENTES

La leucemia aguda se refiere a aquella caracterizada por una rápida proliferación de las células leucémicas y la presencia predominante de blastos; la gran mayoría de las leucemias en niños son agudas; el subtipo más común es la linfoblástica, la cuál representa de 75 a 80% de los casos. ¹

La clasificación actual de la leucemia incluye además la incorporación de varios aspectos como los hallazgos morfológicos, por inmunofenotipo y citogenética; con lo cual se logra delinear un grupo homogéneo y categorías clínica y biológicamente relevantes.

El examen de la médula ósea, con toma de aspirado es esencial en el diagnóstico de la leucemia; ya que 20% de los pacientes con leucemia aguda no tienen blastos en sangre periférica al diagnóstico, además de que la morfología de los blastos puede variar de la observada en sangre periférica a la de la médula ósea. ²

Tabla 3. Frecuencias de alteraciones en la biometría hemática al diagnóstico en LAL ³

Leucocitos (mm ³)	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas (mm ³)
<10.000 (53%)	<7.0 (43%)	<20.000 (28%)
10 – 49.000 (30%)	7.0 – 11.0 (45%)	20 – 99.000 (47%)
>50.000 (17%)	>11.0 (12%)	>100.000 (25%)

El diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, se realiza con la observación al microscopio de más de 25% de blastos en médula ósea. Los blastos pueden ser clasificados por morfología como L1, L2 y L3.

La afección de la médula ósea en las leucemias agudas se detecta por microscopia de luz y se define como M1 (<5% de blastos), M2 (5 – 25% de blastos) y M3 (>25% blastos). La mayoría de los pacientes con LAL se presentan con una médula ósea en M3 ⁴.

El análisis de las características inmunológicas de los blastos logra la determinación de la estirpe a la cual pertenecen, la LAL precursora de células B es la más común en niños. El inmunofenotipo de la LAL de precursores B se caracteriza de forma típica por la expresión de TdT, CD34, HLA-DR, Cd79a, CD19, CD10, CD20, CD22.

La clasificación de la LAL de acuerdo a su estirpe se orienta de acuerdo al inmunofenotipo hacia estirpe B o T, subdividiéndose a su vez de acuerdo a lo detectado por marcadores específicos ³:

- Pro B / 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 Tardía: TCR α/β +, $\gamma\delta$ +

En el Instituto Nacional de Pediatría se realiza mediante RT-PCR Multiplex la tipificación de leucemias para la detección de las siguientes alteraciones cromosómicas:

t(1; 11)(p32; q23) MLL/AF1p	t(1; 11)(q21; q23) MML/AF1q
t(1; 19)(q23; q13) E2A/PBX1	t(3; 21)(q26; q22) AML/EAP/MDS/EVI1
t(3; 5)(q25.1; q34) NPM/MLF1	t(4; 11)(q21; q23) MLL/AF4
t(5; 12)(q33; p13) TEL/PDGFRb	t(5; 17)(q35; q21) NPM/RARa
t(6; 11)(q27; q23) MLL/AF6	t(6; 9)(p23; q34) DEK/CAN
t(8; 21)(q22; q22) AML1/MGT8	t(9; 11)(q22; q23) MLL/AF9
t(9; 12)(q34; p13) TEL/ABL	t(9; 22)(q34; q11) BCR/ABL
t(9; 9)(q34; q34) SET/CAN	t(10; 11)(p12; q23) MLL/AF10
t(11; 17)(q23; q21) MLL/AF17	t(11; 17)(q23; q21) PLZF/RARa
t(11; 19)(q23; p13.1) MLL/ELL	t(11; 19)(q23; p13.3) MLL/ENL
t(12; 21)(p13; q22) TEL/AML1	t(12; 22)(p13; q11) TEL/MN1
t(15; 17)(q22; q21) PML/RARa	t(16; 21)(q11; q22) TLS/ERG
t(17; 19)(q22; p13) E2A/HLF	inv (16) (p13; q22) CBFb/MYH11
t(X; 11)(q13; q23) MLL/AFX	TAL1deletion (p34) SIL/TALI

Las alteraciones genéticas, detectadas por citogenética convencional o molecular, logran la identificación de subtipos de LAL, clínica y biológicamente significativas;

ya que se considera que el cariotipo tiene no sólo importancia diagnóstica y pronóstica, sino que indica posibles sitios de lesión en la transformación y proliferación de la célula leucémica. Sin embargo las anomalías citogenéticas pueden ser identificadas en un 60-80% de los pacientes empleando métodos tradicionales.⁵

Uno de los métodos empleados es la 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 reacción⁶.

La leucemia corresponde al 25%-32% de las neoplasias en menores de 15 años, y 19% en menores de 20 años. ⁷ La incidencia anual de la LAL se reporta en un rango de 9-47/por millón de habitantes. Aunque se han descrito mayores incidencias de mutaciones a nivel de CRLF2 asociadas a hispanos/latinos y una peor respuesta al tratamiento^{8,9}, no existen estudios en México para corroborar su importancia en el desarrollo y la evolución de los niños con leucemia.

El *cuadro clínico* de presentación depende de los sitios de compromiso tanto medular como extramedular, manifestando los siguientes signos y síntomas: hepatoesplenomegalia (68%), esplenomegalia (63%), fiebre (61%), adenopatías (50%), hemorragia (48%), dolor óseo (23%), otros (21%) ³.

Se describe que en países desarrollados la detección de la leucemia se presenta entre las cuatro y seis semanas de surgido, en México el diagnóstico es deficiente, debido a que se realiza después de seis meses de evolución de la enfermedad, cuando gran parte del organismo del paciente se encuentra afectado.

La escala mundial indica que las probabilidades de control del padecimiento son mayores al 75% con un diagnóstico temprano; pero en nuestro país la cifra disminuye a 50%, debido a los diagnósticos tardíos y a la falta de recursos tanto económicos como tecnológicos.

Actualmente más de 80% de los niños con leucemia linfoblástica aguda que son tratados en países desarrollados son curados (definidos como aquellos sin evidencia de enfermedad durante 10 años) ¹⁰. Esto en relación al diagnóstico más preciso y clasificación de acuerdo a la estirpe celular y del riesgo de recaída, con lo cual es posible la administración de terapia más efectiva.

La transformación leucémica de las células hematopoyéticas requiere la alteración de los controles de proliferación normal, bloqueo en la diferenciación, resistencia a apoptosis, y mejora de auto-renovación.

Mutaciones cooperativas son necesarias para la generación de leucemia, además de que contribuyen a la resistencia a las drogas empleadas en el tratamiento de la misma.

Una evaluación rigurosa del riesgo de recaída es una parte de la evaluación integral de los pacientes con LAL, con una terapéutica menos tóxica reservada para los pacientes con bajo riesgo de falla al tratamiento. La respuesta al tratamiento es, finalmente, el factor pronóstico más importante.

Con el avance en el entendimiento de las vías inmunológicas y moleculares relacionadas con la etiopatogenia de la leucemia, la clasificación actual sobre riesgo incluye la edad, cuenta leucocitaria inicial, inmunofenotipo y genotipo de los blastos, y respuesta al tratamiento temprano (Tabla 1).

Tabla 1. Factores Pronósticos en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica

Factor	Favorable	Intermedio	Desfavorable
Edad (años)	1 – 9	> 10	< 1 y MLL±
Cuenta leucocitaria (x10 ⁹ /L)	< 50	≥ 50	
Inmunofenotipo	Precursor de célula B	Célula T	
Genética	Hiperdiploidía > 50 IDNA > 1.16 Trisomías 4, 10 y 17	Diploidía T(1;19)/TCF3-PBX1	T(9;22)/BCR-ABL1 T(4;11)/MLL-AF4 Hipodiploidía

	T(12;21)/ETV6-CBFA2		<44
SNC	Estadio 1	Estadio 2 Traumático con blastos	Estadio 3
EMR (final de inducción)	< 0.01%	0.01 – 0.99%	≥1%

De forma tradicional se han utilizado la edad de presentación y la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico de LAL para estratificar el riesgo y para la asignación de protocolos de tratamiento de intensidad variable.^{11,12} Aunque se han identificado muchos otros factores clínicos y biológicos como pronósticos, pocos han resultado significativos al ser sometidos a análisis.¹³

Sather en 1986 hizo la primera descripción de factores de riesgo con cálculo de riesgo relativo en una población pediátrica, obteniendo los siguientes resultados (Tabla 2).

Tabla 2. Factores pronósticos significantes para LAL de acuerdo al grupo CCSG (1978-1983)

Orden de Importancia	de	Valor final X ²	Valor p	Riesgo Relativo
Cuenta leucocitaria		39.3	<0.0001	>20 K: <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+ : 1-9 = 1.66 <1 : 1-9 = 1.52
Cuenta plaquetaria		13.1	0.0003	<50 K : > 50 = 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

Un factor que ha aparecido de forma constante como favorable, incluso en el contexto de otros factores de riesgo, es el número de cromosomas y la presencia de algunos cromosomas específicos que pueden ser incluso más importantes que el simple incremento en la ploidía. ^{14,15}

Pacientes con edades entre 1 y 9 años¹⁶ y cuentas leucocitarias menores de $50 \times 10^9/L$ son considerados de riesgo estándar para recaída; sin embargo éstos factores pronósticos tienen una estrecha relación con la presencia de anomalías genéticas; por ejemplo hiperdiploidía (> 50 cromosomas), la cual se encuentra hasta en 70% de éste grupo de pacientes, en éstos casos, los pacientes tienen un pronóstico favorable cuando se tratan con regímenes con base en antimetabolitos. La sensibilidad incrementada de éstas células a la quimioterapia correlaciona con su propensión a presentar apoptosis espontánea por acumulación intracelular de metabolitos de poliglutamato activos del metotrexate.¹⁷ O la translocación 12;21 (proteína de fusión TEL-AML1), ésta última crea factores de transcripción (TEL y AML1), que tienen importancia en la regulación de la formación de las células progenitoras hematopoyéticas definitivas.
^{18,19}

Así mismo, la proteína de fusión anormal TEL-AML1 recluta histona deacetilasas que inhiben la transcripción; éstos cambios en la cascada de transcripción alteran tanto la capacidad de auto-renovación y la capacidad de diferenciación de la célula progenitora hematopoyética.²⁰ En éstos casos se han observado mejores

resultados, cuando se utiliza quimioterapia intensiva, especialmente con asparaginasa.^{21,22}

Se han descrito otras técnicas de análisis de la leucemia aguda como la citometría de flujo de antígenos de superficie celular y citoplásmicos; cuya expresión permite, en combinación con el inmunofenotipo; un diagnóstico más preciso y la posibilidad de la clasificación inmunológica de las células leucémicas.²³

Actualmente se hace énfasis en que el impacto pronóstico de las características genéticas primarias no explica del todo la respuesta al tratamiento; por ejemplo, con el manejo actual hasta el 15% de los pacientes con hiperdiploidía o la proteína de fusión TEL-AML1 recaen, o que aquellos con buena respuesta a prednisona logran la curación con quimioterapia intensiva convencional.

La baja exposición sistémica a metotrexate y la exposición a dosis bajas de mercaptopurina se han asociado con peores respuestas al tratamiento.

Polimorfismos genéticos de múltiples enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos se han asociado a la respuesta al tratamiento.

Los pacientes con LAL precursora de células B son tratados con protocolos separados de quimioterapia intensiva de corto plazo, la cual incluye metotrexate a altas dosis, citarabina y ciclofosfamida.

En el protocolo BFM, los pacientes son clasificados como de riesgo estándar, riesgo intermedio y de alto riesgo de recaída; de acuerdo a la respuesta a prednisona, edad, cuenta leucocitaria, hallazgos de inmunofenotipo y citogenéticos en células leucémicas y la EMR tras la inducción a la remisión.

El grupo St. Jude Children's Research Hospital, divide a la LAL en 3 grupos de riesgo: bajo, estándar y alto.

Bajo: inmunofenotipo característico para precursor de células B, edad de 1 a 9 años, cuenta leucocitaria menor de $50 \times 10^9/L$, índice de DNA ≥ 1.16 , proteína de fusión ETV6-RUNX1/TEL-AML1, sin afección a SNC o a testículo, sin t(1;19), t(4;11), t(9;22) o rearrreglos de MLL, EMR < 1% en día 15 de inducción a la remisión y < 0.01% al final de la 6ta semana de la inducción a la remisión.

Estándar: Inmunofenotipo LAL células T y precursora de células B, no clasificada en el grupo de bajo o alto riesgo.

Alto: Falla a la inducción; con > 1% de blastos (por citometría de flujo o PCR) a la 6ta semana de la inducción a la remisión, o LAL de precursor T temprano. Con el empleo primario de antimetabolitos en la LAL de riesgo bajo, el uso de quimioterapia con múltiples agentes en la de riesgo estándar y la indicación de trasplante alogénico de células hematopoyéticas en aquellos de riesgo alto.

El Children's Oncology Group propone una clasificación de 4 grupos de riesgo para recaída: bajo, estándar, alto y muy alto. Con una supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al riesgo a 4 años, para éstos 4 grupos de 91%, 86%, 76% y 46% respectivamente.²⁴ Demostrando la importancia de la estratificación del riesgo como parte fundamental de la respuesta al tratamiento.

El objetivo de la inducción a la remisión es inducir una respuesta completa para erradicar las células leucémicas iniciales, y restaurar la hematopoyesis normal (cuenta total de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/L$, plaquetas $> 100 \times 10^9/L$). Ésta fase del

tratamiento, típicamente incluye la administración de esteroide (dexametasona o prednisona), vincristina, y al menos un tercer agente (L-asparaginasa o antracíclicos, o ambos).

Varios estudios indican que la quimioterapia intensiva en la inducción a la remisión puede no ser necesaria para los pacientes de riesgo estándar, previendo que recibirán terapia de intensificación posterior a la inducción. Incluso una inducción a la remisión intensiva podría incrementar la morbilidad y mortalidad de forma temprana.

Con la quimioterapia moderna y los cuidados de soporte, 97-99% de los pacientes pueden lograr la remisión completa; aproximadamente 1% de éstos pacientes mueren por toxicidad durante la fase de inducción y otro 1% tiene falla a la inducción por resistencia a drogas.

En los pacientes en los que se corrobora falla a la inducción (por la presencia de >5% de blastos en médula ósea al final de la inducción), tienen una menor supervivencia y una mayor tasa de recaída.

La proporción de pacientes que permanecen en remisión completa ininterrumpida después del cese electivo de la quimioterapia, es tal vez el mejor indicador de la eficacia del tratamiento antileucémico utilizado.²⁵

A pesar de los notables progresos en el tratamiento de la LAL, entre 20-30% de los pacientes todavía experimentan recurrencia de la enfermedad. Actualmente no se cuenta con una explicación plausible para muchas de éstas

recaídas, lo que indica que es necesario refinar los criterios de clasificación de riesgo, los cuáles contribuyen a predecir la respuesta a la terapia.²⁵

El tratamiento de soporte es particularmente importante durante la inducción a la remisión, ya que en éste período existen complicaciones metabólicas por la presencia de lisis de células leucémicas, y un alto riesgo de infección secundaria a mielosupresión, inmunosupresión y alteración en mucosas. El uso de quimioterapia intensiva se ha asociado al desarrollo de infecciones fúngicas diseminadas.

En México existen pocos estudios acerca de la LAL; en un estudio realizado en niños mexicanos con seguimiento a 9 años, de pacientes atendidos en instituciones del D.F. en el cuál se refieren tasas para las diferentes delegaciones que variaron entre 7.03 a 16.94, considerados dentro del rango documentados en la literatura entre 4.5 a 48²⁶; sin llegar a documentarse la respuesta al tratamiento de forma multicéntrica en las instituciones de concentración; con únicamente reportes aislados de cada una de ellas. Se ha descrito en niños hispanos un riesgo incrementado hasta en 1.5 veces más para el desarrollo de leucemia.²⁷ Esto probablemente asociado a las alteraciones citogenéticas que se presentan de forma predominante en éste grupo, de las cuáles no existen estudios actualmente en la población mexicana.

En estudios realizados por COG, se ha reportado que hasta 36% de las muertes por leucemia, corresponden al grupo de riesgo habitual. Por lo anterior los esfuerzos para disminuir la mortalidad deben centrarse no sólo en aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo, sino también en aquellos con

características clínicas favorables. La caracterización biológica detallada de los linfoblastos y la evaluación de la respuesta al tratamiento por medios cada vez más sofisticados; pueden mejorar la identificación de aquellos pacientes considerados de muy bajo riesgo de recaída.^{28,29}

En el estudio del COG las muertes ocurrieron de 5 a 6 veces más posterior a la recaída/progresión de la enfermedad comparadas con la toxicidad (2%), poniendo de manifiesto que la prevención de las muertes relacionadas al tratamiento debe ser un componente crítico de los esfuerzos por mejorar la sobrevida en los pacientes con LAL.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de LAL de riesgo habitual en pacientes atendidos en el servicio de hematología en el INP en el período de 2000 a 2013?

¿Cuáles son las características por laboratorio, inmunofenotipo y citogenéticas al diagnóstico de los pacientes con LAL de riesgo habitual?

¿Cuál es la respuesta al tratamiento en pacientes con LAL atendidos en el servicio de hematología?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia aguda es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial, además de constituir una de las principales causas de muerte en los menores de 15 años; por lo tanto es considerada un problema de salud pública. En los países en vías de desarrollo se ha descrito una mayor frecuencia de leucemia; y en México se dispone únicamente de estudios aislados, con reportes de instituciones; se calcula una incidencia de 130 casos nuevos/millón de niños/año (censo de población de 2005); con hasta 1000-1200 casos nuevos de LAL por año.

En un estudio realizado en México sobre la incidencia de LAL se resalta el hecho de las limitaciones en un país en vías de desarrollo para el diagnóstico de la enfermedad y sus posibles causas; como el subregistro. Por lo que es importante contar con un estudio epidemiológico de los pacientes y sus características al diagnóstico, ya que éstas influyen directamente en la intensidad del tratamiento y por tanto en el pronóstico de los pacientes.

La sobrevida global de los pacientes con LAL de riesgo habitual tratados con quimioterapia tienen curación de 80-90% en países desarrollados, en países en vías de desarrollo no se han alcanzado estas tasas de curación; y en México no existen estudios sobre la evolución de estos pacientes, ya que no existen estudios sobre la respuesta al tratamiento de los mismos.

JUSTIFICACIÓN

Se ha reportado que existe una mayor incidencia de desarrollo de leucemia y peor pronóstico en pacientes latinos, probablemente debido a la presencia de mutaciones específicas, que afectan en mayor proporción a esta población; sin embargo en México no existen reportes de las alteraciones prevalentes de nuestra población, por lo que es necesario contar con las mismas, ya que se ha observado su relevancia en la respuesta al tratamiento.

En niños la LAL de riesgo habitual es la más frecuente a nivel mundial, sin embargo en nuestro país no existe estadísticas sobre esta patología, es de suma importancia para el personal de salud conocer esta patología, contar con sus estadísticas y sobrevida y factores que afectan a esta última, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Actualmente se cuenta con diversos protocolos de tratamiento, los cuáles son ajustados al riesgo de recaída de la leucemia; con variaciones en las dosis de los medicamentos empleados, ajustando el tratamiento al riesgo de recaída. Al no existir un consenso sobre la intensidad de la quimioterapia que debe ser empleada, se necesita la evaluación constante de los protocolos empleados y la

respuesta lograda al tratamiento, para establecer, en caso de ser necesario, modificaciones a los mismos.

En nuestra población pediátrica es muy importante lograr un descenso en la mortalidad secundaria a progresión de la enfermedad y recaída, motivo por el cual se realizará el presente trabajo de investigación.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer las características al diagnóstico y la respuesta al tratamiento en pacientes con LAL de riesgo habitual atendidos en el INP en el servicio de hematología en el período de 2000 al 2013.

ESPECÍFICOS

Conocer la frecuencia de LAL de riesgo habitual en niños atendidos en el servicio de hematología del 2000-2013.

Conocer las características por laboratorio de la LAL de riesgo habitual al diagnóstico.

Conocer la frecuencia de las alteraciones cromosómicas en LAL de riesgo habitual en pacientes pediátricos en México.

Conocer la evolución de los pacientes con LAL de riesgo habitual.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño del Estudio: Cohorte, observacional, descriptiva, retrolectivo, retrospectivo.

Población y Muestra

Criterios de Inclusión

Expedientes Clínicos:

Pacientes con edad entre 1 y 9 años al momento del diagnóstico con LAL

Pacientes diagnosticados en el servicio de Hematología Pediátrica del INP, en el registro del servicio

Periodo de estudio: 01 de Enero de 2000 – 31 diciembre 2013

Criterios de Exclusión para Expedientes Clínicos:

Pacientes tratados previamente y/o en otra institución

Pacientes con LAL como segunda neoplasia

Metodología y Recolección de Datos

Recolección de información de las variables a evaluar

Se identificaran los expedientes clínicos a revisar de acuerdo a los criterios de inclusión en la base de datos del servicio de hematología (periodo 2000-2013).

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición operacional/ categoría
Sexo	Cualitativa	Clasificación de los hombres o mujeres, teniendo en cuenta características fenotípicas y genotípicas 1 Masculino/ 2 Femenino
Edad	Cuantitativa	Tiempo de existencia desde el nacimiento Meses
Hemoglobina	Cuantitativa	Concentración de Hb expresada en g/dL
Leucocitos	Cuantitativa	Cantidad de leucocitos expresados ($\times 10^9/L$)
Plaquetas	Cuantitativa	Cantidad de plaquetas expresadas ($\times 10^9/L$)
Cantidad de Blastos	Cuantitativa	Presencia de blastos en frotis sangre periférica al diagnóstico, expresado en porcentaje
Hepatoesplenomegalia	Cualitativa	Presencia de viceromegalias (hepatomegalia y/o esplenomegalia palpables) al momento del diagnóstico Sí/No
Inmunofenotipo	Cualitativa	Se tomará del expediente clínico los marcadores CD de linaje B como: precursor de células B, pre B, células T, No reportado
Hiperdiploidía	Cualitativa	Presencia de un número de cromosomas mayor de 46, o de índice de DNA mayor de 1.16, con aumento en el número de uno o varios cromosomas específicos
Cariotipo	Cualitativa	Expresión genética de mutaciones específicas, número de cromosomas en blastos.
Rt-PCR	Cualitativa	Determinación por PCR en tiempo real de

		translocaciones específicas.
Tiempo de evolución diagnóstico	Cuantitativa	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, expresado en días
Respuesta a la inducción a la remisión	Cualitativa	Médula ósea al día 28 de la inducción a la remisión en M1 (< 25% de blastos) Buena/Mala
Evento/Evolución	<p>Cualitativa. Se tomará en consideración el evento final registrado en el expediente clínico, según éstos 5 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abandono de tratamiento Suspensión del tratamiento por decisión del propio paciente y/o padre o tutor 2. Cese electivo de quimioterapia Período tras 30 meses de remisión completa continua, en la que se suspende el tratamiento 3. Muerte en tratamiento Defunción durante cualquier fase del tratamiento con quimioterapia 4. Recaída a médula ósea Presencia de médula ósea en M3 (> 25% de blastos) durante el tratamiento 5. Recaída a SNC Presencia de blastos en LCR durante el tratamiento 6. Recaída testicular Presencia de infiltración leucémica a nivel testicular durante o después del tratamiento 	
Tiempo de presentación del evento	Cuantitativa	Tiempo transcurrido del diagnóstico al evento Meses

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva para las variables continuas, se reportaran medidas de tendencia central y dispersión; para las variables categóricas, se reportaran frecuencias y proporciones. El análisis se realizará en el paquete estadístico SPSS Statistics 22.0

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La Ley General de Salud en Materia de Investigación, define en el Artículo 17 las investigaciones sin riesgo por lo que este estudio está clasificado como un proyecto de investigación "sin riesgo". Dentro de las consideraciones éticas se tomaran las precauciones necesarias para evitar que la información confidencial sea expuesta a personas no relacionadas directamente con la investigación. La base de datos no incluirá los nombres de los pacientes, solo su número de expediente e iniciales, guardando la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales solo serán empleados para fines de ésta investigación.

FACTIBILIDAD

Es posible realizar el presente estudio, se cuenta con los expedientes clínicos a ser revisados; y existe interés por parte del servicio de hematología en el análisis de la evolución de los pacientes con diagnóstico de LAL a los que se da seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría; por la cantidad de pacientes con éste diagnóstico que se atiende en la institución, la posibilidad de evaluar los protocolos empleados en el manejo de LAL de riesgo habitual y la posibilidad de realizar modificaciones en los mismos de tal manera que se mejore la respuesta al tratamiento y se logre la disminución de las complicaciones.

RESULTADOS.

Se reportan los resultados de los primeros años del estudio, incluyendo desde 2000 a 2006. De los expedientes analizados, se incluyeron 104 que cumplieron con los criterios. Se incluyeron aquellos pacientes clasificados dentro de los grupos de riesgo bajo y estándar (LAL precursor de células B, con leucocitos < 50,000, IDNA > 1.16, presencia de TEL/AML1; sin infiltración testicular o a SNC, sin hallazgos citogenéticos considerados de alto riesgo; además de aquellos con LAL de células T que no cumplieran criterios de alto riesgo), al momento del diagnóstico. De éstos se encontró que el 51% de los pacientes fueron hombres (Gráfico 1). Con edades que variaron entre 16 (mínima) y 108 (máxima) meses; con una media de 54.43 meses.

Gráfico 1



Respecto a los hallazgos de laboratorio iniciales, se encontró que la media de Hb fue de 6.6g/dL, la de leucocitos de 9562; en cuanto a la cifra de neutrófilos se

presentó con una neutropenia de 814 y cifras plaquetarias de 84,062. Con un promedio de días requeridos para llegar al diagnóstico desde el inicio de los síntomas de 41. (Cuadro 1)

Cuadro 1: Principales características al diagnóstico.

Parámetro	Media	D.E.
EDAD	54,43	24,766
HB	6,6475	2,54243
LEUCOS	9562,21	9494,363
NEUTROFILOS	814,03	1061,084
PLAQUETAS	84062,50	107272,760
SINTOMASDX	41,29	48,998

En cuanto a la distribución de las citopenias presentes al diagnóstico, se observó un 68.3% con anemia <8, un 52.9% con neutropenia profunda y un 40.4% con trombocitopenia de 10-49,000. Se reportaron blastos positivos en 61.5% de los casos.

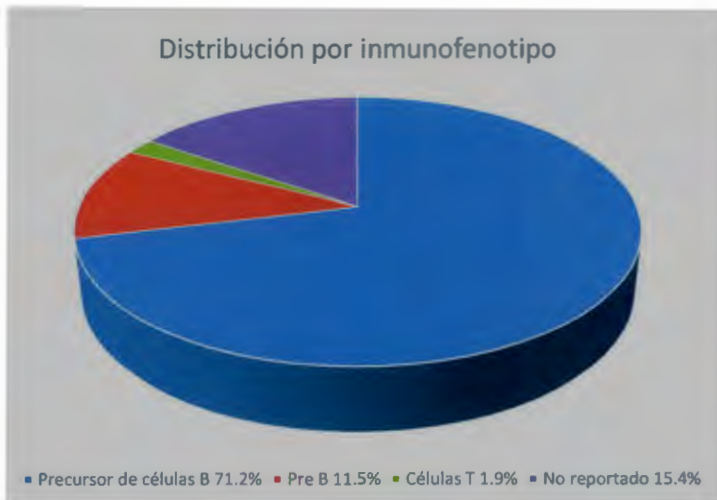
Cuadro 2: Distribución de citopenias al diagnóstico.

Grado de Hb en g/dL	Frecuencia	Porcentaje
<8	71	68,3
8-10	22	21,2
>10	11	10,6
Grado de neutropenia		
Leve	9	8,7
Moderado	23	22,1
Profunda	55	52,9
Sin neutropenia	17	16,3
Grado de Trombocitopenia		
<10000	21	20,2
10 000 a 49 000	42	40,4
50 000 a 100 000	9	8,7
> 100 000	32	30,8

Se evaluaron datos clínicos presentes al momento del diagnóstico, fiebre, dolor óseo y hepatoesplenomegalia; de los cuáles se reportó la presencia de fiebre en 61.5%, dolor óseo en 39.4%, y hepatoesplenomegalia en 76.9%.

En cuanto al inmunofenotipo reportado, se encontró que un 71.2% fue precursora de células B, LAL pre B 11.5%, y 1.9% de células T, en 15.4% de los casos no fue reportado el inmunofenotipo.(Gráfico 2)

Gráfico 2.



Respecto a las características citogenéticas, dentro de las que se evaluaron la presencia de hiperdiploidía, reporte de translocaciones específicas y el cariotipo. En cuanto a la hiperdiploidía se reportó sólo en 34 pacientes, siendo positiva en un 11.5% de los casos, negativa en un 22%, no fue posible evaluarla en 70 pacientes (67.3%). El cariotipo normal se encontró en 39 pacientes, no valorable/sin material en 6 casos; sin reporte en 59 pacientes. La Rt-PCR fue negativa en 28 casos, positiva en 5 casos y no se reportó en 71 pacientes; la t (12;21) representó la mayoría de las translocaciones positivas (4 pacientes), en un caso la translocación encontrada fue t (1;19).

Se evaluó el primer evento reportado en el seguimiento de los pacientes, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico varió de 1 mes hasta 30 meses, en los casos en los que el paciente llegó al cese electivo de quimioterapia. Presentándose 18 defunciones, 7 casos durante inducción a la remisión, 5 casos desde el término de

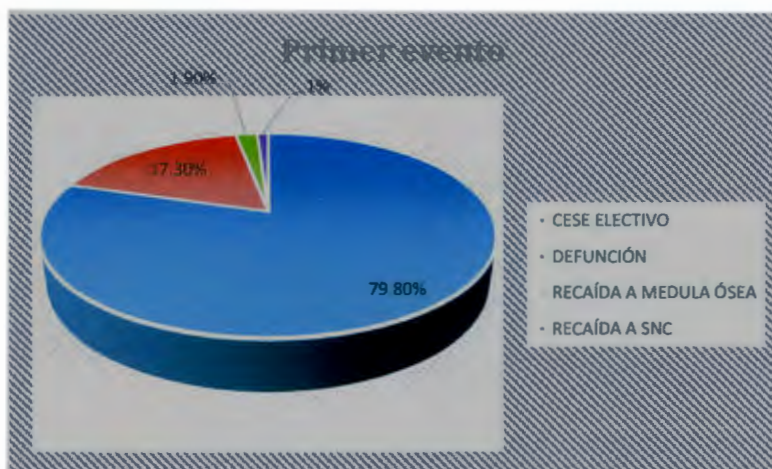
la inducción hasta los 6 primeros meses de tratamiento, 1 caso a los 13 meses de tratamiento, y 5 casos dentro de los 25 a 30 meses de tratamiento. 3 pacientes presentaron recaída 2 a médula ósea (a los 3 y 7 meses de tratamiento) y 1 a SNC (a los 14 meses de tratamiento). (Gráfico 3)

Gráfico 3.



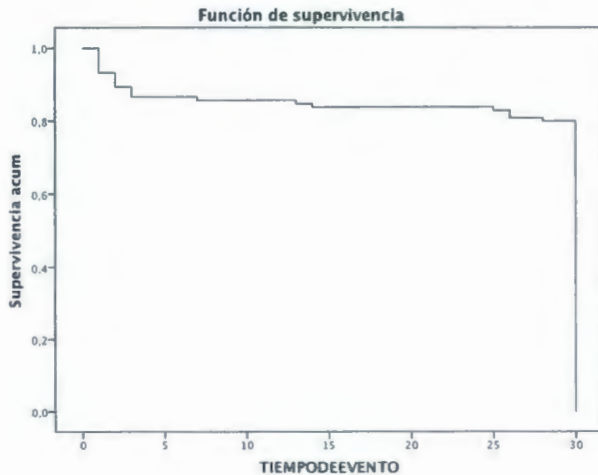
La distribución inicial evaluada al primer evento fue la siguiente (Gráfico 4).

Gráfico 4.



La supervivencia evaluada desde el diagnóstico al cese electivo de quimioterapia, alcanzado a los 30 meses de seguimiento fue del 80%. (Gráfico 5)

Gráfico 5.

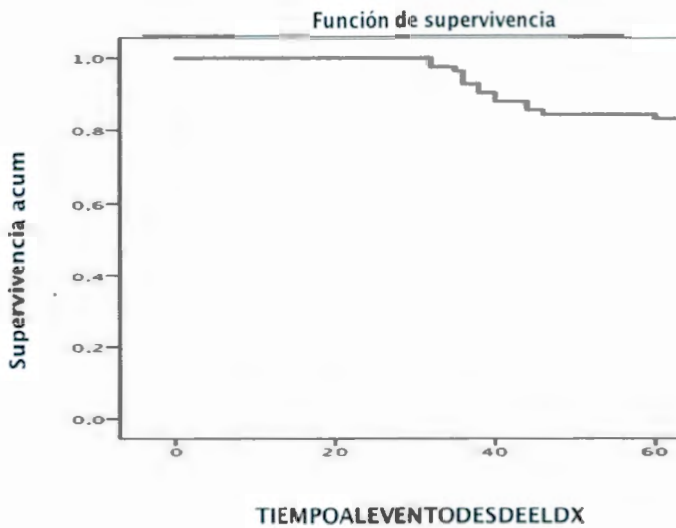


Dentro de las causas de defunción, de los 18 casos presentes al primer seguimiento representaron un 44% aquellos con choque séptico de foco pulmonar (8 casos), un 38% (7 casos) choque séptico de foco abdominal, y un 18% (3 casos) por choque séptico sin foco infeccioso identificable.

De los 86 pacientes a los que se les dio seguimiento posterior, 72, continuaron en cese electivo de quimioterapia. Con una \bar{x} de 78.4 meses de seguimiento y una D.E. de 23,386 (Gráfico 6). Analizada la supervivencia a los 5 años la probabilidad acumulada de supervivencia es del 83.1% (método de Kaplan-Meyer). En el seguimiento con la media dada, nos falta el tiempo completo de todos los sujetos, situación a tomar en cuenta ya que un seguimiento desigual entre los grupos que se comparen es motivo de sesgo en el análisis.

Presentaron recaída a médula ósea 6 pacientes, 5 recaída a SNC y 3 murieron, 1 por choque séptico de foco abdominal, y 2 por choque séptico sin foco identificado.

Gráfico 6



DISCUSIÓN.

La leucemia aguda linfoblástica aguda en la infancia, ha servido como modelo de investigación del cáncer y su tratamiento, por al menos las últimas 6 décadas. Con una mayor precisión de los criterios diagnósticos y la clasificación del riesgo de recaída, la administración de quimioterapia más efectiva y el mejor manejo de soporte, el panorama para los pacientes con LAL ha mejorado dramáticamente, alcanzando la curación hasta en un 80-90% en países desarrollados.^{30,31}

Se debe tomar en cuenta que éstas tasas de curación se alcanzado mediante la optimización de las terapias dirigidas al riesgo, con drogas empleadas desde hace más de 30 años.

Dentro de su presentación clínica se encuentra un espectro muy variable de signos y síntomas; incluso en el tiempo de desarrollo de los mismos. En la mayoría de los casos el inicio es agudo, sin embargo en otros casos la evolución es insidiosa y puede durar meses.

En éste caso se obtuvo una media de edad de 4.9 años, menor a la reportada en la literatura, con una ligera mayoría de pacientes masculinos (51%). La comparación de los resultados obtenidos se llevó a cabo con un estudio en el cuál se presentaron las características clínicas y por laboratorio de 1354 niños de raza blanca, y 244 de raza negra; con LAL de reciente diagnóstico en el hospital San Judas en un período de 1984 a 2010; en el que la media de edad se reportó

en 5.3 a 5.7 años. Con la presencia de LAL en pacientes masculinos, entre 54.4 a 56.6%.

Los hallazgos clínicos se encuentran asociados al grado de afección medular y la infiltración extramedular. La fiebre es el hallazgo más común, en el estudio se encontró en un 61.5%, dentro de lo reportado previamente entre un 50-60% de los pacientes.³² El dolor óseo se encuentra en distinta magnitud en 40% de los pacientes al diagnóstico, lo cuál se corroboró en éste estudio.³³

En la minoría de los casos los pacientes con leucemia están asintomáticos al momento del diagnóstico, y la LAL es detectada durante una exploración física de rutina.

Sin embargo en la mayoría de los pacientes, se encuentran datos al examen físico; puede haber palidez, petequias, equimosis. En éste caso se reportó hepatoesplenomegalia en 76.9%, se ha descrito que puede haber hepatoesplenomegalia, como parte inicial de infiltración extramedular, hasta en un 60-75%, por lo que el hallazgo es muy similar.¹²

Generalmente los pacientes presentan alteraciones en la biometría hemática al diagnóstico; se han reportado cifras de hemoglobina < 8g/dL de un 47-48%, entre 8 – 10g/dL 25-27%, y > 10g/dL de 24 a 27%; con una media de 8.2g/dL al momento del diagnóstico, casi siempre asociada a otra citopenia.³⁴ En éste caso la mayoría de los pacientes (68.2%) presentó cifras menores de 8g/dL, un 21.1% entre 8 y 10g/dL; y sólo un 10.5% con cifras >10g/dL.

La cuenta plaquetaria se ha reportado con $<10 \times 10^9/L$ en un 3.4 a 4.5%; $10-49 \times 10^9/L$ de 23.6 a 24.5%, de $50-100 \times 10^9/L$ 33.4-40.9%, $> 100 \times 10^9/L$ 31.2-38.5%. En éste caso la mayoría de los pacientes presentó cifras de plaquetas de 10,000 a 49,000; (40.4%). Con una media de 84,000 plaquetas; lo cuál se encuentra dentro de los datos reportados previamente que van de $61-80 \times 10^9/L$, la trombocitopenia aislada es rara ³⁴ y los pacientes se pueden presentar con trombocitosis (plaquetas $>400 \times 10^9$) de forma ocasional. La cifra plaquetaria toma importancia, ya que dependiendo de los datos de sangrado, se requiere corrección de la misma con transfusión de concentrados o aféresis plaquetaria; sin embargo la hemorragia severa es poco común, incluso con cifras por debajo de $20 \times 10^9/L$.³⁵

Se presentó neutropenia profunda en un 52.9% de los casos; mayor al 40% de los reportados en la literatura (neutropenia profunda $< 0.5 \times 10^9/L$), ¹²se debe tomar en cuenta que en éstos pacientes existe un mayor riesgo de infección, por lo que se sugiere el inicio de antibioticoterapia concomitante al inicio de la quimioterapia, en caso de fiebre, aún sin encontrar un foco identificable. Estas variaciones en las alteraciones encontradas en la biometría hemática inicial, pueden estar asociadas al mayor tiempo requerido por los pacientes en nuestro medio para el diagnóstico; lo cuál puede ser afectado por las condiciones socioeconómicas y de acceso a la salud de nuestra población.

En un 38.5% de los pacientes no se observaron blastos en sangre periférica; ligeramente mayor a lo reportado; que se encuentra entre 10 a 20% de los casos.

Anemia, cantidades anormales de leucocitos y la diferencial de los mismos, y trombocitopenia, están usualmente presentes al diagnóstico; reflejando la

infiltración medular en ese momento. Se han reportado cifras leucocitarias en rangos de $0.1 \times 10^9/L$ a $>10 \times 10^9/L$; con una media de $12 \times 10^9/L$. En los pacientes estudiados la cifra leucocitaria predominante fue menor de $1 \times 10^9/L$.

La realización de inmunofenotipo en muestra de médula ósea y el estudio citogenético, son esenciales para el diagnóstico, la correcta clasificación del riesgo de recaída, y por tanto, para el tratamiento.

En éste caso se encontró una mayor frecuencia de LAL precursor de células B en un 71.2%; similar a lo reportado en otros estudios; sin embargo en éste caso la LAL de células T fue sólo de 1.9%, y no se reportó inmunofenotipo en un 15.4%; se conoce que la leucemia pre-B que corresponde a un 36.4 a 38.4%; de células T 15-26.7%; con diferencias en las mismas, ya que los pacientes de 2 a 9 años presentan en un 74.9% LAL precursor de células B. Con presencia de hiperdiploidía > 50 cromosomas (la cuál posee relevancia en cuanto a la evolución clínica y respuesta al tratamiento) en un 11.5% de los casos, ligeramente menor a lo reportado de 14-30%. Con un cariotipo normal en un 37.5%; mayor a lo reportado de entre 13 y 14%. En cuanto a las traslocaciones se han reportado la $t(12;21)$ en 22 a 24%, $t(1;19)$ 3.4-10.3%. Sin embargo en éste estudio no se tuvo reporte de una gran cantidad de pacientes respecto a las alteraciones citogenéticas; las cuáles se reconoce tienen impacto pronóstico en las LAL; por lo que la comparación entre los datos obtenidos y lo descrito no es posible. Las causas de defunción continúan siendo en su mayoría de origen infeccioso; siendo de peor pronóstico aquellas en las que se asocia además un recaída a médula

ósea; en la mayoría de los casos se asocia a aquellas etapas en las que el tratamiento es más intensivo.

De los pacientes a los que se tuvo acceso del seguimiento, un 80% logró llegar al cese electivo de quimioterapia y con el seguimiento durante por lo menos 5 años; se obtuvo una supervivencia de 83.1%; se debe tomar en cuenta el sesgo en el análisis que implica el no contar con el seguimiento completo de todos los pacientes.

CONCLUSIONES.

Es importante conocer las características clínicas y por laboratorio de los pacientes con LAL, ya que éstas pueden variar de una población a otra, con incluso, diferencias interraciales, éstas características pueden incluir factores pronósticos al inicio del tratamiento de la leucemia.

Se requiere una adecuada tipificación de la leucemia, y seguimiento para valorar la intensidad del tratamiento requerido, y el riesgo de recaída del paciente.

Se han determinado los grupos de riesgo para la decisión del esquema empleado en el tratamiento, hasta 2/3 de los pacientes con edades entre 1 y 9 años y cuentas leucocitarias <50,000, se han considerado de riesgo habitual para recaída; sin embargo se ha observado que aún una parte sustancial de pacientes considerados en éste grupo de riesgo presenta recaída; lo cual sugiere que otros factores están implicados en la respuesta al tratamiento; la cual continúa siendo el factor pronóstico más importante. Dentro de éstos se incluye la presencia de hiperdiploidía > 50 cromosomas, y la t(12;21), como factores pronósticos

favorables. Haciendo énfasis en que no sólo éstos hallazgos son los reponsables de la respuesta, ya que se requiere además un plan terapéutico eficaz; esto explicaría que hasta 15% de los pacientes con hiperdiploidía > 50 cromosomas o t(12;21) sigan recayendo. En éste caso se observaron datos clínicos similares a lo reportado en otros estudios, con una mayor afección en las líneas celulares al momento del diagnóstico (el cuál puede requerir hasta más de un mes en la mayoría de los casos), por lo que los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden ser afectados por las características socioeconómicas de la población mexicana, el pobre acceso a los servicios de salud y una gran cantidad de tiempo requerido para ser enviados a una institución con los recursos adecuados para su tratamiento.

Se requiere completar el seguimiento de los pacientes, ya que en los últimos años se ha tenido mayor acceso a la determinación de las alteraciones citogenéticas que se reconoce tienen impacto pronóstico en la LAL. Además de enfocar la investigación en la adecuada clasificación biológica que determina los diferentes grupos de riesgo y su tratamiento adecuado a éstos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cario G, Zimmermann M, Romey R, et al. Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non high risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Blood* 2010; 115: 5393-5397

2. Swerdlow SH, Campos E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008
3. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:5312-5321
4. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al (eds): Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub. No. 99-4649, Bethesda, MD, 1999
5. Hunger S, Lu Xiaomin, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30:1663-1669
6. 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.
7. Moorman AV, Richards SM, Martineau M, Cheung KL, Robinson HM, Jalali GR, et al., for the United Kingdom Medical Research Council's Childhood Leukaemia Working Party. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003; 102: 2756-2762
8. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al: Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115:5312-5321, 2010

9. Gajjar A, Ribeiro R, Hancock ML, et al. Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86: 1292-1295
10. Pui CH, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350;15: 1535-48
11. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10,17 and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes). *J Clin Oncol* 2000; 18: 1876-1887
12. Pui CH, *Childhood leukemias 3ra ed.* Cambridge University Press, 2012.
13. 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
14. Carroll WL, Hunger SP, Borowitz MJ, et al. Risk-adapted therapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL): the Children's Oncology Group (COG) approach. *Ann Hematol* 2008;87: S42-S44
15. Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Ricard R, Sather H, D'Angio G. Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biological bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 191-194
16. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18-24

17. Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, Leblanc T, Landman-Parker J, Perel Y, et al. Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia: differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. French Acute Lymphoblastic leukemia study group. *Br J Haematol* 1998; 102: 729-739
18. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia-current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001;2:597-607
19. Rivera-Luna R. Leucemia Aguda Linfoblástica. En: *Rutas Críticas en la Evaluación y Tratamiento de los Niños con Cáncer. ETM (2009), Pp.: 9 - 23.*
20. Ramakers – van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH, et. al. TEL-AML1 gene fusión is related to in vitro drug sensitivity for L- asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96:1049-9
21. Stams WA, den Boer ML, Beverloo HB, et.al. Sensitivity to L-asparaginasa is not associated with expression levels of asparagine synthetase in t(12;21) * pediatric ALL. *Blood* 2003; 101:2743-7
22. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional>
23. Paredes Aguilera, Rogelio; et. al. Flow cytometric analysis of cell surface and intracelular antigens in the diagnosis of acute leukemia. *American Journal of Hematology* 68:69-74 (2001).
24. Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:502-13

25. Loh ML, Rubnitz JE. TEL/AML1 positive pediatric leukemia: prognostic significance and therapeutic approaches. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:345-52
26. Mejía Aranguré, Juan Manuel; Fajardo Gutiérrez, Arturo; Bernáldez Ríos, Roberto; Paredes Aguilera, Rogelio; Flores Aguilar, Hilario; Martínez García, Ma. Del Carmen. Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. *Salud Pública de México*, vol. 42, no.5, sep-oct 2000.
27. Paredes Aguilera, Rogelio Leucemias agudas en niños.. *Gac Med Méx* vol. 139, suplemento no. 2, 2003
28. 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* 109:926-935, 2007
29. Downing JR, The core binding factor leukemias: lessons learned from murine models. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13:48-54
30. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011; 29:551-565
31. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia, *Semin Hematol* 2009; 46: 52-63
32. Kosmidis HV, Lusher JM, Shope TC, et al. Infections in leukemic children: a prospective analysis. *J Pediatr* 1980; 96: 814-819

33. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, et al. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990; 117: 233-237
34. Dubansky AS, Boyett JM, Falleta J, et al. Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. *Pediatrics* 1989; 84: 1068-1071
35. Beutler E. Platelet transfusions: the 20 000/mcl trigger. *Blood* 1993; 81:1411-1413

**ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE
LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO
HABITUAL ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2000 AL 2013**



11. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

a. RESPUESTA A VENTANA EN SANGRE PERIFÉRICA (1=<1000
BLASTOS; 2=>1000
BLASTOS).....

.....

b. RESPUESTA DÍA 28 EN MÉDULA ÓSEA (1=M1; 2=M2; 3=M3; 4=MD;
5=MNR).....

12. PRIMER EVENTO A
REPORTAR.....

- a. ABANDONO
- b. CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA
- c. RECAÍDA A MÉDULA ÓSEA
- d. RECAÍDA A SNC
- e. DEFUNCIÓN DURANTE TRATAMIENTO
- f. RECAÍDA A TESTÍCULO

13. TIEMPO AL EVENTO
(MESES).....

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN RECOLECTÓ LA INFORMACIÓN

FECHA: _____ DE _____ DE 201_____.