



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 DE 13 AÑOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN PACIENTES
CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
MAYORES DE 10 AÑOS DE EDAD AL MOMENTO
DEL DIAGNÓSTICO”.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:
DRA. VIRIDIANA CANO GARCÍA

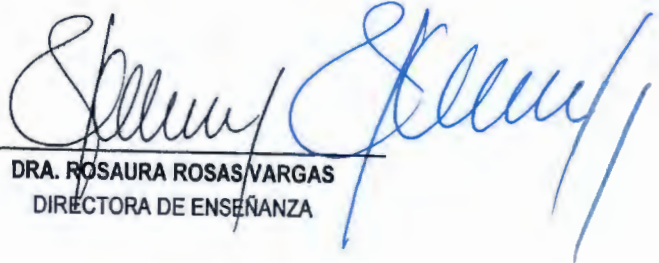
TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA.

ASESOR METODOLÓGICO:
M en C. LUISA DÍAZ GARCÍA.



CD. DE MÉXICO, D.F., 2015.

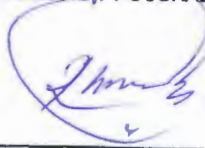

**"EXPERIENCIA DE 13 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA MAYORES DE
10 AÑOS DE EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO"**



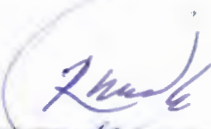
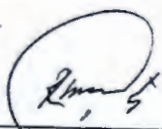
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



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



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS



M en C. LUISA DÍAZ GARCÍA
ASESORA METODOLÓGICA



TABLA DE CONTENIDO

Agradecimientos	4
Abreviaturas.....	5
Resumen	7
Marco Teórico	8
Justificación	22
Planteamiento del Problema	32
Objetivos.....	23
Metodología y Diseño del Estudio.....	24
Consideraciones Éticas.....	26
Resultados.....	27
Discusión	38
Conclusión.....	42
Anexos.....	
Anexo 1: Hoja de Riesgo	43
Anexo 2: Hoja de Seguimiento	44
Anexo 3: Formato de Recolección de Datos.....	46
Bibliografía.....	47

AGRADECIMIENTOS

Agradezco antes de nada, a Dios por permitirme hacer lo que me gusta y llena, por permitirme sentirme útil, por permitirme disfrutar todos los días de las cosas maravillosas que nos rodean; por darme la oportunidad de aprender tanto de los aciertos como de los errores tanto propios como ajenos; por dejarme vivir y ser libre.

Gracias a mis padres, Olguita y Canito, por ser mi ejemplo de vida y siempre haber estado para levantarme y aplaudirme en los triunfos y derrotas; por enseñarme que todo en la vida son experiencias y que las alas son para volar tan lejos y alto como uno quiera.

Gracias a ti Bodo, por ser mi compañera de viaje; porque no solo eres mi mejor amiga, sino que me has dado un enorme motivo para esforzarme en ser mejor todos los días...me regalaste el privilegio de ser tía de una hermosa "alubia" a la que quiero como si fuera mía. Porque las dos, junto con los Canitos y el Caniche, son los motores que tengo para ser mejor día a día y esforzarme en todo.

Gracias a mis tíos (Majeta, Sapo, May, Mago) porque no imagino mi vida sin el apoyo de una familia y personas tan íntegras como ustedes...gracias por haber ofrecido su casa, su cariño, sus enseñanzas y guía.

Gracias a mis primos (Mickey, Eynar, Claus y sus familias), ustedes han sido muchas veces, la mayoría de ellas sin saberlo, parte de mis retos, me han visto caer y estuvieron ahí para ayudarme a seguir, para no dejarme, para picarme el orgullo y demostrarme a mí misma que no hay obstáculo con el que no pueda.

Gracias a esas personas con las que no compartes sangre, pero sí experiencias y vida...hablo de mis amig@s. Gracias porque han estado a mi lado en todo momento y han sabido luchar hasta contra mí misma cuando se me sale lo Cano; los amo y agradezco siempre tenerlos en mi camino.

Gracias a mi Universidad, porque sin ella de nada hubieran servido los deseos; es esa institución la que me ha llevado a volar tan alto como lo he logrado; es la UNAM mi casa y orgullo.

Gracias a mi hospital, porque así es como lo siento...gracias INP por todo lo que me has dado; por los maestros que albergas, por las experiencias buenas y malas que me diste, por los grandes amigos que encontré, por la oportunidad tan grande de aprender de ti y de todo lo que hay al interior de tus paredes; porque nadie que no esté adentro, puede ser capaz de quererte y valorarte.

Gracias a todos los que se han cruzado en mi camino y han formado parte de las experiencias llamadas "vida", por los que sin querer o con intención, me han marcado de una u otra forma; gracias a todos lo que han formado parte de este sueño y pesadilla llamado "tesis".

Y no por ser los últimos son menos importantes, sino al contrario, gracias a mis abuelos por haber sido mi guía y ser mi luz para continuar por el camino que ellos me enseñaron. Trinidad, un día nos juntaremos y podrás abrazarme como hace mucho lo extraño. ¡Gracias por ser mi ángel guardián!

ABREVIATURAS

LAL	Leucemia Aguda Linfoblástica
LAM	Leucemia Aguda Mieloblástica
EMR	Enfermedad Mínima Residual
CCSG	Cancer Center Support Grant
BFM	Berlín, Frankfurt, Münster
IDNA	Índice de DNA
DNA / ADN	Ácido Desoxirribonucleico
RNA / ARN	Ácido Ribonucleico
FAB	Francia América Británica
SNC	Sistema Nervioso Central
RT-PCR (siglas en inglés)	Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real
COG (siglas en inglés)	Grupo Oncológico Pediátrico
IMC	Índice de Masa Corporal
IR	Inducción a la Remisión
RCC	Remisión Completa Continua
Rec. MO	Recaída a Médula Ósea
Rec. SNC	Recaída a Sistema Nervioso Central
Rec. Test.	Recaída Testicular
TCPH	Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
Gy	Gray (unidad de medida de radiación)
LAL-B	Leucemia aguda linfoblástica de células precursoras B
LAL-T	Leucemia aguda linfoblástica de células T
RH	Riesgo habitual

AR	Alto riesgo
RM	Riesgo medio
SPSS	Servicio de Protección Social en Salud (Seguro Popular)
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSSTE	Instituto de Servicios y Seguridad Social para los Trabajadores del Estado
SSA	Secretaría de Salud y Asistencia
INP	Instituto Nacional de Pediatría
INC	Instituto Nacional de Cáncer
ARJ	Artritis Reumatoide Juvenil
SP	Sangre Periférica
DNT	Desnutrición
RR	Riesgo Relativo
IC	Intervalo de Confianza

RESÚMEN

Introducción.

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es un trastorno maligno de las células progenitoras linfoides que afecta tanto a niños como adultos. Se caracteriza por la sustitución de elementos de médula ósea normales por células malignas de aspecto blasto. El progreso en el desarrollo de tratamientos efectivos ha llevado a tener una tasa de curación en más del 80% de los casos en niños; se reporta una supervivencia a 5 años 88% para niños y adolescentes menores de 15 años de edad.

En adolescentes la incidencia es de 3 casos/100.000 personas/año, representando el 6% de todos los cánceres de esta edad.

Es importante analizar la evolución de los pacientes mayores de 10 años de edad porque en nuestro país existe una llamativa escasez de información publicada al respecto por lo cual no se conocen con precisión las características en población mexicana.

Método

Es un estudio de cohorte retrospectiva, observacional, descriptiva en el que se analizaron 153 expedientes detectados bajo los criterios de inclusión entre el período de 01 Enero 2000 – 30 Octubre 2013, obteniendo información de las notas médicas así como hojas de evaluación y seguimiento del paciente con leucemia. Se realizó formato de recolección de información de acuerdo a variables a evaluar y por conveniencia en programa Excel para Windows

Resultados.

En cuanto a la sobrevida global, con seguimiento a 5 años (60 meses), se observa que el 84.36% de los pacientes se mantienen vivos, lo que coincide respecto a lo reportado por el BFM-90, cuyo valor es de $85.5 \pm 0.8\%$ (con mediana de seguimiento de 4.8 años).

Se realizó curva de sobrevida libre de evento (SLE) a 5 años de seguimiento, describiendo un 64.46% en la población analizada, lo que contrasta con lo descrito para el BFM-90 en $78 \pm 0.9\%$.

Respecto a la sobrevida libre de enfermedad (DFS) a 5 años de seguimiento, nuestra población presenta un 69.94%, mientras que el reporte del grupo Alemania-Suiza-Austria (responsable del protocolo BFM90) publicó que a 6 años la DFS es de $78 \pm 1\%$. Sin embargo, en países en vías de desarrollo como Argentina y Brasil, se han realizado estudios para reportar dicha medición con el mismo protocolo obteniendo resultados entre 58 – 64%. Esta diferencia podría deberse a factores socio-económicos propios de cada país y su población.

Conclusiones.

Ante la evidencia de falta de datos completos y la evolución de los pacientes, se hace necesario un sistema de clasificación de aceptación y aplicación universal para poder establecer mejores juicios de pronóstico; esto culminará con la necesidad de reevaluar los esquemas de quimioterapia y la intensidad de los mismos para diferentes subgrupos de pacientes (lactantes, adolescentes, obesos, desnutridos, etc.).

Encontramos en este estudio una oportunidad de alentar en el mejoramiento de la clasificación de los pacientes, sobretodo, en cuanto a las técnicas de inmunohistoquímica y citogenética, lo que conllevará a un mejor tratamiento y pronóstico de los pacientes mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico de LAL.

MARCO TEÓRICO

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es un trastorno maligno de las células progenitoras linfoides que afecta tanto a niños como adultos, teniendo un pico de incidencia en el grupo pediátrico entre los 2 y 5 años de edad. Se caracteriza por la sustitución de elementos de médula ósea normales por células malignas de aspecto blasto, siendo células indiferenciadas con cromatina nuclear distribuidas de manera difusa, uno o más nucléolos, y citoplasma basófilo. El progreso en el desarrollo de tratamientos efectivos ha llevado a tener una tasa de curación en más del 80% de los casos en niños ⁽¹⁾ en comparación con el 3% reportado hacia 1960; se reporta una supervivencia a 5 años del 84% en niños y adultos jóvenes menores de 19 años de edad, y de 88% para niños y adolescentes menores de 15 años de edad ⁽³¹⁾.

Como concepto, se define "curación" como la ausencia de evidencia de enfermedad por 10 años ⁽³⁾.

Aunque su incidencia es rara, la leucemia es el tipo de cáncer más común en niños reportándose una incidencia de 30% del cáncer infantil en menores de 15 años de edad. Dentro de los tipos de leucemia, la de tipo linfoblástica es 5 veces más frecuente que la mieloblástica correspondiendo al 78% de todas las leucemias pediátricas.

La incidencia de LAL, a nivel global, disminuye con la edad, reportando 9 – 10 casos/100.000 personas/año en población pediátrica y 1-2 casos/100.000 personas/año en adultos. En adolescentes la incidencia es de 3 casos/100.000 personas/año, representando el 6% de todos los cánceres de esta edad ⁽³⁴⁾.

En México, se reporta una incidencia de LAL en <15 años de edad de 35.4 casos/1.000.000 niños/año ⁽³⁸⁾.

El evento patogénico que culmina con el desarrollo de la leucemia se desconoce; solo en <5% de los casos se encuentra asociación con síndromes genéticos (síndrome de Down, síndrome de Bloom, Ataxia – Telangiectasia y síndrome de Nijmegen) o el antecedente de radiación ionizante y/o exposición a quimioterapéuticos. Sin embargo, se han propuesto otras asociaciones como causa de leucemia, entre ellas, el peso al nacimiento, ocupación de los progenitores, historia ginecológica materna, tabaquismo o toxicomanías en los progenitores, uso de vitaminas prenatales, exposición a pesticidas o solventes, y la exposición a campos electromagnéticos residuales ⁽²⁾. Se reconoce la participación de componente hereditario en la leucemia aguda en 2.5 – 5% de los casos.

Los mecanismos generales que inducen LAL incluyen la expresión aberrante de proto-oncogenes, así como translocaciones cromosómicas que crean genes de fusión codificando activación de cinasas y factores de transcripción alterados. Estas alteraciones genéticas contribuyen a la transformación leucémica de células madres hematopoyéticas o sus progenitores. Alteran procesos regulatorios clave al mantener capacidad ilimitada para autorenovarse, alterar los controles de proliferación normal, bloquear la diferenciación y promover resistencia a señales para apoptosis ⁽³⁾.

Los estudios en población pediátrica sobre LAL han sido un modelo de integración de investigación básica y clínica. Desde 1951, Burchenal observó que la respuesta de los pacientes con LAL al tratamiento con antimetabolitos fue menos favorable cuando la cuenta leucocitaria era alta. Dos décadas después, Aur diseñó por primera vez un esquema de quimioterapia específico para LAL con alto riesgo de falla.

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). La respuesta temprana al tratamiento,

medida por Enfermedad Mínima Residual (EMR), ha tomado un papel importante en la estratificación del riesgo de LAL.

Adecuar los tratamientos al riesgo de recaída de manera individual en los pacientes ha ayudado a mejorar los resultados de pacientes con leucemias de alto riesgo mientras que minimiza las secuelas a largo plazo y mejora la calidad de vida en pacientes con bajo riesgo de recaída ⁽²⁶⁾.

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 T(12;21)/ETV6-CBFA2	Diploidía T(1;19)/TCF3-PBX1	T(9;22)/BCR-ABL1 T(4;11)/MLL-AF4 Hipodiploidía <44
SNC	Estadio 1	Estadio 2 Traumático con blastos	Estadio 3
EMR (final de inducción)	< 0.01%	0.01 – 0.99%	≥1%

Cabe destacar el trabajo de Sather, quien en 1986 hizo la primera descripción de factores de riesgo con cálculo de riesgo relativo en base a una población pediátrica estudiada, resumiendo sus hallazgos y valores estadísticos en la siguiente tabla (Tabla 2).

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

Orden de importancia	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

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%)⁽³⁸⁾.

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.

En cuanto a *infiltración extramedular* se ha dejado de lado dentro de los factores pronósticos actuales; sin embargo, desde 1970 se reconoció su importancia en el pronóstico. Se describía que la esplenomegalia mayor a 5 cm debajo del reborde costal se asocia con pobre respuesta al tratamiento; cuando hay hepatomegalia mayor a 5 cm debajo del reborde costal no se encontró significancia estadística. Se estudió el impacto de adenomegalias mayores de 2 cm en ambos diámetros y de afectación a cadenas ganglionares diferentes a las cervicales e inguinales sin poder concluir indicación de peor pronóstico en pacientes con estas características⁽³³⁾. La visceromegalia abdominal tiene significado más desfavorable cuando se encuentran uno o dos de los órganos abdominales por debajo de la cicatriz umbilical. La enfermedad extramedular a este nivel debe medirse con bases clínicas, pero registrarse por medio de métodos auxiliares diagnósticos como el ultrasonido abdominal. El peso específico de este hallazgo como factor pronóstico cada día es más débil, sobre todo con base en los protocolos de quimioterapia moderna, aun cuando como ya se mencionó, el grupo BFM lo considera de valor pronóstico.

Respecto a la afectación testicular, se reporta que ocurre en 2% de los niños con LAL, siendo mayor su frecuencia cuando se trata de linaje de células T⁽³⁹⁾. Es infrecuente que se presente la infiltración testicular al momento del diagnóstico, no obstante puede hallarse oculta clínicamente, sin detectarse en 25% de los niños con LAL al momento del diagnóstico. La enfermedad oculta aparece hasta en 15% de los niños asintomáticos que completaron el tratamiento aparentemente con éxito. Este fenómeno es congruente con la alta incidencia de recurrencias testiculares tardías. Clínicamente se identifica con el crecimiento testicular unilateral, palpándose como un tumor duro, no doloroso y que en ocasiones desvía el saco escrotal al lado del crecimiento, sin palpación del cordón espermático engrosado⁽⁴⁰⁾.

Otro sitio de infiltración extramedular son las adenopatías mediastínicas las cuales son altamente sugestivas de LAL-T. La infiltración leucémica del timo se manifiesta como una masa mediastinal anterior en la radiografía de tórax; se observa en el 10% de los pacientes de recién diagnóstico. El pronóstico es desfavorable en función de que estos enfermos son, en general, del género masculino, mayores de 10 años de edad, que pueden presentar al momento del diagnóstico leucocitosis en más de $\frac{1}{4}$ partes de estos niños. Además, quizás tengan infiltración al sistema nervioso central. Por otro lado, al momento del diagnóstico esta afección se puede acompañar de síndrome de compresión de vena cava superior, así como síndrome de lisis tumoral, con toda la cohorte de alteraciones metabólicas y electrolíticas. Por las razones enunciadas, las adenopatías mediastínicas constituyen un factor de alto riesgo⁽⁴¹⁾.

Se reporta que hasta el 40% de los pacientes con LAL se presenta de manera inicial con claudicación o dolor óseo y/o en las articulaciones. Dicho dolor óseo es resultado de la infiltración directa por células leucémicas en el periostio condicionando elevación periosteal de la cortical, infarto óseo y/o expansión de la cavidad medular por parte de blastos. Hasta el 25% de los niños tienen cambios radiográficos como osteopenia o fracturas óseas. Los cambios radiográficos se observan en huesos largos, especialmente alrededor de áreas de crecimiento rápido (rodillas, muñecas, tobillos), e incluyen formación de nuevo hueso subperióstico, bandas radiolúcidas transversas metafisarias, lesiones osteolíticas en cavidad medular y corteza, desmineralización difusa, y líneas transversas metafisarias de densidad aumentada (líneas de arresto para el crecimiento)⁽⁴²⁾.

La manifestación gastrointestinal más común de leucemia es el sangrado, reflejado como sangre fresca u oculta en heces, generalmente secundario a trombocitopenia, coagulopatía intravascular diseminada o toxicidad de la quimioterapia sobre la mucosa. La infiltración leucémica en la porción distal es común pero rara vez ocasiona síntomas; cuando lo hace, se manifiesta con abdomen agudo secundario a perforación, infarto o infección de la pared intestinal⁽⁴³⁾.

Las manifestaciones oculares de leucemia se pueden observar en más de la tercera parte de los pacientes recién diagnosticados. La hemorragia retinal, la alteración más frecuente, es ocasionada por trombocitopenia o anemia; también puede ocurrir infiltración local de las paredes capilares con la subsecuente ruptura e hemorragia. La parálisis del motor ocular y papiledema son indicativos de leucemia meníngea. Infiltración de la cámara anterior con hipopion e iritis pueden ser las primeras manifestaciones de recaída; los síntomas incluyen inyección conjuntival, fotofobia, disminución en agudeza visual o visión borrosa⁽⁴⁴⁾.

Al efectuar, desde un principio, una *biometría hemática*, la cual puede indicar la sospecha de este padecimiento (Tabla 3), debe considerarse que la presencia de blastos en sangre periférica revela que hay leucemia hasta no probarse lo contrario.

Ante esta circunstancia, el diagnóstico definitivo se establece con un estudio de *médula ósea por aspiración* (citomorfología, inmunofenotipo, ploidía, índice ADN), además de una serie de estudios necesarios para la integración diagnóstica correcta: pruebas de función hepática, pruebas de función renal, química sanguínea con electrolitos séricos, inmunoglobulinas, líquido cefalorraquídeo (citología, glucosa, proteínas, búsqueda de blastos), radiografía de tórax anteroposterior y lateral (valorar masa mediastinal), ecocardiograma, ultrasonido testicular, gammagrama renal.

El diagnóstico de leucemia aguda requiere de la integración de los rasgos clínicos y de laboratorio para confirmarse demostrando la presencia de $\geq 30\%$ de blastos en médula ósea. En 1976, el grupo FAB propuso un sistema de clasificación y nomenclatura de las leucemias agudas que distinguía tres categorías en las LAL (L1, L2 y L3).

La afección de la médula ósea en las leucemias agudas se detecta por microscopía 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⁽³⁹⁾.

Tabla 3. Frecuencias de alteraciones en la biometría hemática al diagnóstico en LAL ⁽³⁸⁾

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%)

La *inmunofenotipificación* de los linfoblastos por medio de citometría de flujo es esencial para establecer el diagnóstico correcto y definir el linaje celular afectado. Aunque la LAL puede subclasificarse de acuerdo a diferenciación sobre células B y T, los únicos hallazgos con importancia terapéutica son los fenotipos de células T, célula B madura y precursor de células B ⁽⁶⁾.

Aproximadamente 12-15% de los niños con LAL tienen un inmunofenotipo compatible con células T y ¼ partes de éstos tienen >9 años de edad o cuentas leucocitarias elevadas ⁽²⁹⁾.

Cerca del 25% de los casos pediátricos de LAL precursora de células B presentan el gen de fusión TEL-AML1 generado de la translocación cromosómica t(12;21)(p13;q22); éste es un importante regulador del crecimiento hematopoyético ⁽³⁾.

Más del 50% de los casos con Leucemia Aguda Linfoblástica de células T tienen activadas mutaciones que afectan al gen NOTCH1 el cual es un receptor de membrana que regula el crecimiento de estas células ⁽⁴⁾. El inmunofenotipo de LAL de células T se reporta con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, con una incidencia de 25% en pacientes de 16-21 años de edad. Su biología es diferente, Ferrando et al identificaron 5 oncogenes diferentes de células T (HOX11, TAL1, LYL1, LMO1, LMO2) los cuales se expresan de manera aberrante en ausencia de anomalías cromosómicas y corresponden a los diferentes estadios de desarrollo del timo. La expresión de HOX11 se asocia con pronóstico favorable ^(26, 26, 27).

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 ⁽³⁸⁾:

- 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 +, $\gamma\delta$ +

La *edad* al diagnóstico tiene un fuerte efecto pronóstico. En un trabajo realizado en el Hospital de Niños de San Judas, 847 niños con Leucemia Aguda Linfoblástica fueron reclutados en 4 protocolos de tratamiento consecutivo de 1991 al 2006. Los niños entre 1 y 9 años de edad tuvieron mejores resultados en comparación con los lactantes o adolescentes. La supervivencia a 5 años libre de evento se estima en 88% para niños de 1 – 9 años de edad, 73% para adolescentes entre 10 y 15 años de edad, 69% para mayores de 15 años de edad, y 44% para menores de 12 meses de edad ⁽⁸⁾.

Una evaluación cuidadosa del riesgo de recaída de manera individual en los pacientes asegura que la intensidad del tratamiento que se administra sea acorde al grupo de riesgo en el que se incluya según los factores con los que se presente, evitando la presencia de efectos tóxicos.

Los resultados han demostrado que los adolescentes y adultos jóvenes que fueron tratados bajo protocolos para adultos tuvieron peor evolución que aquellos que fueron tratados con regímenes pediátricos; el mejor resultado con regímenes pediátricos se explica por el mayor apego de pacientes, progenitores y médicos ^(6, 7).

No hay reporte respecto a la presencia de adenomegalias en relación con los grupos de edad; sin embargo, si aumenta la presencia de hepatoesplenomegalia. La esplenomegalia tiene mayor prevalencia en los lactantes. La hepatomegalia tiene la menor incidencia en el grupo de mayores de 10 años ⁽³²⁾.

Sather reportó que los lactantes tiene 4.08 mayor riesgo de recaída o muerte durante remisión inicial respecto al grupo de 1-9 años, mientras que la tasa es 1.95 veces mayor en el grupo de mayores de 10 años al compararlo con el grupo de 1-9 años de edad.

La *cuenta leucocitaria* se asocia de manera directamente proporcional como factor pronóstico, especialmente en paciente con enfermedad precursora de células B. En leucemias de células T, una cuenta leucocitaria $>100 \times 10^9/L$ se ha asociado al riesgo de recaída en sistema nervioso central; pacientes con hiperleucocitosis extrema ($>400 \times 10^9/L$) tienen alto riesgo para complicaciones tempranas como hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar y eventos neurológicos propios de la leucostasis ⁽⁹⁾.

También tiene una correlación fuerte con la edad. Sather reportó que 64% de los lactantes afectados tienen cuentas leucocitarias >50.000 comparados con el 13% de presentación en el rango 1-9 años. La presencia de masa mediastinal también tuvo mayor incidencia en niños mayores de 10 años ⁽³²⁾.

En cuanto a la afección al *Sistema Nervioso Central (SNC)*, ésta se considera, al igual que los testículos, sitio santuario para las células leucémicas. La afección al momento del diagnóstico se reporta en 3% de los pacientes ⁽³¹⁾. En la mayoría de los casos, el paciente con infiltración al SNC al momento del diagnóstico se encuentra asintomático; en otras ocasiones, ocurre vómito en proyectil (82%), cefalea (81%), papiledema (61%), letargo (39%), irritabilidad (14%), crisis convulsivas (13%) y coma (12%). La mayoría de estas manifestaciones clínicas se vincula con hipertensión intracraneal. Sin embargo, también puede aparecer afección de los pares craneales, de los cuales los más comunes son II, IV, VI y VII. La infiltración y, por tanto, la afección del nervio facial pueden ser unilaterales o bilaterales.

Su involucro se asocia a inmunofenotipo de célula T, hiperleucocitosis, t(9;22), t(4;11), y t(1;19).

La presencia de cualquier cantidad de blastos en líquido cefalorraquídeo diagnóstico, incluyendo punción lumbar traumática, se ha asociado a pronóstico desfavorable.

Basados en estas observaciones, se ha propuesto una nueva clasificación del estado de compromiso en el SNC:

- SNC1: no blastos detectables en líquido cefalorraquídeo.
- SNC2: <5 leucocitos/uL con blastos detectables mediante centrifugación.
- SNC3: ≥ 5 leucocitos/uL con blastos identificables o la presencia de parálisis de nervios craneales con o sin evidencia de punción lumbar traumática. ⁽²⁹⁾

Una punción lumbar traumática (>10 eritrocitos/uL) que incluya blastos al diagnóstico también se ha asociado con mayor riesgo de recaída a SNC, empeorando el pronóstico de los pacientes ⁽³⁹⁾.

Respecto al *grupo racial*, se ha observado un pronóstico más pobre en pacientes de raza negra que en aquellos de raza blanca; esto se ha explicado por la alta frecuencia de leucemia de células T y cromosopatía t(1;19) con el gen de fusión E2A-PBX1⁽¹⁰⁾.

Aunque las *anormalidades citogenéticas* no predicen por completo la respuesta al tratamiento, 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 Hospital de Niños de San Judas, mostrando que la hiperdiploidia (>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 sobrevida a 5 años libre de eventos adversos es de 91% para hiperdiploidia, 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 ^(8, 13).

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 ⁽¹⁴⁾.

La alta frecuencia de citogenética desfavorable y baja tasa de anormalidades 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 ⁽¹⁵⁾.

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% ⁽²⁰⁾.

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 ^(21, 22).

En pacientes con gen de fusión MLL-AF4, cuya prevalencia es de 1-2%, los lactantes y adultos tienen peor pronóstico que los niños. La translocación (1;19) con gen de fusión E2A-PBX1 no tiene implicaciones pronósticas en niños, pero se asocia a pronóstico pobre en adultos ⁽¹⁶⁾.

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 reacción⁽⁴⁷⁾.

Tabla 4. Subgrupos genéticos específicos en LAL, frecuencia y supervivencia⁽³⁸⁾

Subgrupo	Frecuencia (%)	SLE 5 años (%)
Precursor Células B	2	75 – 85
Hiperdiploidía (>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
Hipodiploidía (<45)	1	25 – 40
MLL-ENL	0.5	85 – 95
HOX11	3	80 – 90
TAL1	6.5	30 – 40
LYL1	1	30 - 40

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

1. t(1; 11)(p32; q23) MLL/AF1p
2. t(1; 11)(q21; q23) MML/AF1q
3. t(1; 19)(q23; q13) E2A/PBX1
4. t(3; 21)(q26; q22) AML/EAP/MDS/EV11
5. t(3; 5)(q25.1; q34) NPM/MLF1
6. t(4; 11)(q21; q23) MLL/AF4
7. t(5; 12)(q33; p13) TEL/PDGFRb
8. t(5; 17)(q35; q21) NPM/RARa
9. t(6; 11)(q27; q23) MLL/AF6
10. t(6; 9)(p23; q34) DEK/CAN
11. t(8; 21)(q22; q22) AML1/MGT8
12. t(9; 11)(q22; q23) MLL/AF9
13. t(9; 12)(q34; p13) TEL/ABL
14. t(9; 22)(q34; q11) BCR/ABL
15. t(9; 9)(q34; q34) SET/CAN
16. t(10; 11)(p12; q23) MLL/AF10
17. t(11; 17)(q23; q21) MLL/AF17
18. t(11; 17)(q23; q21) PLZF/RARa
19. t(11; 19)(q23; p13.1) MLL/ELL
20. t(11; 19)(q23; p13.3) MLL/ENL
21. t(12; 21)(p13; q22) TEL/AML1
22. t(12; 22)(p13; q11) TEL/MN1
23. t(15; 17)(q22; q21) PML/RARa
24. t(16; 21)(q11; q22) TLS/ERG
25. t(17; 19)(q22; p13) E2A/HLF
26. inv (16) (p13; q22) CBFb/MYH11
27. t(X; 11)(q13; q23) MLL/AFX
28. TAL1deletion (p34) SIL/TALI

La hiperdiploidía, es otra característica para pronóstico favorable dado que permite a las células leucémicas poliglutaratizar el metotrexate, se observa en 20-25% de los niños menores de 10 años de edad y en 10-15% de los adolescentes, pero es menos frecuente en pacientes mayores de 20 años de edad ^(23, 24).

El Índice de ADN (IDNA) se define como la relación de contenido de ADN de las células leucémicas en estadio G₀/G₁, en comparación con los linfocitos diploides normales. Se toma como punto de corte un valor 1.16 para determinar el factor pronóstico ⁽³⁶⁾.

El efecto de la *obesidad/sobrepeso* en la respuesta al tratamiento también se está estudiando. Un reporte del Grupo Oncológico Pediátrico (COG), demostró que el sobrepeso en niños con LAL mayores de 10 años de edad se asocia a pobre respuesta al tratamiento. Por el contrario, Pui no ha encontrado asociación entre el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes y los resultados clínicos, efectos adversos o alteración en la farmacocinética de las drogas utilizadas en el tratamiento ^(11, 12).

Simone en 1975 hizo un estudio en el que se abordó el peso y talla al diagnóstico para evaluar pronóstico. Como resultado reportó que los pacientes con talla y/o peso en percentila 75 o más tuvieron peor pronóstico, pero sin significancia estadística ⁽³³⁾.

Para la evaluación del estado nutricional se utiliza, de manera objetiva, el IMC utilizando dos factores elementales del individuo, el peso y la talla; su fórmula es: $IMC = \text{peso actual} / \text{altura}^2$ (considerando el peso de actual de la persona en kilogramos y su altura en metros).

El valor de efectuar esta operación, se debe comparar con la siguiente tabla (Tabla 5) ⁽⁴⁵⁾:

Tabla 5. Relación IMC y Estado Nutricional

Referencia	Valor mínimo	Punto de corte	Valor máximo
d3		deficiencia nutricional en 3er grado	16
d2	16	deficiencia nutricional en 2do grado	17
d1	17	deficiencia nutricional en 1er grado	18.5
bp	18.5	bajo peso	20
normal	20	normal	25
sp	25	sobrepeso	30
o1	30	obesidad en 1er grado	35
o2	35	obesidad en 2do grado	40
o3	45	obesidad en 3er grado	

La *respuesta al tratamiento* está determinada por aspectos biológicos de las células leucémicas, farmacogenómica, farmacodinámica, terapéutica administrada y apego al tratamiento.

El grado de reducción en la clona de células leucémicas durante la inducción a la remisión es el factor pronóstico más importante. Los métodos morfológicos utilizados tradicionalmente para evaluar la respuesta al tratamiento no son lo suficientemente precisos ni sensibles para medir la citorreducción real. La citometría de flujo y estudios moleculares son 100 veces más sensibles que la detección morfológica, permitiendo la detección de enfermedad mínima residual a niveles tan bajos como <0.01%. Por lo tanto, pacientes con $\geq 1\%$ de células leucémicas al final de las 4-6 semanas de inducción a la remisión se consideran con pobre respuesta al

tratamiento inicial, mientras que en quienes se documenta la remisión (<0.01% blastos) tienen un excelente pronóstico ⁽¹⁸⁾.

Información sobre microarreglos en células leucémicas han identificado genes que afectan la disponibilidad de drogas antileucémicas así como algunos asociados con resistencia a las mismas. También se ha concluido que las anomalías cromosómicas, dependiendo si afectan el cromosoma "salvaje" o la "variante alélica", pueden afectar la farmacogenómica del tratamiento y, por ende, el resultado clínico ⁽¹⁷⁾.

El *tratamiento* para LAL típicamente consiste en 4 fases:

a. Inducción a la Remisión

- Su objetivo es erradicar >99% de las células leucémicas y restaurar la hematopoyesis normal.
- Incluye la administración de glucocorticoide (prednisona o dexametasona), vincristina y asparaginasa, pudiendo agregar un cuarto fármaco en base a antraciclicos. Tiene una duración aproximada de 4 – 6 semanas.
- El uso de ciclofosfamida o dosis altas de asparaginasa se indica en paciente con afección en linaje de células T.
- Induce remisión en 96-99% de los niños y 78-93% de los adultos.
- La rapidez de 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 no fallan a la inducción durante 4 semanas de tratamiento, cerca de la mitad de ellos fallecerán por toxicidad y la otra mitad tendrá enfermedad resistente a tratamiento convencional.

b. 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; todo esto por una duración aproximada de 20 – 30 semanas.

c. Mantenimiento

- Busca eliminar la enfermedad mínima residual y limitar al mínimo el riesgo de recaídas.
- Completa un tiempo de 2 – 2.5 años bajo terapia a base de mercaptopurina diaria y metotrexate dosis semanal, buscando mantener cifras leucocitaria $>3 \times 10^9/L$ y neutrófilos entre $0.5-1.5 \times 10^9/L$.

d. Tratamiento dirigido a SNC

- Previene recaídas a este nivel dado que contribuye con el 30-40% de casos.
- Dada la asociación que tiene con otras comorbilidades, se administra radiación craneal en 5-20% de los pacientes con alto riesgo de recaída a SNC. Con el tratamiento sistémico efectivo se puede disminuir la cantidad de radiación a 12 Gy para la mayoría de los pacientes y 18 Gy para los que reportan infiltración al diagnóstico.
- Independientemente de si se radia o no al paciente, se debe administrar terapia intratecal con triple esquema a base de metotrexate, citarabina e hidrocortisona ⁽¹⁾.

Durante las últimas cuatro décadas, ha incrementado el número de niños y adolescentes diagnosticados con leucemia y linfoma, lo que ha dado pie a múltiples esquemas nacionales e internacionales en un afán de ofrecer mayores tasas de curación. El grupo de estudio BFM se fundó en 1975 en Alemania, cuando Hansjörg Riehm en Berlín (B), Bernhard Komhuber en Frankfurt (F) y Günther Schellong en Münster (M) iniciaron el primer estudio BFM. El concepto de tratamiento ideado para el BFM surgió cuando Riehm, en los inicios de 1970, empleó 8 diferentes drogas dando paso a un incremento en la supervivencia de niños y adolescentes con LAL⁽³⁷⁾. Este grupo acepta que los linfomas no Hodgkin 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.

Se define "supervivencia libre de incidencias" 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⁽³⁸⁾.

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 $47 \pm 5\%$. ($p=0.04$).

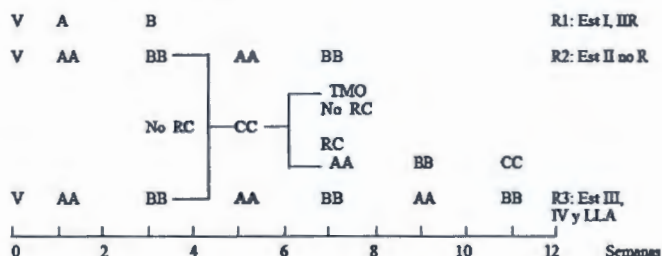
Las tasas de recaída aislada a SNC en los grupos de MR y AR fueron de 0.8% y 1.5%, respectivamente⁽³⁶⁾.

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⁽³⁶⁾.

Figura 1. Esquema terapéutico BFM 90



- V: Prednisona: 30 mg/m², oral x 5; ciclofosfamida: 200 mg/m², IV x 5.
A: Dezametasona: 10 mg/m², oral x 5; etopósido: 100 mg/m², IV x 2; Ara-C: 150 mg/m²/12 h, IV x 2; metotrexato: 500 mg/m², IV x 1. Rescate con leucovorina; ifosfamida: 800 mg/m², IV x 5; metotrexato + Ara-C + prednisona i.t.
B: Dezametasona: 10 mg/m², oral x 5; adriamicina: 25 mg/m², IV x 2; metotrexato IV igual que en A; ciclofosfamida: 200 mg/m², IV x 5; triple i.t. igual que en A.
AA: Dezametasona, etopósido, triple i.t. e ifosfamida: igual a A; metotrexato: 5 g/m², IV x 1. Rescate con leucovorina. Vincristina: 1,5 mg/m², IV x 1
BB: Dezametasona, adriamicina, ciclofosfamida y triple i.t., igual a B; metotrexato y vincristina: igual a AA.
CC: Dezametasona: 20 mg/m², oral x 5; vincristina: 3 mg/m², IV x 1, Ara-C: 2 g/m²/12 h, IV x 2; etopósido: 150 mg/m², IV x 3; triple i.t. similar a BB.

Igualmente este protocolo validó los factores de riesgo ya descritos con anterioridad al establecer riesgos respecto a pronóstico no favorable (Tabla 6).

Tabla 6. Factores Pronósticos: resultados con regresión de Cox

Variable	Intervalo de Confianza	Razón de Riesgo (X ²)	P
Inmunofenotipo Pre-B	1.04 – 1.74	1.34	0.02
Género Masculino	1.17 – 1.76	1.44	0.0005
Leucocitos $\geq 50 \times 10^9/L$	1.19 – 1.92	1.51	0.0006
Infiltración SNC	1.03 – 2.34	1.55	0.036
Leucocitos $\geq 200 \times 10^9/L$	1.16 – 2.18	1.59	0.003
Edad >6 años	1.33 – 1.98	1.62	0.0001
Inmunofenotipo Pro-B	1.18 – 2.37	1.68	0.004
Edad <1 año	1.31 – 3.07	2.01	0.001
Pobre respuesta a Prednisona	2.66 – 4.45	3.44	0.0001
Sin respuesta al día 33	3.33 – 6.61	4.69	0.0001

Las razones por las que los adultos jóvenes con LAL no tienen la respuesta observada en adolescentes se justifica en diversas situaciones: (1) baja incidencia de Leucemia Aguda Linfoblástica en el rango de edad de 16-39 años de edad; (2) este grupo de edad se fragmenta respecto al tratamiento dado que pueden ser tratados por hematólogos u oncólogos tanto pediátricos como de adultos; (3) incrementa la incidencia de cromosoma

Filadelfia; (4) baja prevalencia de la anomalía TEL-AML1; (5) baja probabilidad de hiperdiploidía; (6) incidencia incrementada de LAL células T; (7) patrón diferente en promoción de metilación; (8) sensibilidad disminuida en el blasto hacia medicamentos como prednisona, vincristina y L-asparaginasa ⁽¹⁹⁾.

Para niños mayores (10 – 21 años de edad) el COG ha notado mayor incidencia de LAL CD10-, cifras de hemoglobina más altas y menor afección linfática (hígado, bazo y ganglios). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las características clínicas o cambios citogenéticos cuando se comparan con niños de 10-15 años de edad vs 16-21 años de edad ⁽²⁸⁾.

Al evaluar la función orgánica y el metabolismo de los medicamentos, el CCG demostró incremento en la mortalidad (muertes en inducción y en remisión) en adolescentes y pacientes mayores en comparación con pacientes pediátricos ⁽²⁶⁾.

La causa más frecuente de falla en el tratamiento de LAL sigue siendo la *recaída*, la cual ocurre en el 15 – 20% de los pacientes, resultando en una 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 Leucemia Aguda Mieloblástica 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.

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).

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 (≥30 meses de remisión).

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 central 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 ⁽³⁰⁾.

En nuestro país, la construcción del Sistema Nacional de Salud inició con la Constitución de 1917, al establecerse las bases jurídicas para el desarrollo de acciones de salubridad general, así como para la provisión de servicios médicos a través de la seguridad social.

El trabajo analítico generador de evidencias para sustentar un cambio estructural de nuestro sistema de salud, inició en 1999. La reforma contenida en la Ley General de Salud se aprobó en 2003 y el 1° de enero de 2004

entra en vigor el esquema de seguridad universal denominado *Sistema de Protección Social en Salud* (comúnmente identificado como *Seguro Popular*) para ofrecer, por primera vez en la historia del país, acceso igualitario de un aseguramiento médico público a la población no asalariada.

El principal objetivo del SPSS es otorgar protección financiera en salud a la población no derechohabiente de la seguridad social y se financia fundamentalmente mediante subsidio y por recursos fiscales federales asignados en el Presupuesto de Egresos de la Federación, una muy pequeña contribución también proviene de los asegurados.

El Seguro Popular, a través de su Catálogo Universal de Servicios de Salud (Causas) financia la atención médica de 284 intervenciones de primer y segundo nivel de atención, lo que representa una cobertura de más de 1,500 enfermedades. Esto se traduce en la atención del 100 por ciento de padecimientos por los que se acude a una clínica o centro de salud (primer nivel de atención) y más del 90 por ciento de los diagnósticos terapéuticos de segundo nivel, es decir aquellos que por lo general requieren hospitalización.

Así mismo, por medio del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos el Seguro Popular aporta los recursos económicos para la cobertura de 58 intervenciones de alta especialidad (tercer nivel de atención) agrupadas en 17 enfermedades, entre las cuales se encuentran "Todos los tipos de cánceres en niños y adolescentes (hasta los 18 años)".

La cobertura médica financiada por el Seguro Popular responde a perfiles epidemiológicos y a la demanda de servicios.

Las personas afiliadas pueden ver satisfechas de manera integral sus necesidades de salud a través de servicios médico-quirúrgicos, farmacéuticos y hospitalarios.

De acuerdo a las estadísticas, entre enero y junio 2013, se registraron 15,716 egresos hospitalarios en el grupo etario de 10 – 14 años, mientras que en el grupo de 15 – 19 años se registraron 101,152.

Se informa que durante 2012 se validaron 2,776 casos de cáncer en niños con un monto pagado al 31 de diciembre de 2012 de \$307'800,000.00; de estos, 1,622 casos pertenecen al Distrito Federal. En lo que refiere a junio 2013, se validaron 300 nuevos casos de cáncer infantil; sin embargo, en las estadísticas publicadas no se especifica el tipo de cáncer infantil ⁽⁴⁶⁾.

En diversas áreas de la medicina, los adolescentes se consideran un grupo discreto con necesidades específicas terapéuticas, psicológicas y educacionales. En el tratamiento de la leucemia aguda, la edad es un predictor de respuesta; es por eso que en LAL hay pobre respuesta al tratamiento después de la pubertad, mientras que en LAM, cuya frecuencia es mayor en adultos, la edad es una variable continua que empeora el pronóstico con cada década sucesiva. Por lo tanto, se considera la edad como un factor independiente respecto al pronóstico. Este grupo de edad se puede incluir en protocolos de tratamiento para adultos o pediátricos; dichos resultados están siendo objeto de estudio al momento actual, pareciendo que tienen mejores resultados cuando se tratan con protocolos pediátricos.

JUSTIFICACIÓN

Es importante analizar la evolución de los pacientes mayores de 10 años de edad porque en nuestro país existe una llamativa escasez de información publicada al respecto por lo cual no se conocen con precisión las características en población mexicana.

De acuerdo al último censo del INEGI en el 2010, se reporta en el grupo de adolescentes de 10 – 14 años de edad a la leucemia como segunda causa de mortalidad, con una tasa de 2.7/100.000 habitantes de este grupo de edad/año. En el grupo de 15 – 19 años de edad, la leucemia se reporta en 5° lugar de mortalidad, teniendo una tasa de 3.05/100.00 habitantes de este grupo de edad/año.

La Secretaría de Salud reporta que esta enfermedad afecta a 10.000 niños en el país cada año con una incidencia de 600 casos nuevos/año, de los cuales se estima de acuerdo a la OMS, que el 90% fallece sin atención médica adecuada; se apunta que de los casos nuevos, 45% son atendidos en el IMSS, 45% por la SSA, y 10% por el ISSSTE.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la evidencia de que en pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica a mayor edad aumenta el riesgo de presentar recaídas y/o eventos adversos durante el tratamiento, es necesario saber qué otros parámetros clínicos-laboratoriales influyen en este grupo de edad que los ponen en mayor riesgo de respuesta desfavorable durante el tratamiento.

En dos publicaciones recientes se han informado notables avances en el tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes con LAL en las dos últimas décadas, aunque hacen notar que los resultados obtenidos son todavía inferiores al de los niños más pequeños. El programa de vigilancia epidemiológica y resultados finales (SEER) del Instituto Nacional de Cáncer en EUA – que rastrea la evolución en 5 estados representativos y 4 áreas metropolitanas que cubren aproximadamente el 10% de la población de los EUA – reportó que la tasa de supervivencia global se incrementó de 80.2% en el periodo 1990 – 1994 a 87.5% en el periodo 2000 – 2004 en niños menores de 15 años de edad y de 41% en el periodo 1980 – 1984 a 61.4% en el periodo 1990 – 1994, en donde ha permanecido estable (60.8% en el periodo 2000 – 2004). La tasa de supervivencia disminuyó aún más en adultos jóvenes con edades entre 20 y 30 años, informándose supervivencias globales a 5 y 10 años de 44.8% y 30.8%, respectivamente.

El COG - que incluye más de 200 instituciones miembro en los EUA, Canadá, Australia y Nueva Zelanda, incluye pacientes de todas las áreas de EUA y Canadá y proporciona una oportunidad para evaluar la evolución de niños con LAL en estos países y de examinar el impacto pronóstico de algunas covariables no incluidas en los datos de registro - informó en un estudio que incluyeron 21,626 sujetos de 0 – 22 años de edad proporcionando la más extensa recopilación de datos sobre LAL, un incremento en la supervivencia de los niños con la enfermedad en todos los grupos de edad examinados, excepto los menores de un año de edad, reportando hallazgos similares a los del INC con una supervivencia global de 72.8% en el periodo 1990 – 1994,

78.9% en el periodo 1995 – 1999, y de 84.7% en el periodo 2000 – 2005 en niños de 10 – 15 años de edad, y de 66.1%, 72.9% y 75.9% en los mismos periodos, respectivamente, en niños mayores de 15 años de edad.

No se sabe con certeza porque la tasa de supervivencia global disminuye a la mitad aproximadamente de la niñez a la etapa de adultos jóvenes, pero se piensa que es de origen multifactorial. Esta disparidad puede explicarse parcialmente por la evidencia emergente de que la LAL del adolescente es una entidad específica, diferente de la observada en la niñez y en los adultos. En primer lugar porque existen factores biológicos específicos con diferencias específicas relacionadas a la edad en la tasa de alteraciones genéticas involucradas en leucemogénesis.

En segundo lugar, porque en los adultos jóvenes se ha informado una menor tasa de respuesta con los protocolos utilizados en centros de atención de adultos cuando se le compara con los protocolos de atención en las unidades pediátricas.

En el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría no se cuenta con una estadística del comportamiento de los adolescentes con diagnóstico de LAL.

Existen cambios sociopolíticos que impiden un tratamiento apropiado en los adolescentes mayores de 15 años de edad porque en nuestro país varían los criterios de atención en las diversas instituciones, ya que en algunas se consideran niños a los pacientes menores de 16 años y en otras instituciones de adultos se consideran solo a los mayores de 18 años, de tal forma, que los niños incluidos en este grupo de edad (15 - 18 años de edad) no reciben tratamiento completo en ninguna de las instituciones. De esta base es que se decidió incluir a la LAL dentro del apartado de "Todos los Cánceres Infantiles" en el Seguro Popular, para que, independientemente de la institución donde se provea el tratamiento, todos los pacientes sin excepción, cuenten con cobertura completa.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir los parámetros demográficos, clínicos e inmunohematológicos de los pacientes con LAL mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico que hayan sido tratados y diagnosticados por el servicio de Hematología del I.N.P. en el periodo 2000 – 2013, así como su respuesta al tratamiento (RCC, muerte, recaída, cese electivo de quimioterapia).

PARTICULAR

- Describir la carga tumoral en el momento del diagnóstico de LAL.
- Conocer la respuesta al tratamiento en base al estado nutricional.
- Conocer las alteraciones cromosómicas.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO

- ▶ Diseño del Estudio: Cohorte retrospectiva, observacional, descriptiva.
- ▶ Población y Muestra
 - Criterios de Inclusión para Expedientes Clínicos:
 - Pacientes mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico con LAL.
 - Pacientes tratados y diagnosticados por el servicio de Hematología Pediátrica del INP.
 - Periodo de estudio: 01 de Enero de 2000 – 30 Octubre 2013.
 - Criterios de Exclusión para Expedientes Clínicos:
 - Tratados previamente y/o en otra institución.
 - Que hayan abandonado tratamiento en cualquiera de sus fases.
 - Que presenten otra patología que pueda interferir con la interpretación de resultados o que confunda el diagnóstico.
 - Diagnóstico de Leucemia Bifenotípica con estirpe y/o tratamiento para tipo Mieloide
- ▶ 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 en programa Excel para Windows.
 - Se identificaron los expedientes a revisar de acuerdo a los criterios de inclusión comentados según los registrados en base de datos del Seguro Popular (periodo 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.
En total se obtuvo el registro de 224 expedientes.
 - Se revisaron los expedientes llenando la base de datos desarrollada, 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 recalda).
 - Posteriormente se procederá al análisis estadístico descriptivo según el tipo de variable a reportar:
 - Variables continuas: medidas de tendencia central y dispersión.
 - Variables categóricas: frecuencias y proporciones.
- ▶ Formato de Recolección de Información (*Ver Anexo 3*).

► Variables

- Edad del individuo (años): cuantitativa, continua
- Sexo del individuo: cualitativa, nominal, dicotómica (femenino, masculino)
- IMC del individuo (kg/m^2): cuantitativa, continua
- Estado Nutricional del individuo: cualitativa ordinal (desnutrición grado I, desnutrición grado II, desnutrición grado III, bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad grado I, obesidad grado II, obesidad grado III o mórbida)
- Biometría Hemática inicial:
 - Concentración de hemoglobina (gr/dl): cuantitativa, continua
 - Porcentaje de Hematocrito (%): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Leucocitos ($\times 10^9/\text{L}$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Neutrófilos ($\times 10^9/\text{L}$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Linfocitos ($\times 10^9/\text{L}$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Monocitos ($\times 10^9/\text{L}$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Plaquetas ($\times 10^9/\text{L}$): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Blastos (%): cuantitativa, continua
 - Cantidad de Blastos ($\times 10^9/\text{L}$): cuantitativa, continua
- Infiltración a SNC: cualitativa, nominal, dicotómica (sí, no)
- Infiltración testicular: cualitativa, nominal, dicotómica (sí, no, NA)
- Masa mediastinal: cualitativa, nominal, dicotómica (sí, no)
- Hepatoesplenomegalia: cualitativa, nominal, dicotómica (sí, no)
- Inmunofenotipo: cualitativa, nominal, policotómica (precursor de células B, pre B temprana, célula T, bifenotípica, células NK)
- IDNA: cuantitativa, continua
- Cariotipo: cualitativa, nominal, policotómica
- Rt-PCR: 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.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 224 registros de expedientes clínicos de pacientes, sin embargo, solo 153 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 153 expedientes que se revisaron, el 44.4% (n=68) fueron mujeres y 55.6% (n=85) hombres. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 12.5 ± 1.7 años (rango 10 – 16 años).

Respecto al estado nutricional, el Índice de Masa Corporal que se obtuvo fue en promedio de 20.5 ± 4.6 ($12.4 - 33.7 \text{ kg/m}^2$), observando que el 29 % tenían un IMC normal pero el 55 % tenían un IMC por debajo de lo esperado para la edad. (Figura 1).

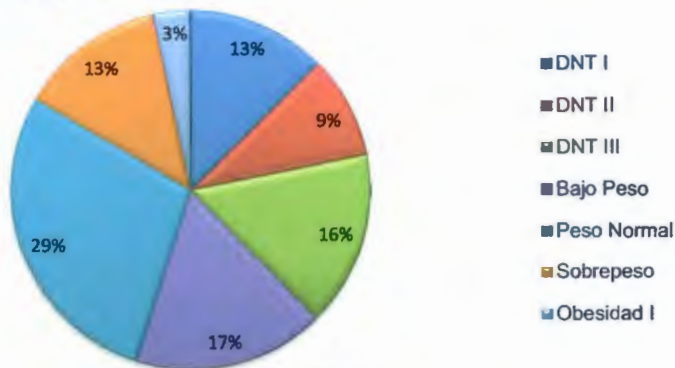


Figura 1. Estado Nutricional según IMC

Al correlacionar el estadio nutricional al momento del diagnóstico, con el primer evento reportado, es de notar que el 42% de los pacientes con desnutrición grado I presentó recaída a médula ósea; mientras que la afección en grado III, el 79% de los pacientes alcanzó el cese electivo como primer evento (Figura 2).

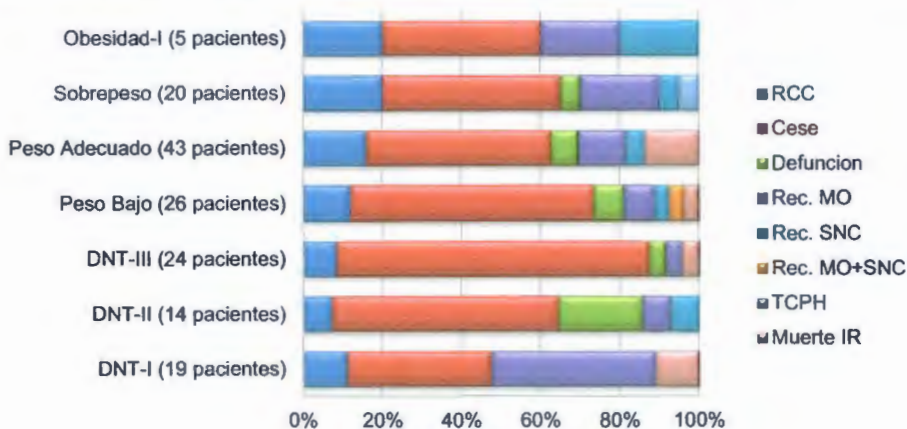


Figura 2. Estado Nutricional vs Primer Evento presentado

Al observar que los pacientes con estado nutricional en categoría "Desnutrición grado I" tuvieron mayor mortalidad, se decidió hacer una descripción sobre dicho grupo; las características se detallan a continuación:

- Edad: promedio 11.4 ± 1.4 años (10-14 años, mediana de 11).
- Carga leucocitaria promedio de $40,074/\text{mm}^3$ ($500-176,000/\text{mm}^3$, mediana de $19,700/\text{mm}^3$).
- Infiltración extramedular: el 63.1% de los pacientes se reportó Hepatoesplenomegalia.
- El 20% recibió tratamiento esteroideo previo (2/3 pacientes con diagnóstico previo inmunológico: ARJ y Enfermedad de Behcet).
- Al momento de realizar la evaluación de Respuesta a la Ventana, solo 9 pacientes cuentan con los datos completos (8 médulas no reportadas y 2 médulas diluidas). Al considerar solo sangre periférica, el 15% presentó mala respuesta.

En cuanto a las características clínicas de infiltración extramedular al diagnóstico, en el cuadro 1 se muestra los hallazgos.

Característica Clínica	Total	Porcentaje (%)
Infiltración a SNC		
Si	11	7.2
No	142	92.8
Infiltración Testicular (solo varones)		
Si	4	4.7
No	81	95.3
Masa Mediastinal		
Si	6	3.9
No	147	96.1
Hepatoesplenomegalia		
Si	87	56.9
No	66	43.1

Cuadro 1. Infiltración Extramedular

El tiempo promedio transcurrido entre el inicio de la sintomatología clínica y el diagnóstico fue de 10.1 ± 64.8 días (3 – 365 días), con una moda de 30 días y mediana de 33. 8 pacientes se habían manejado con diagnóstico de Hepatitis por parte del médico Pediatra.

En 2 pacientes se describen fracturas patológicas en columna lumbar como primer síntoma descrito.

Dentro de los antecedentes de importancia, se encontró que 13 pacientes (8.5%) habían recibido tratamiento con esteroide previo al diagnóstico (3 por diagnóstico inmunológico: asma, artritis reumatoide juvenil y enfermedad de Behcet).

En cuanto a la historia familiar de Leucemia, se describió en 10 pacientes (6.5%) con familiares de primer grado afectados.

En 4 pacientes (2.6%) se contaba con el antecedente de síndrome genético: Síndrome de Down en 2 pacientes (1.3%), Bocio nodular en 1 paciente (0.65%), y Enfermedad mitocondrial en 1 paciente (0.65%).

Al solicitar como primer estudio Biometría Hemática, se reportaron los siguientes resultados (Cuadro 2):

	Promedio	DE	Moda	Mediana	Mínima	Máxima
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	57,355.9	110,500.4	1,200	11,300	400	676,000
Blastos (%)	51.9	35.2	0	56	0	100
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	78,752.9	92,549.6	13,000	47,000	3,000	635,000
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	2,398.8	5,082.8	0	1,000	0	49,300

Cuadro 2. Datos relevantes de Biometría Hemática inicial

Como estudio de laboratorio, al considerar la biometría hemática, la distribución de Carga tumoral al diagnóstico se representa gráficamente en la Figura 3.

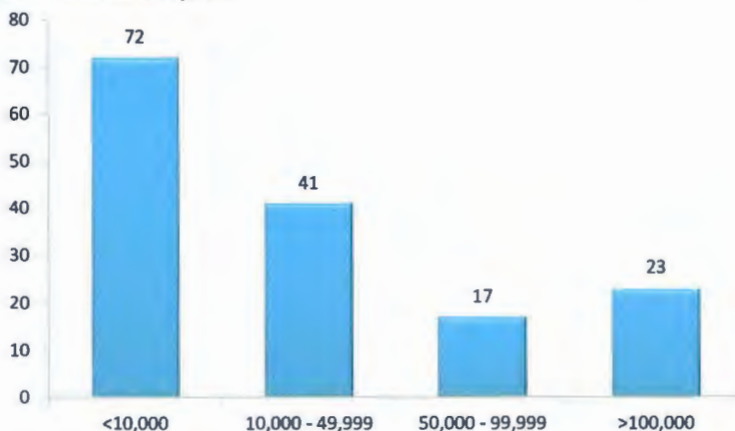


Figura 3. Carga Tumoral al Diagnóstico (Número de Pacientes)

En la Figura 4 se muestra la evolución de los pacientes de acuerdo a la carga tumoral reportada en la biometría hemática al diagnóstico. Al observar el gráfico, se evidencia una relación inversamente proporcional entre el número de leucocitos/ mm^3 y la presencia de Cese electivo de quimioterapia como primer evento, así como una relación directamente proporcional entre la carga leucocitaria y la Recalda a médula ósea.

Al hacer el seguimiento para los eventos de RCC y Cese electivo de quimioterapia, se obtuvo lo siguiente:

- $\leq 10,000$ Leucocitos/ mm^3 : RCC (11/153) = mediana de 11 meses con intervalo de 1 – 22 meses.
Cese (45/153) = mediana de 56 meses con intervalo de 2 – 132 meses.
- 10,000 – 49,999 Leucocitos/ mm^3 : RCC (4/153) = mediana de 9 meses con intervalo de 4 – 12 meses.
Cese (23/153) = mediana de 53.5 meses con intervalo de 2 – 143 meses
- 50,000 – 99,999 Leucocitos/ mm^3 : RCC (2/153) = mediana de 19.5 meses con intervalo de 18 – 21 meses
Cese (8/153) = mediana de 70 meses con intervalo de 2 – 106 meses.
- $\geq 100,000$ Leucocitos/ mm^3 : RCC (3/153) = mediana de 13 meses con intervalo de 3 – 15 meses.
Cese (6/153) = mediana de 70 meses con intervalo de 2 – 103 meses.

Carga Leucocitaria	RCC (%)	Cese (%)	Muerte RCC (%)	Rec.MO (%)	Rec.SNC (%)	Rec. MO+SNC(%)	TCPH (%)	Muerte IR (%)
<10,000 (72/153 px)	15.3	62.5	9.7	8.3	1.4	0	0	2.8
10,000–49,999 (41/153 px)	9.8	56.1	4.9	17.1	0	2.4	0	9.8
50,000–99,999 (17/153 px)	11.8	47.1	0	17.6	5.9	0	5.9	11.8
>100,000 (23/153 px)	13	26.1	4.3	30.4	17.4	0	0	8.7

Figura 4. Carga Tumoral($\times 10^9/L$) vs Primer Evento presentado

En biología molecular, destaca el inmunofenotipo precursor de células B, seguido de células T (Cuadro 3):

Inmunofenotipo	No. Pacientes (%)
Precursor células B	129 (84.3%)
Pre B temprana	7 (4.5%)
B madura	3 (2%)
Células T	10 (6.5%)
Precursor células T	1(0.67%)
Bifenotípica	1(0.67%)
Células NK	1(0.67%)
No Reportado	1(0.67%)

Cuadro 3. Inmunofenotipo

En cuanto al marcador CD10, resultó positivo (+) en 117 pacientes (76.5%), negativo (-) en 26 (17%) y "No reportado" en 10 pacientes (6.5%).

El índice de ADN (IDNA) reportó: hipodiploidía en 6 pacientes (3.9%), euploidia en 43 (28.1%), hiperdiploidía-I en 34 (22.2%), hiperdiploidía-II en 4 (2.6%), y "No reportado" en 66 pacientes (43.1%).

En lo que concierne al reporte de RT-PCR, a continuación se muestran los resultados obtenidos en base al número de pacientes para cada categoría descrita, observando que en 49.5% de los expedientes se reportó un resultado Negativo (40.5%) o Positivo (9%); igualmente se describe la frecuencia de translocaciones (Figura 5):

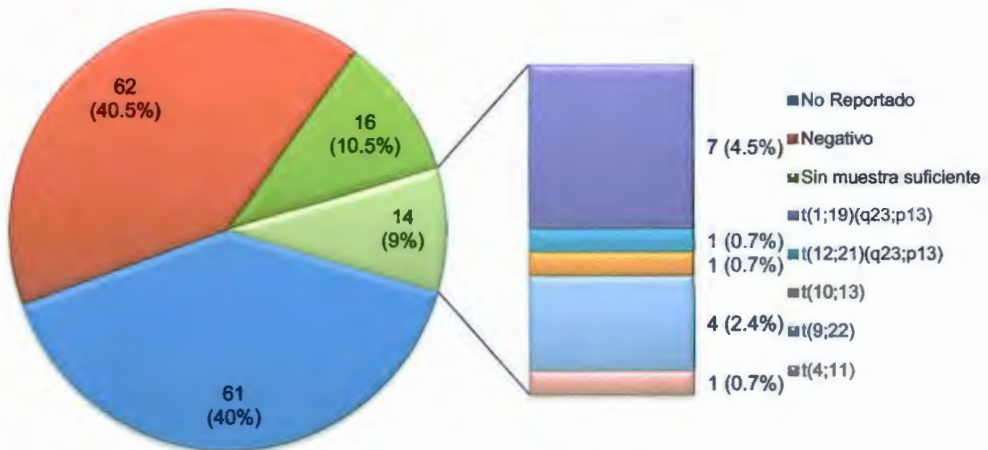


Figura 5. Resultados de RT-PCR

Al analizar los reportes de cariotipo, los identificados fueron los siguientes (Figura 6); se observa que en 43.5% de los expedientes se reportó un resultado Normal (32.7%) o Positivo (10.8%). El detalle de los resultados "Positivos" se expone en el Cuadro 4.

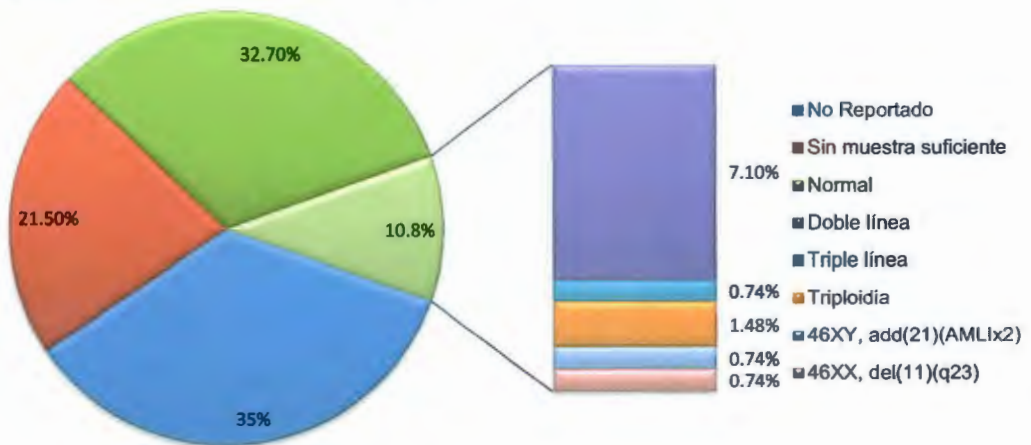


Figura 6. Resultados del Cariotipo

De los resultados obtenidos, se observa que los pacientes con inmunofenotipo Precursor de células B, en 38% de los pacientes el Rt-PCR se reportó negativo, el 5.4% con t(1; 19), y el 3.1% con t(9;22). Como marcador en la leucemia de tipo Pre B, en 14% se describe el hallazgo de t(4;11); en el tipo B madura se relacionó con la presencia de t(10;13) en el 33% de los casos.

Cariotipo	Descripción	No. Casos
Doble Línea Celular	46 XX (18/mo); 46 XX, del (11)(q23) (5/mo)	1
	46 XY, del (11)(q23) (10/mo); 48-50 XY, del (11q) +10, +11, +16, +20 (10/mo)	1
	46XY (12/mo); 46XY, del (11)(q23) (6/mo)	1
	46XX (18/mo); 46XX, del (11q) (5/mo)	1
	46XX (20/mo); 46XX, del (4q+)	1
	46XY (11/mo); 46XY, 9q- (8/mo)	1
	46 XY (18/mo); 46 XY t(4;16)(q26; p13) (5/mo)	1
	46XY (22/mo); 46XY, +22 (4/mo)	1
	46XX (8/mo); 46XX t(9;22)(q34;q11) (4/mo)	1
	46XY (22/mo); 46XY del (11)(q23) (3/mo)	1
	46XY (14/mo); 46XY, del (12)(p14) (5/mo)	1
Triple Línea Celular	37-45 XY t(5;9)(q31;q34), -18, -19, -20; 46XY t(5;9)(q31;q34) (5/mo); 46XY (1/mo)	1
	Triploidía 8 y 15	1
Triploidía	Triploidía en 6 células, Tetraploidía en 2 células	1

Cuadro 4. Detalle de Cariotipo reportado como "Positivo"

En cuanto a la ocurrencia de eventos adversos asociados a los medicamentos, lo reportado en los expedientes se detalla en el Cuadro 5.

Medicamento	Efecto Adverso	No. Casos
L-Asparaginasa	Pancreatitis	21
	Trombosis venosa profunda	5
	Anafilaxia	3
	Enfermedad Vascular Cerebral	3
	Hepatitis	2
Metotrexate	Pancreatitis	1
Vincristina	Neuritis	7
Imatinib	Edema general en tejidos blandos	1
Esteroides	Diabetes esteroidea	22
	Síndrome PRESS	1

Cuadro 5. Efectos adversos reportados

En cuanto al primer evento sucedido a los pacientes, en 1 de ellos se reporta el Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; lo encontrado de acuerdo a las hojas de seguimiento son las frecuencias descritas en la Figura 7.

Al evaluar el tiempo de seguimiento en los pacientes que se encuentran en RCC, el promedio ha sido de 11 ± 6.5 meses (1-22 meses), con una moda de 21 meses y una mediana de 11.

El momento de recaída en periodo de RCC, sin importar el sitio, se presentó al 7.9 ± 5.3 mes de RCC.

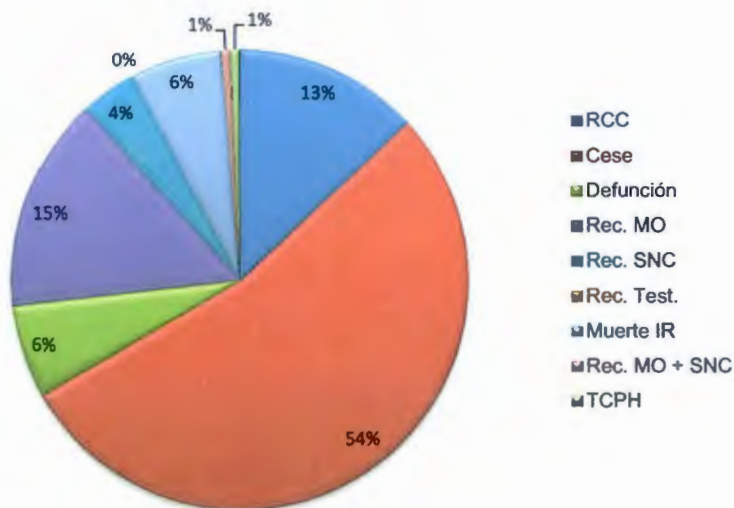


Figura 7. Frecuencias de Primer Evento registrado

En cuanto a las variables descriptivas para el cese electivo de quimioterapia, el tiempo de seguimiento ha sido de 65.8 ± 38 meses (2-143 meses), con mediana de 58 meses.

El momento de presentación de recaídas (13.4% de las recaídas totales) en este periodo fue al mes 6.9 ± 4.8 (1-15 meses), con moda de 12 meses y mediana de 5 meses. La tasa global de defunción en estos pacientes es del 90.6% dentro de nuestra población analizada.

Los sitios de presentación y su evolución se presentan a continuación:

1. Médula ósea (8 casos): el tiempo promedio de detección fue a los 6 meses con mediana de 5 meses. 5 pacientes (62.5%) fallecieron en 2da RCC por choque séptico.
2. Testículo (1 caso): recaída al 3er mes de vigilancia; recaída al mes 17 de la 2da RCC a médula ósea; defunción en el día 7 de la 3ª inducción por choque séptico sin foco.
3. SNC (1 caso): recayó al 15º mes de cese; defunción por choque séptico.
4. Simultánea a médula ósea/SNC (1 caso): se detectó al 4to mes de vigilancia, falleciendo posteriormente por choque séptico.

Las causas de defunción y el periodo de tratamiento en el que sucedieron se detallan Cuadro 6, mostrando que la frecuencia más alta se presentó posterior a recaídas (29 defunciones) teniendo como principal causa sepsis y "desconocido".

En la Figura 8 se muestran, de acuerdo al inmunofenotipo reportado, el tipo de evolución presentada en los pacientes, observando que cerca del 60% de ellos se encuentran en periodo de Vigilancia.

Momento	Causa	No. Casos
RCC	Sepsis foco pulmonar	4
	Sepsis foco abdominal	2
	Sepsis sin foco	1
	Choque hipovolémico	1
	Choque Mixto	1
Recaída	Pancreatitis	1
	Sepsis sin foco	4
	Sepsis foco pulmonar	8
	Ectima gangrenoso	1
	Choque hipovolémico	1
	Choque mixto	2
	Hemorragia Intracraneal	2
	Insuf, renal aguda (lisis tumoral)	4
Inducción a la Remisión	Desconocido	7
	Sepsis foco pulmonar	3
	Sepsis foco abdominal	2
	Sepsis sin foco	3
	Choque mixto	2

Cuadro 5. Causas de Defunción

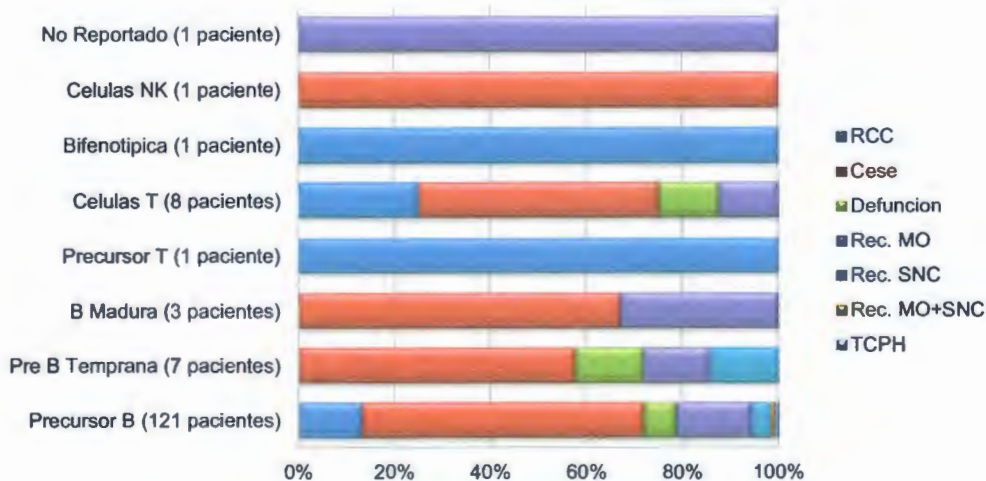


Figura 8. Inmunofenotipo vs Primer Evento presentado

Al analizar de manera independiente algunas de las variables ya reconocidas en cuanto a su influencia en el primer evento presentado, a continuación se muestran los resultados de la población analizada (Cuadro 7).

	RCC (%)	Cese (%)	Muerte Inducción (%)	Muerte Remisión (%)	Rec. MO (%)	Rec. SNC (%)	Rec. MO+SNC (%)	TCPH (%)
Género								
Femenino (68/153 px)	14.7	57.4	4.4	4.4	13.2	4.4	1.5	0
Masculino (85/153 px)	11.8	50.6	8.2	8.2	16.5	3.5	0	1.2
Edad								
10-15 años (129/153 px)	10.9	55.8	5.4	7.0	16.3	3.9	0.8	0
≥15 años (24/153 px)	25	41.7	12.5	4.2	8.3	4.2	0	4.2
Infiltración SNC								
Si (11/153 px)	36	18	18	0	18	9	0	0
No (142/153 px)	11	56	6	7	15	4	1	1
Infilt. Testicular								
Si (4/85 px masculinos)	0	100	0	0	0	0	0	0
No (81/85 px masculinos)	12	48	8.6	8.6	17	3.7	0	1.2
Masa Mediastinal								
Si (6/153 px)	50	33	0	17	0	0	0	0
No (147/153 px)	12	54	6.8	6.1	16	4.1	0.7	0.7
Hepatoesplenomegalia								
Si (87/153 px)	9.2	49.4	10.3	4.6	19.5	5.7	1.2	0
No (66/153 px)	18.2	59.1	1.5	9.1	9.1	1.5	0	1.5
Uso de Esteroide Previo								
Si (13/153 px)	15	62	0	7.7	7.7	7.7	0	0
No (140/153 px)	13	53	7.1	6.4	16	3.6	0.7	0.7
Síntomas – Diagnóstico								
≤60 días (117/153 px)	11.1	50.4	7.7	7.7	17.1	5.1	0.85	0
>60 días (36/153 px)	19.4	63.9	2.78	2.78	8.33	0	0	2.78
Blastos SP								
<30% (49/153 px)	18.4	61.2	6.1	8.2	4.0	0	0	0
30-50% (17/153 px)	5.8	53.0	0	17.6	17.6	0	5.0	0
50-75% (29/153 px)	10.3	58.6	6.9	6.9	10.3	3.4	0	3.4
>75% (56/153)	12.5	41	8.9	1.8	26.8	8.9	0	0
No Reportado (2/153 px)	0	100	0	0	0	0	0	0
MRV (SP + MO): 17/153	17.6	29.4	11.8	0	29.4	11.8	0	0
Rt-PCR								
No Reportado (61/153px)	1.6	61	8.2	9.8	9.8	6.6	1.6	1.6
Negativo (62/153 px)	13	50	4.8	6.5	23	3.2	0	0
Sin muestra (16/153 px)	69	25	6.3	0	0	0	0	0
t(1;19) (7/153 px)	0	71.4	0	0	28.6	0	0	0
t(12;21) (1/153 px)	0	100	0	0	0	0	0	0
t(10;13) (1/153 px)	0	100	0	0	0	0	0	0
t(9;22) (4/153 px)	0	50	25	0	25	0	0	0
t(4;11) (1/153 px)	0	100	0	0	0	0	0	0

Cuadro 7. Variables relacionadas a Primer Evento presentado

La curva de supervivencia global (SG) a 5 años de seguimiento muestra un 84.36% de pacientes sin presencia de muerte (ya sea durante inducción o en remisión) (Figura 9).

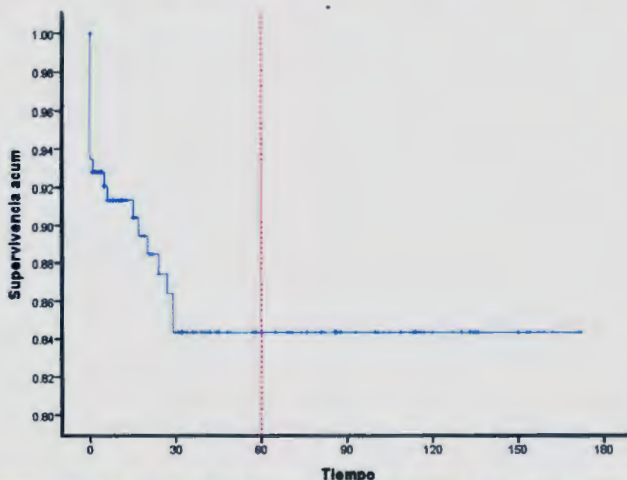


Figura 9. Curva de Sobrevida Global (punto de corte a 5 años o 60 meses)

Se realizó curva de sobrevida libre de evento (SLE) a 5 años de seguimiento, describiendo presencia de remisión completa continua y cese electivo de quimioterapia en 64.46% de los pacientes (Figura 10). En nuestra población la media de seguimiento es de 114 meses (IC 95%, 101 – 114 meses)

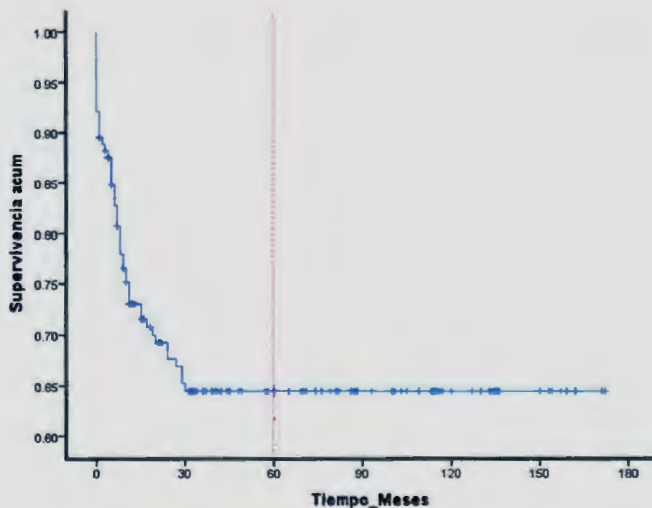


Figura 10. Sobrevida Libre de Evento (punto de corte a 5 años o 60 meses)

Se realizó curva de sobrevida libre de enfermedad/recaída (DFS) a 5 años de seguimiento con presencia de la misma en 69.94% de la población estudiada (Figura 11).

Se describe una media de seguimiento de 123 meses (IC 95%, 110 – 136 meses)

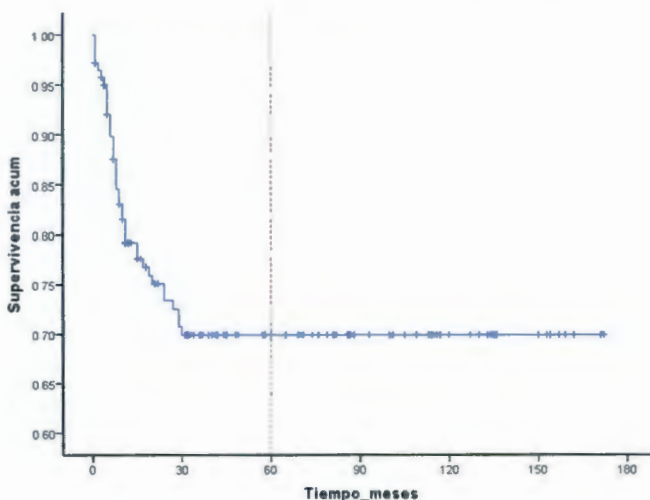


Figura 11. Sobrevida Libre de Enfermedad (punto de corte a 5 años o 60 meses)

En la Figura 12 se pueden observar los resultados de las tres medidas de manera comparativa en cuanto a los resultados observados en nuestra población de pacientes.

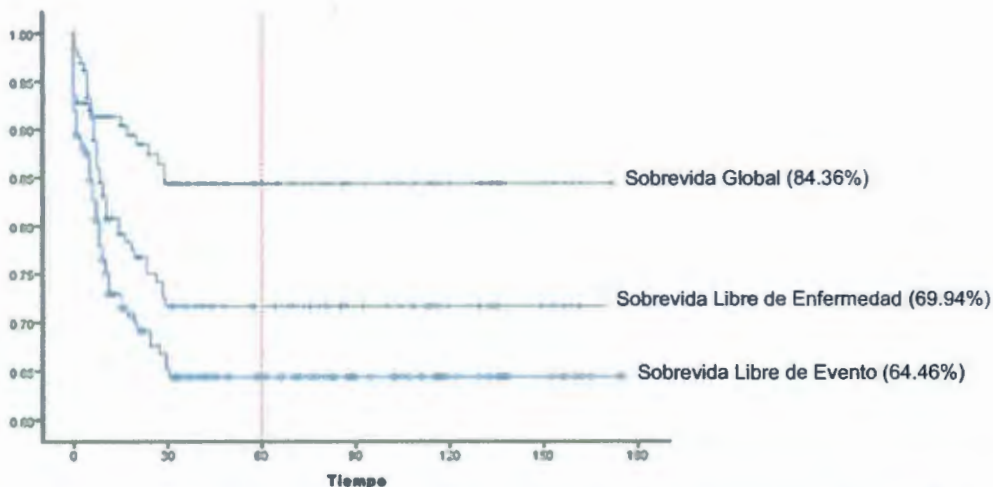


Figura 12. Comparación SOG vs SLE vs DFS (punto de corte a 5 años o 60 meses) en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico durante el periodo 01 Enero 2000 – 30 Octubre 2013.

DISCUSIÓN

Este trabajo surgió ante la necesidad de conocer las características de la población pediátrica mexicana con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica diagnosticada y tratada en el Instituto Nacional de Pediatría, así como conocer su influencia en el resultados sobre la salud del paciente; forma parte de una serie de estudios categorizados de acuerdo a los diferentes grupos de edad a estudiar, por lo que en este capítulo se pone énfasis en el grupo adolescente, definido como aquellos pacientes iguales o mayores a 10 años de edad.

El objetivo fue conocer las características demográficas, clínicas e inmunohematológicas de los pacientes mayores de 10 años de edad (factor que por sí mismo es ya considerado de alto riesgo) para compararlas con lo reportado en la literatura. Como variable de resultado se analizó el primer evento documentado en las Hojas de Seguimiento (remisión completa continua, cese electivo de quimioterapia, recaída, defunción).

Se obtuvieron los registros de 224 expedientes; sin embargo, solo 153 se pudieron contener en el análisis dado que los 71 faltantes no cumplieron con todos los criterios de inclusión (45 expedientes no encontrados, 23 expedientes pendientes para digitalizar, 1 expediente digitalizado sin acceso al mismo, 13 expedientes con diagnóstico erróneo, 1 expediente desechado, 1 expediente con edad errónea, 2 expedientes en cajas para microfilmación, 7 pacientes con tratamiento en otra institución, 16 expedientes con abandono durante el tratamiento, 3 expedientes con hojas de seguimiento perdidas).

Se reportó un discreto predominio del género masculino, con presencia de 55.6% de la población estudiada, lo que concuerda con el reporte de 55-60% en otra literatura.

Al analizar el estado nutricional, se reportó la presencia de sobrepeso y obesidad grado I en el 13.2% y 3.3%, respectivamente. La obesidad y el sobrepeso son un predictor independiente de riesgo de recaída, principalmente en los grupos de riesgo intermedio o alto. En nuestro estudio se describe, en el grupo de sobrepeso, 5% de defunción, 20% de recaída a médula ósea y 5% de recaída a SNC como primer evento; mientras que en el grupo de obesidad-I se encontró el 0%, 20% y 20%, respectivamente. Dado que el objetivo de este estudio es meramente descriptivo, y la muestra poblacional con estas características es pequeña, no se puede establecer una relación de casualidad. En literatura internacional se ha tratado de explicar esta posible relación por los cambios en la farmacocinética de la quimioterapia en pacientes con sobrepeso u obesidad, y por los efectos antiapoptóticos en células leucémicas causadas por los adipocitos, pero aún se encuentran en desarrollo dichos trabajos.

El haber hecho un análisis independiente para el grupo de Desnutrición grado I se debió a la mayor mortalidad reportada, sin encontrar descripciones previas en este ámbito. Una explicación que se sugiere es el hecho de que el paciente al estar inmunodeficiente por su condición nutricional, y se aúna la presencia de leucemia, las reservas de defensas defectuosas tanto en cantidad como en calidad, culminan por ser insuficientes para soportar tanto el tratamiento como las demandas del cuerpo así como y las complicaciones asociadas como infecciones. Esto contrasta con el grupo de desnutrición-III en el que se puede presumir que el cuerpo ya está acostumbrado a la inmunodeficiencia severa.

Se necesitan más estudios para determinar el impacto pronóstico de las intervenciones en control nutricional en niños con LAL que presentan sobrepeso/obesidad así como desnutrición-I al diagnóstico.

Respecto al antecedente de síndromes genéticos, se pudo documentar en el 2.6% de los casos, lo que concuerda con el <5% reportado en la literatura. A comentar destaca el diagnóstico de 2 pacientes con síndrome de Down, quienes corresponden al 1.3% de la población estudiada, siendo el triple de lo reportado en estudios previos, donde se habla de un 0.5% de pacientes mayores de 10 años de edad con síndrome de Down

y diagnóstico de LAL. En ambos casos se reportó inmunofenotipo compatible con leucemia precursora de células B; no se notificó cariotipo ni RT-PCR, por lo que no se puede aportar esta información. A comentar que uno de estos pacientes tuvo como primer evento recaída a medula ósea en el mes 8 de RCC y presentó toxicidad a metotrexate, teniendo que cambiar su esquema convencional a Hagbin sin adecuada respuesta, presentando 2 recaídas más, falleciendo en la 3ra Inducción a la remisión, lo que nos deja entrever la necesidad de continuar con estudios para ajustes de quimioterapia en pacientes con síndrome de Down y LAL para evitar citotoxicidad y suspensión de tratamiento de manera secundaria.

Con antecedente hereditario de leucemia en parientes de 1er grado, se reportó en 6.5% de los expedientes analizados lo que es mayor que lo encontrado en la literatura, donde los reportes van de 2.5-5%.

Se tienen reportes de que en EUA, el tiempo que transcurre entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo de leucemia va de 4 – 6 semanas, lo que tiene impacto con la tasa de curación >80%; reportes preliminares en México, indican que en nuestro país dicho tiempo llega a ser de hasta 6 meses, lo que explica que la tasa de curación caiga hasta 50%. De acuerdo a lo reportado en los expedientes revisados, el tiempo promedio transcurrido en dicho periodo en nuestro hospital es de 10 días; sin embargo, el espectro es muy amplio, oscilando desde 3 hasta 365 días. Esto se puede explicar por la falta de sensibilización de los médicos de primer contacto hacia el diagnóstico de leucemia así como la búsqueda tardía de revisión médica por parte del paciente, lo que nos indica falta de prevención y educación en salud hacia la población.

Se encontró que el 8.5% de los pacientes recibieron tratamiento esteroideo previo, pero dado que no se cuenta con toda la información necesaria para el análisis y la cantidad de pacientes fue escasa, no se pudo demostrar estadísticamente si esto repercutió en la respuesta mostrada a la quimioterapia. Se sugiere la realización de un estudio tomando en cuenta el tiempo, indicación y tipo de esteroide administrado dado que son datos fuera del objetivo de este estudio.

Aun así, en 2% de la población estudiada se reportó haber sido diagnosticada y tratada como enfermedad inmunológica, lo que más allá de debatir en el buen o mal manejo del paciente, debe haceremos recapacitar en trabajar como equipo y evaluar la necesidad de tener algoritmos de manejo en pacientes de este tipo, recordando que la leucemia es un proceso donde se encuentra alterada la inmunomodulación.

Al analizar la presentación clínica de los pacientes al diagnóstico se encontró la presencia de infiltración a SNC en 7.2%, infiltración testicular en 4.7%, masa mediastinal en 3.9%, hepatoesplenomegalia en 56.9% y fracturas óseas patológicas (nivel columna lumbar) en 1.3%, contrastando con el 2.5 - 3%, 0.6 - 2%, 8 - 10%, 68% (31% hepatomegalia, 27% esplenomegalia) y 25% reportado en publicaciones previas, respectivamente.

En cuanto a la mayor prevalencia de infiltración a SNC (2.4 veces mayor) se puede explicar dado que las punciones lumbares diagnósticas son realizadas, en la mayoría de las ocasiones, por residentes en proceso de aprendizaje y adquisición de habilidades, recordando que una de las teorías de la infiltración a sistema nervioso central es la "siembra" de células malignas al momento de realizar dicho procedimiento; esto nos obligaría a hacer una diferencia en este diagnóstico según la curva de aprendizaje, pero es un objetivo fuera del alcance de este estudio. Igualmente se puede explicar dada la tardanza para realizar un diagnóstico definitivo en la población mexicana, así como por el grupo de edad estudiado el cual se asocia a mayor frecuencia de este síntoma y las traslocaciones relacionadas.

Cabe hacer mención de lo importante que es la valoración oftalmológica tanto al momento del diagnóstico como durante la etapa de seguimiento de los pacientes en vigilancia, pues se ha descrito que hasta 1/3 de los pacientes tienen compromiso a este nivel y en nuestro ambiente no es una evaluación que se haga de manera

intencional, sino hasta que los pacientes manifiestan sintomatología alguna. De la misma manera, se evidencia la necesidad de un examen neurológico completo dado que hay reportes en los que se comenta la presencia de afección en pares craneales sin evidencia de alteración en LCR.

La baja presentación de infiltración testicular puede deberse a que en estudios internacionales se realiza como procedimiento de rutina algún estudio de gabinete, ecografía testicular en la mayoría de los reportes, para búsqueda de datos compatibles (15% de los paciente tienen afección asintomática al diagnóstico); sin embargo, en nuestra institución, dada la carencia de recursos financieros, materiales y de personal, solo se solicita este estudio ante la evidencia clínica de datos compatibles como pueden ser el aumento de tamaño testicular, dolor, cambio de coloración o de textura. Esto nos regresa a la necesidad de apoyo por parte del cuerpo docente, dado que durante la curva de aprendizaje y ante la impericia del residente, esta parte de exploración física puede ser defectuosa; en este mismo sentido, no en todos los expedientes correspondientes a pacientes masculinos se contaba con la descripción física de aparato reproductor, lo que debe recordar que la exploración física completa tanto por parte del pediatra como del hematólogo es parte fundamental en el diagnóstico.

La mayor presencia de masa mediastinal (2.56 veces) es esperado dado que el grupo estudiado es de alto riesgo por edad, tipo de inmunofenotipo descritos y tardanza en el diagnóstico temprano.

Respecto a la hepatoesplenomegalia, el 9% de los pacientes que la presentaron habían sido diagnosticados con hepatitis por parte del médico pediatra, lo que retardó el diagnóstico de leucemia.

La diferencia en cuanto a reporte de fracturas óseas se debe a que en nuestra revisión, sólo se documentó en 2 casos de años recientes (2012 y 2013), ignorando si en años anteriores no se prestaba atención a dicha manifestación. También se debe observar que las fracturas comentadas comprometían la función motora de los pacientes, por lo que sí eran de llamar la atención durante la evaluación física inicial; aunque dentro de la historia clínica de los pacientes se interroga sobre antecedentes de fracturas óseas, valdría la pena hacer hincapié tanto a los padres como a los médicos de primer contacto en lo importante de este antecedente.

Todos los pacientes contaban con reporte de biometría hemática inicial al diagnóstico (procesada dentro del INP). En este estudio se observó que la carga leucocitaria en promedio fue de 57,355.9 leucocitos $\times 10^9/L$, con una mediana de 11,300 asociándose con un 51.9% promedio de blastos en sangre periférica; este hallazgo en circulación periférica traduce una gran carga tumoral, lo que explica el cuadro clínico. Se describen cuentas leucocitarias $>50,000 - <100,000$ en el 11.1% de nuestra población, lo que contrasta ligeramente respecto a los descrito en la literatura, donde se habla de 17%; para cifras $>100,000$ se encontró su presencia en el 15%, lo que es mayor que lo descrito de 9%; en cuanto a la trombocitopenia ($<20,000 \times 10^9/L$) se encontró en el 26.8% de la población, lo que es muy cercano a lo publicado de 28%.

Al analizar los expedientes en busca de la clasificación de la leucemia por inmunofenotipo, se encontró el reporte del mismo en 99% de los casos, lo que es de destacar ante las dificultades técnicas alrededor de la toma y procesamiento de la muestra.

En nuestro reporte, solo el 6.5% de los casos correspondió a inmunofenotipo de células T, lo que se opone a lo descrito de 12-25% en el grupo de adolescentes, de acuerdo al reporte de Ribera.

Respecto al RT-PCR, encontramos que la frecuencia de t(9; 22) o gen de fusión BCR-ABL fue de 2.6%, similar al 3-6% reportado en estudios internacionales en pacientes menores de 18 años de edad. La t(12; 21) o gen de fusión TEL-AML1, al igual que la t(4; 11) o gen de fusión MLL-AF4, tienen una frecuencia de 0.65% mientras que en reportes de países donde este tipo de estudios alcanza un 90% de reportes positivos, el resultados es de 1.7%; la t(1; 19) o gen de fusión E2A-PBX1 se reportó con frecuencia del 4.5%, lo que empalma con reportes donde oscila su presentación entre 3-5%. Esta discrepancia se puede deber a la cantidad de reportes no

descritos en el expedientes o detallados como muestra insuficiente (50.5% en total), lo que nos hace reflexionar sobre lo necesario que es no solo implementar una técnica adecuada para el procesamiento de la muestra, sino en mejorar la capacitación del personal involucrado en la toma de la misma, pues es un estudio que arroja resultados sobre pronóstico.

En cuanto a las anomalías numéricas, se ha notado que la frecuencia de hiperdiploidía también disminuye con la edad, de 25-30% en niños vs 20% en adolescentes, mismo hecho que se constató en nuestro estudio, al obtener 24.8% de presencia de esta característica. Algo a destacar es que la determinación de la ploidía en nuestro laboratorio se realiza mediante IDNA y no por estudio de citogenética.

Al comparar las estadísticas reportadas con el uso del esquema BFM-90, se puede comentar que en nuestra población estudiada, se presentó recaída a SNC como primer evento en el 3.9% vs 1.5% publicado; muerte en inducción a la remisión en el 6.5% vs 1% descrito en la literatura, coincidiendo en causa la presencia de infecciones como principal complicación en este período. Estas diferencias se pueden atribuir a la tardanza de un diagnóstico oportuno así como en la falta de recursos para el tratamiento y detección oportuna de complicaciones en nuestros pacientes.

Se describe la presencia de segundas neoplasias en el 0.65% de nuestra población (1 paciente), lo que puede relacionarse con el 0.27% reportado en la literatura.

Bajo este mismo esquema, se tiene aceptada una presencia de recaídas en el 15-20% de los pacientes, presentándose en el 21% de nuestra población estudiada; en cuanto al sitio, se ha aceptado un 3-8% de presentación en SNC, manifestándose en el 4% de nuestros pacientes, así como 1.9% de pacientes con recaída simultánea a SNC y médula ósea.

Dado que las causas de retrasos o suspensiones del tratamiento por infecciones o toxicidad de la quimioterapia, así como la repercusión de éstos en el primer evento presentado, están fuera de los objetivos de este estudio, se sugiere la realización de uno tipo prospectivo a fin de poder tener evidencia de lo que sucede en nuestros niños. En reportes del BFM-90 se reportó tasa de mortalidad temprana durante la inducción en 1% de los pacientes, teniendo como principal causa la presencia de infección.

En cuanto a la sobrevida global, con seguimiento a 5 años (60 meses), se observa que el 84.36% de los pacientes se mantienen vivos, lo que coincide respecto a lo reportado por el BFM-90, cuyo valor es de $85.5 \pm 0.8\%$ (con mediana de seguimiento de 4.8 años).

Se realizó curva de sobrevida libre de evento (SLE) a 5 años de seguimiento, describiendo un 64.46% en la población analizada, lo que contrasta con lo descrito para el BFM-90 en $78 \pm 0.9\%$.

Respecto a la sobrevida libre de enfermedad (DFS) a 5 años de seguimiento, nuestra población presenta un 69.94%, mientras que el reporte del grupo Alemania-Suiza-Austria (responsable del protocolo BFM90) publicó que a 6 años la DFS es de $78 \pm 1\%$. Sin embargo, en países en vías de desarrollo como Argentina y Brasil, se han realizado estudios para reportar dicha medición con el mismo protocolo obteniendo resultados entre 58 – 64%. Esta diferencia podría deberse a factores socio-económicos propios de cada país y su población.

De importancia es recordar que para la estratificación de grupos de riesgo el sistema BFM considera la masa celular así como la respuesta a la inducción, aunado a inmunofenotipo T, presencia de BCR/ABL, $t(9,22)$, y afección en SNC. Dichos criterios no pudieron aplicarse en su totalidad a la población estudiada dadas las debilidades descritas a continuación.

Como debilidades del estudio se identificaron: 1. La dependencia de lo escrito y descrito en los expedientes, los cuales no siempre se encontraban con la información completa o necesaria, teniendo que omitir algunos expedientes al momento de analizar las diferentes variables, lo que le resta fortaleza a los resultados reportados. 2. Dado el periodo de estudio elegido (13 años) no se puede contar con los datos completos de

inmunoquímica pues algunos de los estudios se han ido integrando al expediente según han ido demostrando su utilidad a lo largo del tiempo. 3. Las técnicas de laboratorio en sus diferentes fases (preanalítica, analítica y posanalítica) han ido evolucionando y perfeccionándose, sin embargo, aún hay mucho por trabajar en los consensos de la toma de muestra, procesamiento y resultado de la misma ya que son diferentes los departamentos y personal involucrados, lo que deriva en un déficit en el proceso.

CONCLUSIÓN

Ante la evidencia de falta de datos completos y la evolución de los pacientes, se hace necesario un sistema de clasificación de aceptación y aplicación universal para poder establecer mejores juicios de pronóstico; esto culminará con la necesidad de reevaluar los esquemas de quimioterapia y la intensidad de los mismos para diferentes subgrupos de pacientes (lactantes, adolescentes, obesos, desnutridos, etc.).

Encontramos en este estudio una oportunidad de alentar en el mejoramiento de la clasificación de los pacientes, sobretodo, en cuanto a las técnicas de inmunoquímica y citogenética, lo que conllevará a un mejor tratamiento y pronóstico de los pacientes mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico de LAL.

ANEXO 1. HOJA DE RIESGO EN PACIENTES CON LAL



Instituto Nacional de Pediatría

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

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

Institución _____	Fecha inicio est. _____
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. Nal. 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						
Plaq. x 10 ⁹ /L						
Blastos %						
Blastos x 10 ⁹ /L						
Clasificación FAB						
Hígado y bazo (ca. ✓ RC)						
Ganglios (ca. diámetro)						
M.H.						
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
	Fecha						
	Estado actual						
SINTOMAS	Estado general						
	Apetito						
EXPLORACIÓN FÍSICA	Sup. corporal						
	Peso / talla						
	Temperatura						
	Palidez						
	Boca						
	Higado						
	Bazo						
	Ganglios						
	T. Digestivo						
	Infecciones						
	Hemorragias						
	S.N.C.						
	Testículos						
H.H.	Hb. Ht.						
	Reiculocitos						
	Leucocitos						
	N. T.						
	Linfocitos						
	Blastos						
M.C.	Plaquetas						
	Formas jóvenes						
	Formas adultas						
	Linfocitos						
	Blastos						
	Premielocitos						
	Megacariocitos						
	Calcificación						
TRATAMIENTO	Toxicidad						
	Transfusiones						
L.C.R.	Aspecto						
	Proteína						
	Glucosa						
	Células						
	Blastos						
	Rx. Tórax						

ELABORO:

NOMBRE: _____

CLAVE: _____

FIRMA: _____

M-5-0-02

ANEXO 3. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EXPERIENCIA DE 13 AÑOS EN EL I.N.P. EN PACIENTES CON LAL MAYORES DE 10
AÑOS DE EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO



1. No. PACIENTE.....
2. NOMBRE (INICIALES: Apellido Paterno. Apellido Materno. Nombre).....
3. EXPEDIENTE.....
4. EDAD (AÑOS).....
5. SEXO (1= MUJER; 2 = HOMBRE).....
6. IMC (KG/M2).....
7. ESTADO NUTRICIONAL.....
 - a. DESNUTRICIÓN GRADO I (IMC 17 – 20)
 - b. DESNUTRICIÓN GRADO II (IMC 16 – 17)
 - c. DESNUTRICIÓN GRADO III (IMC <16)
 - d. PESO ADECUADO (IMC 20 – 25)
 - e. SOBREPESO (IMC 25 – 30)
 - f. OBESIDAD GRADO I (IMC 30 – 35)
 - g. OBESIDAD GRADO II (IMC 35 - 40)
 - h. OBESIDAD GRADO III (IMC >40)
8. BIOMETRÍA HEMÁTICA INICIAL
 - a. Hemoglobina (gr/dl):
 - b. Hematocrito (%):.....
 - c. Leucocitos ($\times 10^9$ /dl):.....
 - d. Neutrófilos totales ($\times 10^9$ /dl):
 - e. Linfocitos totales ($\times 10^9$ /dl):
 - f. Monocitos totales ($\times 10^9$ /dl):
 - g. Plaquetas ($\times 10^9$ /dl):
 - h. Blastos totales ($\times 10^9$ /dl):
 - i. Blastos totales (%):.....
9. AFECCIÓN EXTRAMEDULAR:
 - a. Infiltración a Sistema Nervioso Central (1= Sí; 2= NO):.....
 - b. Infiltración Testicular (1= Sí; 2= NO; 3=NO APLICA):.....
 - c. Masa Mediastinal (1= Sí; 2= NO):
 - d. Hepatoesplenomegalia (1= Sí; 2= NO):
10. TRATAMIENTO ESTEROIDEO PREVIO (1= Sí; 2=NO):.....
11. TRATAMIENTO PREVIO EN OTRA INSTITUCIÓN (1= Sí; 2=NO):.....

12. INMUNOFENOTIPO.....

- a. PRECURSORA DE CÉLULAS B
- b. PRE B TEMPRANA
- c. DE CÉLULAS T
- d. BIFENOTÍPICA
- e. PRE T
- f. B MADURA
- g. NK
- h. NO REPORTADO

13. IDNA.....

14. CARIOTIPO.....

15. RT-PCR.....

16. TIEMPO ENTRE SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICO (DÍAS).....

17. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- a. RESPUESTA A VENTANA EN SANGRE PERIFÉRICA (1=<1000 BLASTOS; 2=>1000 BLASTOS).....
- b. RESPUESTA A VENTANA EN MÉDULA ÓSEA (1=M1; 2=M2; 3=M3; 4=MD; 5=MNR).....
- c. RESPUESTA DÍA 14 EN SANGRE PERIFÉRICA (1=<5% BL; 2=>5% BL; 3=NR).....
- d. RESPUESTA DÍA 28 EN MÉDULA ÓSEA (1=M1; 2=M2; 3=M3; 4=MD; 5=MNR).....

18. PRIMER EVENTO A REPORTAR.....

- a. REMISIÓN COMPLETA CONTINUA
- b. CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA
- c. DEFUNCIÓN
- d. RECAÍDA A MÉDULA ÓSEA
- e. RECAÍDA A SNC
- f. RECAÍDA A TESTÍCULO
- g. ABANDONO
- h. MUERTE EN INDUCCIÓN A LA REMISIÓN
- i. TCPH
- j. RECAÍDA SIMULTÁNEA

19. TIEMPO AL EVENTO (MESES).....

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN RECOLECTÓ LA INFORMACIÓN

FECHA: _____ DE _____ DE 201_____.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pui CH, Robinson L, Look T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030 – 1043.
2. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005; 23: 60–75.
3. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535–48.
4. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004; 306: 269–71.
5. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia: current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001; 2: 597–607.
6. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006; 107: 1551–61.
7. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25: 813–19.
8. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605–15.
9. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, et al. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 10–15.
10. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 2003; 290: 2001–07.
11. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2063–69.
12. Hijiya N, Panetta JC, Zhou Y, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108: 3997–4002.
13. 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.
14. 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.
15. Landau H, Lamanna N. Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Hematol Malign Rep* 2006; 1: 171–79.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. Advani A, Hunger S, Burnett A. Acute Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Seminars in Oncology* 2009; 36 (3): 213 – 226.
20. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age, distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 1991; 5: 123 – 130.
21. Aguiar RC, Sohal J, van Rhee F, Carapeti M, et al. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukemia of adults. MRC Adult Leukemia Working Party. *Br J Haematol* 1996; 95: 673 – 677.
22. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Blood* 1997; 90: 571 – 576.
23. Jeha S. Who should be treating adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia? *Eur J Cancer* 2003; 39: 2579 – 2583.
24. Whitehead VM, Vuchich MJ, Lauer SA, et al. Accumulation of high levels of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts from children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) B-lineage acute lymphoblastic leukaemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1992; 80: 1316 – 1323.
25. Nachman J, Masera G, Bleyer A. Acute Lymphoblastic leukemia. In: Bleyer WA, Barr RE, editors. *Cancer in adolescents and young adults. Heidelberg: Springer; 2007: 83-98.*
26. Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J, Loh ML, Huard C, Raimondi SC, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2002; 1: 75 – 87.
27. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004; 306: 269 – 271.
28. Nachman, J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 130: 166-173.
29. Jeha S, Pui, CH. Risk-adapted Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 973 – 990.
30. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120 (4): 2807 – 2816.
31. Seibel N. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Peaks and Pitfalls. *Hematology* 2008: 374 – 380.
32. Sather H. Age at Diagnosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1986; 14: 166 - 172.
33. Simone J, Verzosa M, Rudy J. Initial Features and Prognosis in 363 Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1975; 36: 2099 – 2108.
34. Ribera JM, Oriol A. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009, 23: 1033–1042.
35. Vivanco JL, García A, Cela de Julián ME, Torres MJ, Melero C, et al. Resultados del tratamiento según protocolos BFM del linfoma no Hodgkin B y de la leucemia linfoblástica aguda por células B en pacientes pediátricos por el GOPM. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 11 – 16.

36. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracycline and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310 – 3322.
37. <http://www.bfm-international.org/>
38. Rivera-Luna R. Leucemia Aguda Linfoblástica. En: Rutas Críticas en la Evaluación y Tratamiento de los Niños con Cáncer. ETM (2009), Pp.: 9 - 23.
39. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional>
40. Kim T, Hargreaves H, Bymes R, et al. Pretreatment testicular biopsy in childhood acute lymphocytic leukemia. *Lancet* 1981; 2: 652.
41. Pui CH, Behm FG, Singh B, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990; 74: 174.
42. Rogalsky RJ, Black GB, Redd MS. Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J Bones Joint Surg Am* 1986; 68: 494 – 501.
43. Kellejer JF, Montelone PM, Steele DA, et al. Hepatic dysfunction as the presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 117 – 121.
44. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, et al. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 696 – 700.
45. <http://www.zonadiet.com/tablas/bmi.htm>
46. <http://www.seguro-popular.salud.gob.mx>
47. 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.