



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGIA MEDICA PEDIATRICA

P R E S E N T A:

Dra. Cynthia Shanat Cruz Medina



TUTOR DE TESIS

Dr.Armando Bernardo Martínez Avalos



MÉXICO, D.F.
2013


**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO, DE LABORATORIO,
COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA.**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA



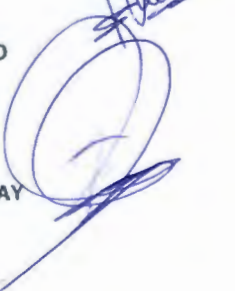
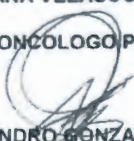
DR. ARMANDO BERNARDO MARTINEZ AVALOS

MEDICO ONCOLOGO PEDIATRA



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO

MEDICO ONCOLOGO PEDIATRA



M.C. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLOGICO

INDICE

	PAGINA
• PORTADA	3
• ANTECEDENTES	4
• PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	15
• JUSTIFICACION	16
• PREGUNTA DE INVESTIGACION	17
• HIPOTESIS	18
• OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
• MATERIAL Y METODOS	20
• CRITERIOS DE EXCLUSION	21
• DEFINICION DE VARIABLES	22
• RECURSOS	26
• FINANCIAMIENTO	27
• ASPECTOS ETICOS	28
• RESULTADOS	30
• DISCUSION	40
• ANEXO I	42
• ANEXO II	45
• ANEXO III	46
• ANEXO IV	47
• ANEXO V	48
• BIBLIOGRAFIA	51

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO, DE
LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

TUTOR:

Dr. Armando Martínez Avalos
Oncólogo Pediatra. Servicio de Oncología.

Dra. Liliana Velasco Hidalgo
Oncólogo Pediatra. Servicio de Oncología

ASESOR METODOLOGICO:

M.C. Alejandro González Garay
Adscrito al Departamento de Metodología de la Investigación

ALUMNO:

Dra. Cynthia Shanat Cruz Medina
Residente de Oncología

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

ANTECEDENTES

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

Se define como una proliferación incontrolada de precursores hematopoyéticos linfoides. La leucemia aguda es la neoplasia más frecuente en niños, representa el 27% de las neoplasias malignas en la infancia, de las cuales el 75% corresponde a la leucemia linfoblástica aguda.^{1 2 3}

La leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia más común en la infancia, la etiología aún se desconoce, el pico de incidencia es entre los 2 y los 5 años de edad, tiene mayor incidencia en varones, hay factores ambientales, genéticos, infecciosos, inmunológicos asociados a su patogénesis.^{2 3 21}

Aproximadamente 4900 niños son diagnosticados cada año en los estados Unidos, con una incidencia de 3-4 casos por 100 000 niños blancos.

Es más común en niños blancos que negros. Los pacientes de raza negra con LAL se presentan más comúnmente con características desfavorables (cuentas leucocitarias altas, inmunofenotipo T).

Existen diferencias geográficas en la frecuencia y distribución por ejemplo es relativamente rara en el norte de África y medio Oeste. Esta variación geográfica quizá refleje en parte las diferencias inmunológicas y citogenéticas; parece haber una menor incidencia de precursores B en países en desarrollo y una alta incidencia de LAL T en países industrializados.^{6 21 33}

PATOGENESIS

Leucemogénesis prenatal; por lo menos dos mutaciones independientes son consideradas necesarias en el desarrollo de leucemia: la primera tiene lugar in útero para la mayoría de los casos de leucemia en general, los eventos postnatales son requeridos para el completo desarrollo del fenotipo de la leucemia, sin embargo en la leucemia infantil, todos los eventos genéticos necesarios ocurren in útero.^{6 21 33}

Múltiples estudios han sugerido una relación entre la historia reproductiva materna, peso al nacer alto y factor de crecimiento dependiente de insulina y el desarrollo de LAL, la pérdida fetal es asociada con un mayor riesgo en niños subsecuentes. La

exposición a químicos de los padres, la historia de alcoholismo y tabaquismo también han sido implicadas, esto por daño directo al DNA.^{2 3 21}

FACTORES DE RIESGO

Pui CH analiza los factores predisponentes para leucemia como; factores ambientales (ejemplo; exposición crónica a bencenos, radiación ionizante), factores infecciosos (virales) factores genéticos (ejemplo; Síndrome de Down, Síndrome de Bloom) factores de inmunodeficiencias congénitas (ejemplo, hipogamaglobulinemia congénita) inmunodeficiencias adquiridas (ejemplo; Infección por virus de inmunodeficiencia humana, inmunosupresión por trasplante), ó aquellos pacientes tratados previamente con citotóxicos (epipodofilotoxinas y alquilantes). La exposición in útero a inhibidores de topoisomerasa II parece tener un rol importante en el desarrollo de leucemia infantil, existen un gran número de inhibidores de topoisomerasa II naturales y sintéticos; flavonoides (frutas y vegetales), catequinas (thes y vinos), derivados de benceno, cafeína, pesticidas, antibióticos (quinolonas).^{1 2 3 6}

GENETICA

Factores genéticos juegan un rol significativo en la etiología de LAL. Las anomalías cromosómicas constitucionales están asociadas con un incremento en el riesgo, los niños con trisomía 21 tienen 10- 20 veces mas riesgo. La edad de distribución en estos niños es similar a la población general, pero la incidencia de LMA en menores de 5 años tiene una relación 1:1. La ocurrencia parece estar relacionada con otras anomalías congénitas y problemas médicos en niños con síndrome de Down. Mapeos del cromosoma 21 han mostrado gran número de transcripciones como en el oncogén AML1. Los resultados clínicos para estos pacientes han sido pobres generalmente quizá en parte se deba a la citogenética favorable ocurre menos frecuente. Los resultados han mejorado con mejores cuidados de soporte y un mejor entendimiento de las toxicidades características observadas (mucositis, hiperglucemia y complicaciones infecciosas)^{7 8 9}

Aunque otras anomalías cromosómicas pre existentes y síndromes específicos han sido relacionados a leucemia, menos del 5 % del caos de LAL pueden estar relacionados con alguna causa genética. Entre estos están mutaciones en BCRA2, Síndrome de Beckwith- Wiedemann, neurofibromatosis y Síndrome de Shwachman, Síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, están bien documentados. La ataxia telangiectasia caracterizada por un incremento en la fragilidad cromosómica ha sido relacionada con malignidades linfoides y LAL T.^{21 22}

Los hermanos de niños con leucemia tienen aproximadamente 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad. La concordancia de leucemia aguda en gemelos

es estimada hasta 25%, esto disminuye con la edad y después de los 7 años el riesgo para el gemelo no afectado es similar al de la población general.^{1 28}

D) CLONALIDAD

Se entiende como clonalidad en Leucemia Aguda Linfoblástica la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora anormal que tiene la capacidad para expandirse por autorrenovación indefinida. No es totalmente claro donde en el curso normal de la diferenciación, el evento clonal ocurre.²⁹

Las mutaciones pueden ocurrir en pequeñas clonas pre leucémicas años antes de la presentación clínica. Marcadores de clonalidad (TCR gen y rearrreglos en inmunoglobulinas)

La leucemia tiene un origen clonal. Las células iniciadoras de leucemia tienen la capacidad de autorenovación, diferenciación multipotencial, ciclo celular relativamente quiescente, inmunofenotipo distintivo y el suceso clonal leucémico puede ocurrir años antes de la aparición clínica de la leucemia.²⁹

E) PATOGENESIS MOLECULAR

Translocaciones cromosómicas ocurren frecuentemente en la LAL y parece jugar un rol clave en la evolución clonal

FACTORES PRONOSTICO

El Pediatric Oncology Group y el Children's Cancer Group proponen criterios de riesgo, basados en factores aceptables y reproducibles internacionalmente: edad, cuenta inicial de leucocitos al diagnóstico presencia de enfermedad extra medular al diagnóstico; cuentas altas (> 50 000) 20% de los casos es igual a pobre pronóstico, se relaciona con t (4; 11) y cel. T. La edad (< de 1 y >10) y tiene índices bajos de inducción a la remisión y SLE. Los menores de 12 meses tiene un muy pobre pronóstico (<10 a 20%) ya que además tienen cuentas altas, organomegalia masiva, trombocitopenia infiltración a SNC al diagnóstico y mala respuesta al día 14; así como recaída temprana a MO y SNC, tiene alta incidencia de anomalías cromosómicas sobre todo del cromosoma 11 (particularmente banda 11q23), también expresan marcadores mieloides (D15) sugiriendo esto que surge de una célula precursora multipotencial. , ploidia, cariotipo, respuesta morfológica temprana.^{1 2 3 6}

Asignaron un grupo preliminar de riesgo para tratamiento de inducción acorde a las definiciones del National Cancer Institute; riesgo estándar: edad menor de 10 años,

cuenta leucocitaria menor de 50 mil. Riesgo alto; uno ó más de los siguientes factores: por lo menos 10 años de edad, cuenta leucocitaria por lo menos 50 mil. Adicionaron a las variables, el sexo, hepatoesplenomegalia, linfadenopatias, presencia ó ausencia de enfermedad extra medular al diagnóstico. Los pacientes con hipodiploidia definida como menos de 45 cromosomas fueron clasificados como pacientes de muy alto riesgo, en estudios recientes se ha descrito que los pacientes con 44 cromosomas se asocian con riesgo intermedio y menos de 44 cromosomas con peor pronóstico.

Los estudios de POG demostraron que las trisomias de cromosoma 4 y 10 se identificaron como factores pronóstico independientes indicativos de pronóstico favorable. Los factores pronóstico adversos significativos de ciertas translocaciones cromosómicas, especialmente de t(9:22) y t(4:11), el 2 a 4% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica de células precursoras B tienen t(9:22) y el 1 a 2% de los niños mayores de 12 meses de edad tienen t(4:11), el 5 a 6% de los pacientes presentan translocación (1:19), el 10% de los pacientes comparten ambas translocaciones (9:22) y (4:11) de la población de pacientes de alto riesgo.³⁵

La falla a la inducción a la remisión es otra variable de alto riesgo y se define como más de 25% de blastos en médula ósea (M3) al final de la inducción, (M2) se define como de 5 a 25% de blastos en médula ósea, (M1) menos de 5% de blastos en médula ósea al final de la inducción a la remisión. Otros factores asociados a alto riesgo de recaída incluyen rearreglos del gen MLL, monosomia del cromosoma 7, translocación (1:19), cuenta leucocitaria de 200 mil y edad de 15 años ³⁰

El Inmunofenotipo realizado por inmunofluorescencia y citometría de flujo, clasifica a los pacientes con leucemia aguda linfoblástica de la siguiente manera: Inmunofenotipo de células precursoras B si presentan al menos 30% de células positivas para CD 19 o CD 24, Inmunofenotipo de células precursoras T si presentan positividad en las células para al menos 30% de CD 2, CD 3, CD 5 y CD 7. Aproximadamente 13 a 15% de los niños con leucemia aguda linfoblástica tienen Inmunofenotipo de células T, y tres cuartas partes de ellos se incluyen en la categoría de alto riesgo. La base para el concepto de síndrome de linfoma era la presentación clínica específica, asociada con enfermedad voluminosa, Inmunofenotipo de células T, cuenta leucocitaria alta, ausencia de anemia, se correlacionaba con factor pronóstico adverso.³²

Infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico se establece con la siguiente definición: CNS 1 sin blastos, CNS 2 menos de 5 blastos y CNS 3 más de 5 blastos ó parálisis de par craneal. Se ha observado como factor de pronóstico adverso presentación de CNS 2 o 3 al diagnóstico³¹

PRESENTACION CLINICA

Las manifestaciones clínicas van desde anemia, trombocitopenia, neutropenia, palidez, dolor óseo, petequias, purpura sangrado y fiebre son comúnmente presentes.

Linfadenopatía hepato y esplenomegalia. El dolor óseo afecta principalmente a los huesos largos, esto por afección del periostio. La LAL T representa el 15% de los casos, ocurre en adolescentes, cuentas leucocitarias altas y masa mediastino; también tienen mayor incidencia de infiltración a SNC (10- 15%) al diagnóstico.^{7 8 9 21}

Los signos y síntomas reflejan el impacto de la infiltración de médula ósea y la presencia de enfermedad extra medular por células leucémicas. La duración de los signos y síntomas va desde 20 hasta 129 días, con una media de 109 días. Hay presencia de fiebre en un 61%, sangrado en 48%, dolor óseo y artralgias en 23%, linfadenopatías 50%, esplenomegalia en 63%, hepatomegalia en 68%, por laboratorio puede encontrarse cuenta leucocitaria menor de 10 mil en más del 50% de los pacientes, de 10 mil a 49 mil en un 30% y mayor de 50 mil en menos del 17%, hemoglobina menor de 7 en 43%, entre 7 y 11 en 45%, mayor de 11 en 12%, plaquetas menores de 20 mil en 28%, de 20 mil a 99 mil en 47%, mayores de 100 mil 25%. Pero típicamente los signos y síntomas de presentación son inespecíficos. Menos del 5% de los pacientes se presenta con infiltración testicular al diagnóstico, caracterizada por dolor y aumento de volumen, mediante ultrasonografía se puede observar además del aumento de volumen, imágenes hipocóicas, con aumento de la vascularidad (Cuadro 1).^{1 2 3 6}

Cuadro 1. Porcentaje de presentación de manifestaciones clínicas y de laboratorio al diagnóstico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PORCENTAJE DE PRESENTACION	MANIFESTACIONES DE LABORATORIO	PORCENTAJE DE PRESENTACION
FIEBRE	61	LEUCOCITOS MENORES DE 10 000	53
SANGRADO	48	LEUCOCITOS DE 10 000 a 49 000	30
DOLOR ÓSEO	23	LEUCOCITOS MAYORES DE 50 000	17
LINFADENOPATIA	50	HEMOGLOBINA MENOR DE 7	43
ESPLENOMEGALIA	63	HEMOGLOBINA DE 7 a 11	45
HEPATOESPLENOMEGALIA	68	HEMOGLOBINA MAYOR DE 11	12
		PLAQUETAS MENORES DE 20 000	28
		PLAQUETAS DE 20 000 a 99 000	47
		PLAQUETAS MAYORES DE 100 000	25

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza con aspirado de médula ósea, encontrando más del 25% de blastos de estirpe linfoide con inmunohistoquímica positiva para tinción de PAS.

Además del estudio morfológico, inmunotipificación, estudio citogenético, estudio cromosómico y respuesta a tratamiento.⁸³

Por morfología (de acuerdo a la clasificación de la FAB) se diferencia en tres categorías, linfoblastos 1, 2 y 3. Acorde al tamaño celular, cromatina nuclear, forma del núcleo y del nucléolo, cantidad de citoplasma y de vacuolas. Aproximadamente el 85% presenta L1. En 1976 se formuló la clasificación morfológica FAB basada en la morfología celular usando microscopia de luz y complementada por pruebas histoquímicas, modificada en 1986, (Cuadro 2).⁸³

Cuadro 2. Clasificación morfológica de las leucemias (FAB)

	L1	L2	L3
Tamaño de la célula	Pequeña	Grande heterogénea	Grande homogénea
Cromatina	Finamente dispersa y homogénea	Muy variable	Variable
Forma del núcleo	Regular, redondo	Irregular, escotado	Regular, redondo ó oval
Nucleotido	0 ó 1, pequeño y poco visible	1 ó más, voluminoso	1 ó más, voluminoso
Índice MFC	Alto	Bajas cito	Mediano
Baefilia	Leve, rara vez intensa	Variable, a veces intensa	Muy intensa
Presencia de vacuolas	Variable	Variable	Presentes y voluminosas

Por inmunofenotipo; los estudios de inmunología confirman que la transformación leucémica y la expresión clonal ocurren en diferentes estadios de la maduración en el proceso de diferenciación linfoide. La presencia de inmunoglobulinas citoplásmicas ha sido un marcador útil para determinar el nivel de diferenciación de células leucémicas. Usando un panel de anticuerpos monoclonales asociado con varios estadios a lo largo de la diferenciación de células B, con información de la presencia ó ausencia de inmunoglobulinas de superficie ó citoplásmicas, se ha clasificado las leucemias linfoblásticas agudas de linaje B, en estadios de acuerdo con el grado de diferenciación ó maduración.^{83 1}

El análisis inmunofenotípico de las leucemias agudas, con uso de citometría de flujo multiparamétrica permite; reconocer la estirpe celular de las leucemias agudas y clasificarla en distintos subtipos (linfoides, mieloides, híbridas), identificar la frecuencia de las leucemias por grupos de edad, determinar que la frecuencia de la leucemia aguda linfoblástica (LLA) es más alta en la edad pediátrica y la leucemia aguda no linfoblástica (LANL) es más frecuente en la edad adulta, con excepción de los niños menores de 2 años de edad, confirma la heterogeneidad de los subtipos de LLA de los cuales el pre B en la literatura mundial es el más frecuente (figura 1).^{1 10 11 12}

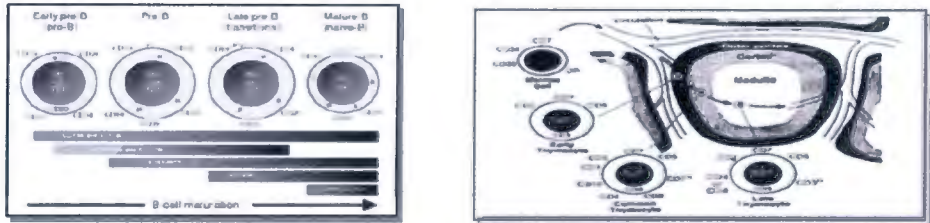


Figura 1. Clasificación por Inmunofenotipo de las leucemias de acuerdo a los antígenos de superficie, la presencia de los mismos corresponde al grado de diferenciación celular.

Los estudios de inmunobiología confirman que la transformación leucémica y la expansión clonal pueden ocurrir a diferentes estadios del proceso de maduración del proceso de maduración linfóide. La presencia de inmunoglobulinas en el citoplasma se asocia con el nivel de diferenciación de células leucémicas de estirpe B. los antígenos más comúnmente usados en la diferenciación celular son los siguientes:

CD 45: Es una tirosin fosfatasa, que se expresa en las células nucleadas (presente en 90% de las LLA estirpe B), se relaciona con evolución favorable, hiperdiploidia. ^{18 14 15}

CD 19 Y 79: CD 19 expresa en 100% de las LLA estirpe B, pero pueden expresarlo estirpes T y mieloides. CD79 en conjunción con CD19 son exclusivos de estirpe B.

CD 7 Y CD 3: CD7 glucoproteína encontrada en la superficie de los timocitos y células T maduras, puede expresarse en leucemias megacariocíticas, mieloides, monocíticas y algunas de estirpe B, su expresión en las mieloides habla de poca sobrevida. CD 3 es una glicoproteína de 5 subunidades se expresa solo en superficie de células T.

Mieloperoxidasa: marcador específico para mielocitos y monocitos. Usada en la clasificación y diagnóstico de las leucemias agudas.

CD 117: es un producto del proto oncogén c kit, el cual pertenece a la familia de receptores de factor de crecimiento con actividad tirosin cinasa. Expresa en 85% e casos de LANL

TdT: es una DNA polimerasa nuclear implicada en la adición de nucleótidos a las regiones N de las inmunoglobulinas (Ig) y receptores de células T (TCR). Se detecta en las formas inmaduras de las leucemias de estirpe B y T. ^{18 19 20}

CD 34: es una sialoglucoproteína transmembrana expresada por precursores hematopoyéticos tempranos en todas las estirpes. En el 70% de estirpe B y 30% de estirpe T.⁴

CD 33: es una glucoproteína transmembrana que reconoce ácido sialico y conserva dos inmunorreceptores inhibidores de tirosina citoplásmica, involucrados en la señalización celular^{16 17}

Pacientes con leucemia con células precursoras B que manifiestan CD 10, tienen mejor pronóstico que las que no lo expresan. La expresión de CD34 se presenta en dos terceras partes de las leucemias con células precursoras B se asocian con mejor pronóstico. (Cuadro 3) ^{1 10 11}

Cuadro 3. Marcadores de superficie más comunes en las Leucemias Agudas Linfoblásticas acorde a grado de diferenciación celular¹

SUBTIPO INMUNOLOGICO	CD 19	CD 22	CD 79a	CD 10	CD 7	CD 5	CD 1a	cd34	slgM	SlgM o A	Subtipos más frecuentes
PRE B TEMPRANA	100	98	99	95							60-65%
PRE B	100	100	100	98				100			20-25%
PRE B TRANSICIONAL	100	100	100	50				100	100		1-3%
B	100	100	100	50				98*	98*	98*	2-3%
T					100	95	100				15-18%

Los criterios utilizados en el St Jude Children's Research Hospital para definir si una leucemia es no linfoide, linfoide, mloide/linfoide y linaje mixto verdadero son; la leucemia aguda linfoblástica linaje B se diagnóstica cuando los blastos expresan inmunoglobulinas citoplásmicas ó CD 19 más CD 22 y/o CD 79^a, sin importar si expresan CD 13, CD 15, CD 33, CD 65. La leucemia aguda linfoblástica linaje T se diagnóstica cuando los blastos expresan CD 7 más CD 3 sin importar si expresan CD 13, CD 15, CD 33, CD 65. El diagnóstico de LANL se realiza cuando los blastos expresan Mieloperoxidasa (MPO) ó dos ó más antígenos asociados incluidos CD 13, CD 15, CD 33, CD 65, en ausencia de inmunoglobulina citoplásmica, CD 3 y CD 79^a. ^{4 12 13}

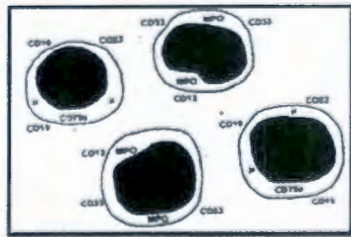
Se considera leucemia de linaje mixto cuando los blastos coexpresan MPO y CD3, MPO e inmunoglobulinas, MPO y CD 79^a.

Además de la asincronia de expresión de antígenos, las células leucémicas de algunos pacientes manifiestan características de más de un linaje celular. Las leucemias biclonales consisten en la presencia de dos ó más poblaciones de células morfológica e inmunofenotípicamente diferentes en el mismo paciente. ^{14 15 16 17}

La definición de leucemia bifenotípica (BAL) es importante para distinguir este tipo inusual de leucemia de la linfoide y la no linfoide con expresión de marcadores aberrantes de otros linajes. The European Group for Immunological Classification of Acute Leukemia (EGIL) ha propuesto un sistema de escaneo para asignar linajes celulares en leucemia aguda. Este sistema se basa en el número y grado de especificidad de antígenos expresados linfoides ó no linfoides por los blastos. BAL se diagnostica cuando el escaneo para linaje mieloides y linfoide reúne más de dos puntos. Los marcadores linfoides y mieloides que expresan en las leucemias linfoide y mieloides respectivamente pero que no es mayor de dos puntos se denomina marcador con expresión aberrante. Existe la teoría de que la célula que origina BAL es una célula madre hematopoyética temprana debido a que expresan marcadores linfoide CD 34, mieloides CD 13, CD 33, los marcadores anteriores son catalogados como un punto por cada uno para la clasificación por EGIL para la denominación de BAL.^{22 23 24 25 27}

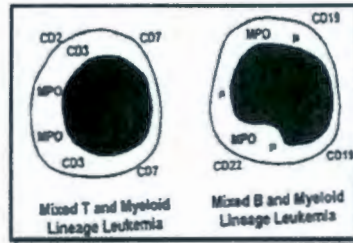
La leucemia aguda bilineal se caracteriza por la presencia de más de una población de blastos y cada uno comprende un linaje.

Fig 2. Población de blastos de estirpe mieloides y linfoide en una muestra de sangre, diferenciados por los marcadores de superficie linfoides y mieloides expresados en cada célula respectivamente



Las leucemias de linaje mixto representan entre el 3 al 5% de las leucemias agudas en todas las edades y comprende diversos subtipos (bilineales, bifenotípicas y linaje indefinido), en la leucemia de linaje mixto si se expresa Mieloperoxidasa citoplásmica indica que el blasto es linaje no linfoide, si expresa CD 3 indica que el blasto es linaje linfoide, las leucemias que expresan ambos Mieloperoxidasa citoplásmica y CD 19 se denominan leucemias de linaje mixto, dependiendo de la expresión de CD 79^a, CD 10, CD 22. (Fig. 3)^{23 25 27}

Fig 3. Leucemia de linaje mixto, caracterizadas por la presencia de marcadores de superficie mieloide y linfóide en una misma célula



Se ha reportado que un 5 a 30% de la leucemia aguda linfoblástica expresa antígenos no linfoides como, CD 11, CD 13, CD 14, CD 15, CD 33, CD 117. ^{28 29}

Por citogenética podemos definir alteraciones cromosómicas que afectan el pronóstico de las leucemias, a través de métodos de bandeado cromosómico, hibridación in situ fluorescente (FISH), con las técnicas de genética molecular del cariotipo espectral (SKY) y la hibridación genómica comparada (CGH), se detectan anomalías en las células leucémicas de prácticamente el 100% de los casos de LLA pediátrica el índice de ADN (DI), es una relación entre la cantidad de fluorescencia se ve en una célula diploide normal y el contenido de fluorescencia de las de la médula ósea (en el G 0 / G 1) la mayoría de las células tienen un DI de 1,0. Hiperdiploidía representa un número de cromosomas superior a 46 y DI superior a 1,0, y hipodiploidía representa un número de cromosomas de menos de 46 con menos de 1.0 DI. La mayoría de los casos de leucemia presentan diploidía o hiperdiploidía. (Cuadro 4) ^{18 19 20 33}

Cuadro 4. Alteraciones citogenéticas más comunes en Leucemia Aguda en niños, porcentaje de frecuencia y gen de fusión de cada una de ellas³⁴

Translocación	Frecuencia %	Linaje	Alteración genética
T (12:21)	20-25%	Células B	ETV 6- CBFA2
T (1:19)	5-6 %	Pre B	E2A - PBX1
T (9:22)	3-5 %	Células B	BCR- ABL
T (4: 11)	2 %	Células B	MLL - AF4
T (17:19)	Menos del 1%	Pre B temprana	E2A - HLX
Deleción 11q23	Menos del 1%	No específico	MLL
Deleción 12p	10-32%	No específico	ETV 6
Mutación de RAS	15%	Células B	RAS
TP 53	30%	No específico	TP 53

El mejor pronóstico se presenta para el grupo hiperdiploide superior con 56 a 67 cromosomas, que se asocia comúnmente con copias extra de cromosomas específicos las anomalías estructurales mas comunes son las translocaciones, las que son detectables por métodos estándar representan un 40%. La mas frecuente es la 12; 21 (TEL/AML1) en 25% , sigue la 1; 19 (E2A-PBX1) en 6.5 % . 1 4 5 7 8 9 21

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia aguda linfoblástica abarca un grupo de neoplasias linfoides que morfológicamente e inmunofenotípicamente pueden ser de células precursoras de estirpe B ó T. Tiene una incidencia de 3 a 34.5 casos por cada 100 000 000 personas/año en menores de 15 años

En México, ocupa la segunda causa de muerte y es el tipo de cáncer más común en la infancia. El 75% de las leucemias agudas linfoblásticas son de precursores de estirpe B, 25% de células progenitoras estirpe T. El pico de incidencia es de los 2 a 5 años de edad, la edad promedio de presentación es a los 4 años de edad.

La media de presentación de los síntomas y signos es de 190 días, se caracteriza por la presencia de síndromes, tales como febril, infiltrativo, hemorrágico, anémico, de consumo. La sobrevida libre de enfermedad es de 80%

Se han descrito diferentes factores de riesgo para los pacientes con Leucemia aguda Linfoblástica presenten recaída de la enfermedad entre ellos se encuentran: específicamente en la población Hispana se han realizado estudios en los cuales se ha identificado variaciones étnicas significativas en la incidencia de Leucemia Aguda Linfoblástica, se ha propuesto es debido a variaciones genéticas en polimorfismo de enzimas que metabolizan xenobióticos, los cuales pueden ser predictores significativos de respuesta a tratamiento y supervivencia, variantes en el citocromo P 450 1 A1 (CYP1A1) miembro de la familia de enzimas constitutivas e inducibles de gen CYP1, cuyo rol es la activación o inactivación de oxidación de xenobióticos, asociados a incremento en el riesgo de Leucemia Aguda Linfoblástica. Se ha identificado en especial en la población Mexicana subpoblaciones variantes de CYP1A1 y CYP1A*2A.²² Sin embargo en estudios recientes, se ha descrito que la población mexicana, tiene mayor riesgo de recaída con esta enfermedad, debido a diversos factores genéticos, por lo que la posibilidad de supervivencia global y libre de evento puede ser diferentes a las reportadas internacionalmente. Inclusive se ha observado que la frecuencia de esta enfermedad es mas alta en este tipo de población llegando incluso a representar hasta el 54% de los casos nacional de cáncer, por lo cual este estudio tiene como objetivo la identificación de factores de riesgo en la población Infantil de México para posteriormente evaluar otros factores implicados con la sobrevida y riesgo de recaída.

JUSTIFICACION

Las leucemias son un grupo de enfermedades linfoproliferativas, ocupan el segundo lugar en frecuencia dentro de las neoplasias malignas en población pediátrica. Las leucemias agudas linfoblásticas corresponden al 75% de las leucemias, de estas el 80-85% son de estirpe de células B; su tratamiento es a base de quimioterapia, con lo que se ha logrado una supervivencia a 5 años mayor al 80% en estos pacientes.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para el tratamiento de padecimientos malignos, anualmente se atienden aproximadamente 30 pacientes con leucemia, de los cuales el 75% corresponde al grupo leucemias agudas linfoblásticas de células grandes B.

Actualmente no existen reportes en la literatura en donde se reporte los factores de riesgo, la frecuencia y tasas de complicaciones en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en población mexicana. El conocer cuáles son los factores de riesgo, de laboratorio, complicaciones y eventos de muerte en esta población, favorecerá el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan mejorar la supervivencia, disminuir el número de internamientos, disminuir costos de atención hospitalaria, repercutiendo así en una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo más frecuentes de los pacientes pediátricos con Leucemia aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio de 2012?
2. ¿Cuáles son las características de los estudios de laboratorio más frecuentes al diagnóstico de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio de 2012?
3. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes en inducción, consolidación y mantenimiento de los pacientes con Leucemia aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio de 2012?.
4. ¿Cuál es la frecuencia, sitio y el tipo de recaída que presentan los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio de 2012?.
5. ¿Cuál es la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero 2007 a Julio de 2012?

HIPOTESIS

1. Los factores de riesgo más frecuentes en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: Hipodiploidia en 80%, cuenta leucocitaria mayor de 50,000 en 20%, edad mayor de 10 años o menor de 1 año en menos de 10%.
2. Las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con Leucemia aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: deshidrogenasa láctica mayor a 300mg/dl (3%), hemoglobina menor a 10g/dl, plaquetas menores a 100000/uL, leucocitos mayores a 50,000.
3. Las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: toxicidad infecciosa, toxicidad gastrointestinal (pancreatitis), toxicidad endocrinológica (diabetes esteroidea).
4. La frecuencia de recaída en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de pediatría será del 10% a SNC, del 5% a médula ósea, menos del 1% a testículo.
5. La frecuencia de muertes de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría será del 30%

OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer los factores de riesgo, de laboratorio y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a Julio de 2012.
2. Analizar la frecuencia de recaída y muerte en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a Julio de 2012.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir los factores de riesgo más frecuentes en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a Julio del 2012.
2. Describir las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio del 2012.
3. Describir las complicaciones más frecuentes en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio del 2012.
4. Describir la frecuencia de recaída y sitios más frecuentes de esta en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio del 2012.
5. Describir la frecuencia de muerte en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio del 2012.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer los esquemas de tratamiento más frecuentes aplicados a los pacientes pediátricos con Leucemia aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio del 2012.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Retrospectivo, observacional, descriptivo y retrolectivo.

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos mexicanos, con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a Julio del 2012.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, corroborado por un médico Oncólogo mediante aspirado de médula ósea, en el Instituto Nacional de Pediatría, mediante tinción con azul de metileno de los aspirados de médula ósea y la lectura de las mismas con microscopio electrónico.
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a julio del 2012, fecha en la cual inicia el Programa de Seguro Popular y se implementan los Protocolos Nacionales de Tratamiento.
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico por aspirado de médula ósea, factores de riesgo (inmunofenotipo, IDNA, alteraciones citogenéticas, cuenta leucocitaria, masa mediastinal, infiltración al diagnóstico a SNC y testículo y respuesta al tratamiento); de laboratorio (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, deshidrogenasa láctica); aspirado de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos; estudios de imagen (radiografía de tórax y USG testicular), registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
6. Expedientes de pacientes que hayan recibido al menos el tratamiento de inducción completo y se haya evaluado su respuesta en el Instituto Nacional de Pediatría

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes que no cuenten con una evaluación de respuesta al tratamiento posterior a la quimioterapia de inducción como mínimo.
2. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.
3. Diagnóstico de Leucemia Aguda Mieloide, Leucemia Granulocítica Crónica

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor a 1cm.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplítea, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm.	Ausente/Presente
Esplenomegalia	Aumento de tamaño de bazo, más de 2 cm debajo del reborde costal	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de abdomen, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 2cm	Ausente/Presente
Enfermedad extramedular extensa	Presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias en uno ó más partes del cuerpo, cuenta leucocitaria alta	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física, de cuello, abdomen y por segmentos los gánglios linfáticos, así como en la radiografía de tórax la presencia de aumento de volumen en mediastino a expensas de masa mediastinal ó crecimientos ganglionales, biometría hemática con más de 50 000 cel/dl	Ausente / Presente
Masa mediastinal	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos observado por estudio de imagen	Cualitativa ordinal	Radiografía de tórax en la cual se observe presencia de aumento de tamaño de los ganglios mediastinales ó masa mediastinal	Ausente/ Presente
Hepatomegalia	Aumento de tamaño de hígado, mas de 2 cm debajo de reborde costal	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de abdomen, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor de 2 cm	Ausente/ Presente
Respuesta al tratamiento al día 14 y 28	Evaluación a través de la realización de aspirado de médula ósea	Cualitativa Ordinal	M1: Se reporta como presencia de menos de 5% de blastos en médula ósea M2: presencia de mas de 5 pero menos de 25% de blastos en médula ósea M3: presencia de más de 25% de blastos en médula ósea Fuente: Treatment of Acute Leukemias Ching- Hon Pui, MD 2010: 87-99	1. Remisión 2. Remisión parcial. 3. No remitido

Características de Laboratorio:

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Infiltración a SNC	Presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo, y/o afección de pares craneales ó síndrome hipotalámico	Cualitativa nominal	SNC 1: sin linfoblastos, no afección de pares craneales ni síndrome hipotalámico SNC 2: menos de 5 linfoblastos en LCR SNC 3: más de 5 linfoblastos en LCR y/o afección de pares craneales ó síndrome hipotalámico	Ausente / Presente
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	g/dl
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro, ¹ derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	1000/uL
Deshidrogenasa láctica	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	mg/dl
Cuenta de Leucocitos	Cantidad de leucocitos circulantes en el torrente sanguíneo mayor a lo normal	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de acuerdo a edad, reportando cuenta mayor de 50 000	Número de leucocitos
Respuesta a tratamiento con esteroide (respuesta a ventana)	Cantidad de blastos circulantes en el torrente sanguíneo mayor a lo normal	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con 1 mala respuesta: más de 1000 blastos totales 2 buena respuesta: menos de 1000 blastos totales	(1) Mala / (2) buena respuesta a ventana
Infiltración a testículos	Presencia de blastos en testículos, caracterizado por aumento de volumen y de consistencia y dolor	Cualitativa nominal dicotómica	Ultrasonografía: se realiza con ultrasonido doppler Biopsia: se realiza por aspiración con aguja fina Obtenido mediante citometría de flujo con toma de muestra de médula ósea, considerándose positivo cifra menor de 1.16	Ausente / Presente
Hipodiploidía	Contenido de DNA menor de 1.16. Obtenido de la relación de DNA de blasto/linfocito que se encuentran en fase celular G ₀ /G ₁	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenido mediante citometría de flujo con toma de muestra de médula ósea, considerándose positivo cifra menor de 1.16	Ausente / Presente
Citogenética	Estudio realizado para detectar las alteraciones estructurales y/o numéricas de los cromosomas de las células blásticas	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenido mediante Hibridación in situ, considerándose positiva por la presencia de alteraciones numéricas y/o estructurales	Ausente / Presente

Complicaciones:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de 38° centígrados	Cualitativa nominal dicotómica	Termómetro digital, marca termex. Medición axilar mayor de 38° centígrados.	Ausente / Presente
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos disminuidos.	Cualitativa ordinal	<p>Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL. Reportando una cuenta de:</p> <p>I 1500-2000 neutrófilos II 1000-1500 neutrófilos III 500-1000 neutrófilos IV <500 neutrófilos</p> <p>Fuente: Organización mundial de la salud.</p>	Grado I II III IV
Plaquetopenia	Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.	Cualitativa nominal dicotómica	<p>Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando cuanta de plaquetas <100 000</p> <p>Fuente: Organización mundial de la salud</p>	Ausente / Presente
Anemia	Recuento bajo de eritrocitos y un nivel de hemoglobina menor de lo normal.	Cualitativa nominal dicotómica	<p>Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando valor de hemoglobina <10g/dL</p> <p>Fuente: Organización mundial de la salud.</p>	Ausente / Presente
Pancreatitis	Aumento en las enzimas pancreáticas circulantes en el torrente sanguíneo, dos ó más valores normales para la edad	Cualitativa nominal dicotómica	Determinación de enzimas pancreáticas realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL, positivo; tres veces más del valor normal acorde a la edad.	Ausente / Presente
Neuropatía periférica	Afección de múltiples nervios periféricos, denominada axonal crónica, caracterizada por dolor, parestesias, hiperestesias y disminución de la fuerza	Cualitativa nominal dicotómica	Evaluada mediante potenciales somatosensoriales	Ausente / Presente
Diabetes esteroidea	Hiperglicemia secundaria a esteroides sistémicos, debido a la reducción de captación de glucosa por resistencia a la insulina hepática y periférica	Cualitativa nominal dicotómica	Evaluada mediante determinación de niveles de glucosa plasmática realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL, considerando positivo más de 150mg/dl	Ausente / Presente

Eventos de Muerte:

Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente/Ausente
---------------	--	--------------------------------	------------------

Independientes:

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica		Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa nominal politémica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Protocolo nacional para leucemias de riesgo habitual 2. Protocolo nacional para leucemias de alto riesgo 3. Protocolo para leucemias con recaída a SNC 4. Protocolo para leucemias con recaída a médula ósea. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Protocolo nacional de riesgo habitual 2. Protocolo nacional de alto riesgo 3. Interfan 99 4. BFM 90
CD 19	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras, ausente en células plasmáticas, células dendríticas foliculares.	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon.	Positivo/Negativo
CD 20	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras, ausente en células plasmáticas diferenciadas	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 22	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 79^a	Cluster de diferenciación, precursor de células B maduras	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
TdT	Cluster de diferenciación, enzima transferasa deoxinucleotidil transferasa, cataliza trifosfatos deoxinucleosidos	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 10	Cluster de diferenciación, glicoproteína, zinc metaloproteasa, antígeno común	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo

CD 19	CALLA Cluster de diferenciación, es una glicoproteína asociada a las señales de transcripción	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 4	Cluster de diferenciación, glicoproteína transmembrana, es receptor de moléculas de CMH clase II	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 5	Cluster de diferenciación, es un receptor de limpieza, rico en cisteína	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 7	Cluster de diferenciación, presente en las células T, NK	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
CD 8	Cluster de diferenciación, es un α homodímero ó $\alpha\beta$ heterodímero receptor del receptor de células T	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon	Positivo/Negativo
Inmunofenotipo células T	Presencia de antígenos de superficie pertenecientes a células de estirpe T (CD 3, CD4, CD 5, CD7, CD 8)	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de citometría de flujo	Positiva/Negativa
Inmunofenotipo células B	Presencia de antígenos de superficie pertenecientes a células de estirpe B (CD 10, CD 79 ^o , CD 34, CD 22, CD 19, Inmunoglobulinas citoplásmicas	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de citometría de flujo	Positiva/Negativa
Supervivencia libre de evento	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Supervivencia global	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2007 a julio del 2012.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico por aspirado de médula ósea, morfológico, por citogenética, inmunofenotipo, de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, cuenta leucocitaria, deshidrogenasa láctica); aspirado de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos; estudios de imagen (radiografía de tórax, ultrasonido abdominal y testicular) esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (aspirado de médula ósea y biometría hemática); complicaciones (fiebre, neutropenia, anemia, plaquetopenia, pancreatitis); recaída, tipo y sitios de recaída, eventos de muerte. (anexo 1).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Reporte de Aspirado de Médula Ósea
- Estudios de imagen

HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.

- **Asesor metodológico:** Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

CALCULO DE LA MUESTRA

Debido a la tasa de incidencia de la LAL la cual se reporta 20 casos por 1 millón de recién nacidos vivos al año, por lo cual se analizarán de forma consecutiva no probabilística a todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión en los registros del departamento de oncología del INP en el periodo de enero de 2007 a julio de 2012 debido a que inicia en el Instituto Nacional de Pediatría la implementación de Protocolos Nacionales de Tratamiento

ANALISIS ESTADISTICO:

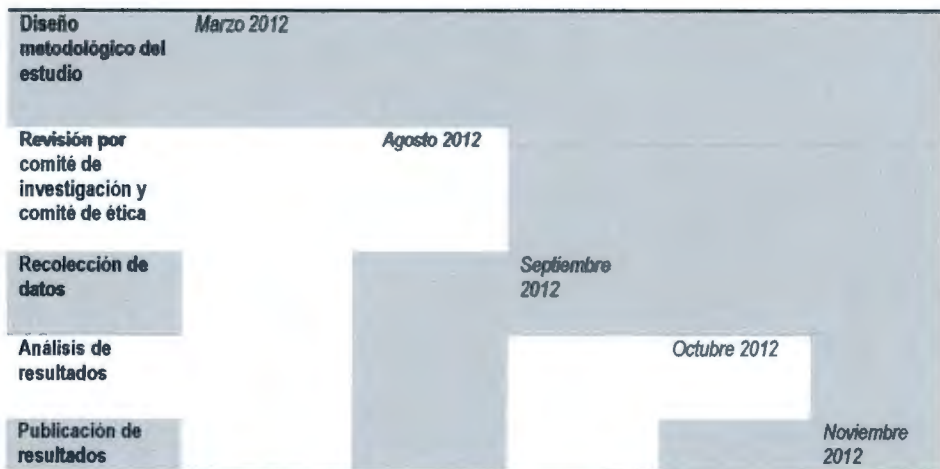
Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, peso, hemoglobina, plaquetas, DHL, temperatura, neutrófilos); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, adenomegalias, masa mediastinal, respuesta al tratamiento, neutropenia, anemia, plaquetopenia, pancreatitis, inmunofenotipo).

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (hemoglobina, neutrófilos y plaquetas), complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

ASPECTOS ETICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Medica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

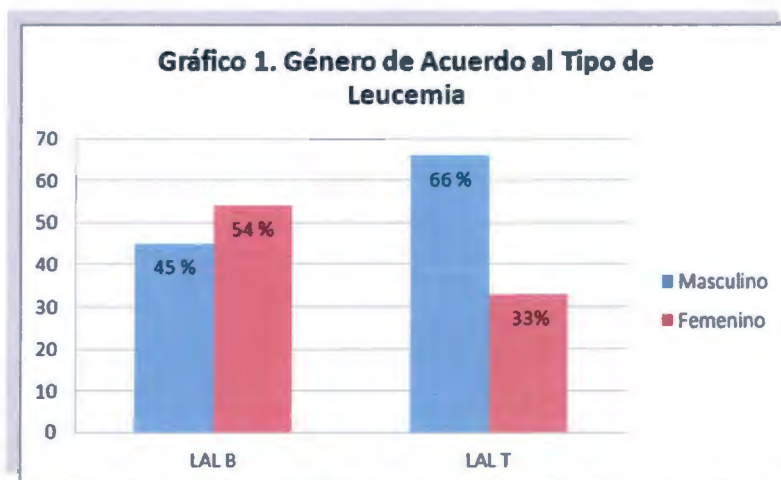
Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

Resultados

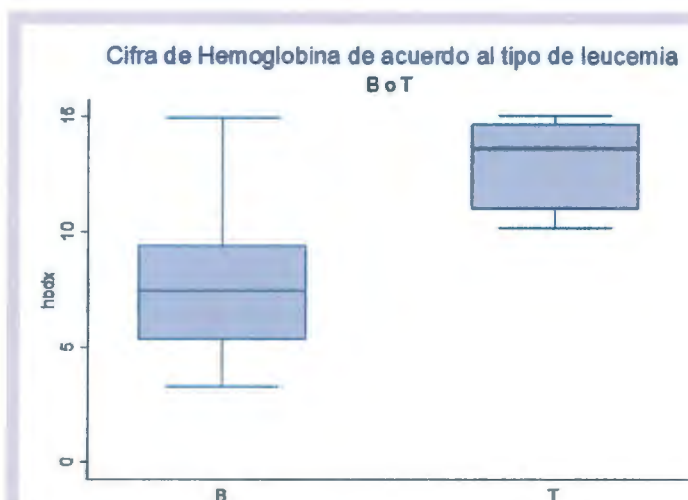
En el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de 2007 a 2012, se registraron 100 pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica. De los cuales el 94% tuvieron un diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica B (LAL B) y el 6% Leucemia Aguda Linfoblástica T (LAL T).

La media de edad al diagnóstico para los pacientes con LAL B fue de 7.2 años con una desviación estándar (DE) de 4.3 contra 7.3 (DE 4.5) de los pacientes en el grupo de LAL T. ($P=0.67$). Del total de pacientes 34 (32 con LAL B y 2 con LAL T) fueron mayores de 10 años y 3 menores de 1 año con LAL B. El 53% de los pacientes fueron de sexo femenino contra el 47% de sexo masculino, con una relación de M:H de 1:1.1, no existió diferencia significativa entre tipo de leucemia. Sin embargo en el grupo de LAL T el sexo masculino correspondió al 66% de los casos contra 33% de los pacientes con LAL B. (Gráfico 1)



En relación a las características clínicas al momento del diagnóstico se encontraron los siguientes resultados: La mediana de leucocitos del grupo LAL B fue de 51.4 (DE 96.8) contra el grupo de LAL T en el que fue de 74.6 (DE 152.3) $P=0.61$. En relación a la cifra de hemoglobina la mediana al diagnóstico fue de 7.64 g/dl (2.82) en el grupo de LAL B vs. 12.98 g/dl (2.04) en el grupo de LAL T. $P=0.03$ (Gráfico 2)

Gráfico 2. Gráfico de Cuadros y Bigotes para la Cifra de Hemoglobina al Diagnóstico



Estadístico de prueba = U de Mann Whitney

*p = 0.03

La Hipodiploidía con un índice de DNA menor de 1.16, se presentó en el 78% de los pacientes y una cuenta de leucocitos mayor de 50mil células /mm³ se presentó en el 18% de los casos. No hubo diferencia entre los grupos en relación a las siguientes características: Porcentaje de blastos en médula ósea al diagnóstico, índice de DNA, cifra de plaquetas y nivel de DHL. Se muestran estos resultados en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características de los pacientes al Diagnóstico

Variable	Leucemia B Media (DE) N = 94	Leucemia T Media (DE) N = 6	P
Edad (años)	7.2 (4.3)	7.3 (4.5)	0.67
(%) Blastos	83.38 (16.05)	56.33 (25.33)	0.26
CL al dx	51,447 (96,837)	74,616 (152,364)	0.67
Índice de DNA	1.00 (0.08)	1.00 (0.03)	0.61
Hb al dx (g/dl)	7.64 (2.82)	12.98 (2.04)	0.03*
Plaquetas al dx	79,276 (97,823)	177,333 (126,428)	0.20
DHL al dx	1,033 (1,886.2)	547 (-)	1.00

Estadístico de prueba = U de Mann Whitney

*p = 0.05

En los pacientes del grupo de LAL B, el 5.6% presentaron infiltración al diagnóstico al sistema nervioso central (SNC) y 2.8% a testículo. En el grupo de LAL T ningún paciente presentó infiltración a SNC o testículo al momento del diagnóstico. El 90% de los pacientes con LAL B presentaron hipodiploidia con un Índice de DNA menor a 1.16 y 5% presentaron hiperdiploidia. En 4 pacientes no se pudo obtener este dato. En el Cuadro 2 se presentan estos datos.

Cuadro 2. Sitio de Infiltración al diagnóstico y ploidia.

Variable	Leucemia B Frecuencia (%) N = 94	Leucemia T Frecuencia (%) N = 6	P
Afección al dx			
Sistema Nervioso Central	6 (0.06)	0 (-)	0.68
Testículo	3 (0.03)	0 (-)	0.83
Riesgo			
Hipodiploidia	85 (0.90)	4 (0.66)	0.13
Hiperdiploidia	5 (0.05)	0 (-)	-
Estadístico de prueba = Exacta de Fisher		* p = 0.05	

En los pacientes con LAL B, los marcadores que se expresaron con mayor frecuencia fueron: CD 10 (82%), CD 19 (74%), CD 20 (33%), HLA DR (69%), CD7 9a 74% y TdT 59%. Los pacientes con LAL T expresaron los siguientes marcadores: CD 5 (50%), CD 7 (50%), CD 34 (33%) y TdT (50%). En el cuadro 3 se muestran los marcadores citogenéticos que se presentaron de acuerdo al tipo de leucemia.

Cuadro 3. Marcadores Citogenéticos.

Variable	Leucemia B Frecuencia (%) N = 94	Leucemia T Frecuencia (%) N = 6	p
CD2	1 (0.01)	3 (0.5)	0.00*
CD3	1 (0.01)	6 (1.0)	0.00*
CD4	0 (-)	1 (0.16)	-
CD5	2 (0.02)	3 (0.50)	0.00*
CD7	2 (0.02)	3 (0.50)	0.00*
CD10	77 (0.82)	2 (0.33)	0.00*
CD19	70 (0.74)	0 (-)	-
CD20	31 (0.33)	0 (-)	-
CD22	8 (0.08)	0 (-)	-
CD24	0 (-)	0 (-)	-
CD34	29 (0.31)	2 (0.33)	0.67
HLADR	65 (0.69)	1 (0.16)	0.017*
CD79a	70 (0.74)	1 (0.16)	0.007*
TdT	56 (0.59)	3 (0.50)	0.47
Otros	12 (0.12)	0 (-)	-

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

* p = 0.05

Se encontraron las siguientes translocaciones: El 7% de los pacientes presentaron translocación 1;19, el 6% 12;21 y 2% 4;11. Ningún paciente presentó translocación 9;22 (Cuadro 4)

Cuadro 4. Translocaciones en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica

Variable	Leucemia B Frecuencia (%) N = 94	Leucemia T Frecuencia (%) N = 6	p
T (1:19)	7 (0.07)	0 (-)	-
T (9:22)	0 (-)	0 (-)	-
T (12:21)	6 (0.06)	0 (-)	-
T (4:11)	2 (0.02)	0 (-)	-
Otros	3 (0.03)	1 (0.16)	0.22

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

* p = 0.05

En relación a la presencia de infiltración extramedular, el 2% de los pacientes con LAL B presentaron como manifestación inicial una masa mediastinal, contra el 50% de los pacientes con LAL T (P=0.001), así mismo el 25% de los pacientes con LAL B presentaron adenomegalias en comparación con el 66% de los pacientes con LAL T (P=0.05). No existió diferencia en relación a la presentación de esplenomegalia y hepatomegalia (Cuadro 5)

Cuadro 5. Hallazgos Clínicos en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.

Variable	Leucemia B	Leucemia T	p
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
	N = 94	N = 6	
Hallazgos clínicos			
Masa mediastinal	2 (0.02)	3 (0.50)	0.001*
Esplenomegalia	43 (0.45)	2 (0.33)	0.44
Hepatomegalia	60 (0.63)	3 (0.50)	0.39
Adenomegalias	24 (0.25)	4 (0.66)	0.050*

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher * p = 0.05

De acuerdo con la evaluación inicial el 96% de los pacientes fueron clasificados con Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto riesgo y 2% respectivamente de Riesgo habitual y de muy alto riesgo. (Gráfico 3)



Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

*p = 0.000

En todos los casos el tratamiento se inició con ventana de esteroide ya sea con Prednisona con una dosis de 40mg/m² o dexametosona a 6mg/m², dependiendo de las condiciones que presentara el paciente. El 87% de los pacientes presentaron una buena respuesta a la ventana con esteroides, presentando menos de 1000 blastos /mm³ en la biometría hemática. (80 pacientes en el grupo de LAL B y 5 pacientes en el grupo de LAL T, no existió diferencia estadísticamente significativa). 92% de los pacientes iniciaron tratamiento en base al Protocolo Nacional para Leucemia de Alto riesgo, 6% inició con protocolo de tratamiento en base al esquema BFM 90 para células T y 2% con protocolo nacional de leucemia de muy Alto riesgo.

En la evaluación del día 14 de tratamiento el 93% de los pacientes tuvieron buena respuesta, con una médula ósea en M1. En el grupo de LAL T, todos los pacientes presentaron buena respuesta al día 14. En la evaluación del día 28 el 2% de los pacientes con LAL B no lograron tener una buena respuesta a la inducción.

Ningún paciente con LAL T presentó recaída de la enfermedad. De los pacientes con LAL B 12 pacientes (12.76 %) presentaron recaída aislada en el SNC, 6 pacientes (6.38%) presentaron recaída aislada en Médula ósea, 5 pacientes (5.31%) presentaron recaída combinada en Médula ósea y sistema nervioso central y 1 paciente (1.06%) a médula ósea y testículo. No se presentó ninguna recaída aislada en testículo.

Se presentaron 27 defunciones por las siguientes causas: 23 de los pacientes fallecieron por choque séptico sin germen aislado, 2 por neumonía, 1 con choque séptico con germen aislado y 1 por pancreatitis. Ningún paciente falleció por progresión de la enfermedad.

Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar los factores de riesgo en los pacientes con LAL B, este análisis no se realizó en los pacientes con LAL T debido al número de pacientes en este grupo.

Se analizaron los factores de riesgo para muerte siendo estadísticamente significativos los siguientes: Edad menor de 1 año y mayor de 10 años OR 4.13 (P=0.002), respuesta a la ventana OR=5.72 (P=0.004), respuesta al día 14 OR=8.87 (P=0.007), recaída OR= 4.72 (P=0.001). (Cuadro 6)

Cuadro 6. Regresión logística para Muerte en Leucemia B

Variables	Leucemia B OR (IC)	P
Edad		
- Edad <1 a >10 años	4.13 (1.63-10.43)	0.002
- Edad >1 a <10 años	0.24 (0.09-0.61)	0.002
Leucocitos		
- <50,000	0.76 (0.25-2.27)	0.62
- >50,000	1.31 (0.44-3.91)	0.62
Sexo		
- Hombre	0.51 (0.23-1.41)	0.22
- Mujer	1.96 (0.70-4.34)	0.22
LCR Positivo al Dx		
- Si	1.38 (0.23-8)	0.72
- No	0.72 (0.125-4.34)	0.72
Testículo Positivo al Dx		
- Si	1.36 (0.11-15.69)	0.80
- No	0.73 (0.06-9)	0.80
Hipodiploidia		
- Si	1.47 (0.29-7.45)	0.62
- No	0.68 (0.13-3.44)	0.62
Masa Mediastinal		
- Si	1.86 (0.29-11.86)	0.51
- No	0.53 (0.08-3.44)	0.51
Respuesta a la ventana		
- Buena	0.17 (0.05-0.599)	0.004
- Mala	5.72 (1.67-19.54)	0.004
Respuesta al día 14		
- Buena	0.11 (0.02-0.82)	0.007
- Mala	8.87 (1.59-49.2)	0.007
Respuesta al día 28		
- Buena	0.68 (0.05-8.3)	0.75
- Mala	1.47 (0.12-17.0)	0.75
Recaída		
- Si	4.72 (1.77-12.52)	0.001
- No	0.21 (0.08-0.58)	0.001

Estadístico de Prueba: Regresión Logística

*P=0.05

Se corrió un modelo de regresión logística múltiple de los factores que fueron estadísticamente significativos y se encontró que la edad menor de 1 año y mayor de 10 años y la recaída son los factores que influyen en mayor riesgo de muerte. (Cuadro 7)

Cuadro 7. Regresión Logística Múltiple para Muerte en Leucemia B

Variabes	Leucemia B	P
Edad		
- Edad <1 a >10 años	8.66 (2.44-30.66)	0.001
- Edad >1 a <10 años	0.11 (0.03-0.40)	0.001
Respuesta a la Ventana		
- Buena	0.26 (0.04-1.51)	0.134
- Mala	3.73(0.66-20.99)	0.134
Respuesta al día 14		
- Buena	0.17 (0.02-1.26)	0.083
- Mala	5.84 (0.79-42.9)	0.083
Recaída		
- Si	8.76 (2.43-31.57)	0.001
- No	0.11 (0.03-0.41)	0.001

Estadístico de Prueba: Regresión Logística Múltiple

*P=0.05

Se realizó una evaluación de los factores de riesgo para recaída, se observó que el sexo masculino tiene un OR= 3.18 (P=0.01), el resto de los factores estudiados no tuvieron una significancia estadística en relación al riesgo de recaída.

Cuadro 8. Regresión logística para Recaida en Leucemia B

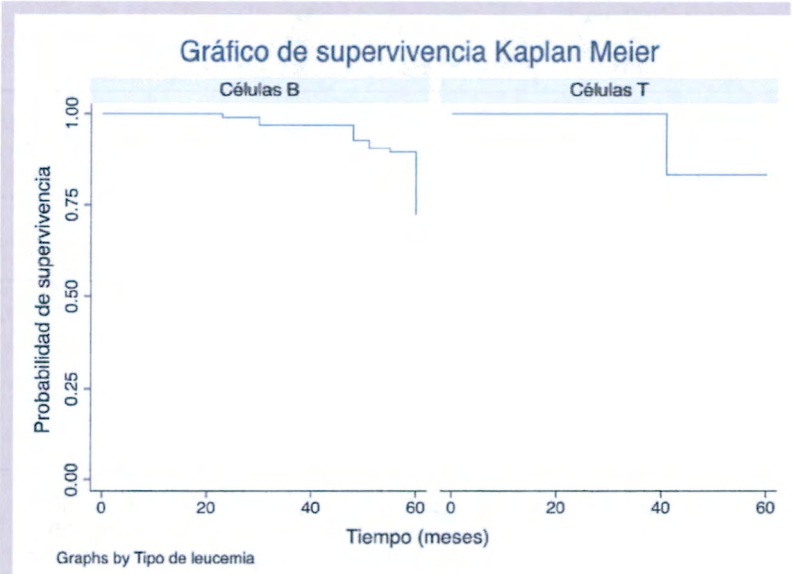
Variables	Leucemia B	P
Edad		
- Edad <1 a >10 años	0.65 (0.24-1.75)	0.39
- Edad >1 a <10 años	1.53 (0.57-4.16)	0.39
Leucocitos		
- <50,000	0.66 (0.22-8.31)	0.47
- >50,000	1.50 (0.50-4.50)	0.47
Sexo		
- Hombre	3.18 (1.22-1.41)	0.01
- Mujer	0.31 (0.70- 0.81)	0.01
LCR Positivo al Dx		
- Si	1.1 (0.19-7)	0.52
- No	0.90 (0.14-5.26)	0.52
Testículo Positivo al Dx		
- Si	1.52 (0.13-17.52)	0.74
- No	0.65 (0.05-7.69)	0.74
Hipodiploidia		
- Si	3.13 (0.37-26.12)	0.22
- No	0.68 (0.13-3.44)	0.22
Masa Mediastinal		
- Si	0.73 (0.07-6.94)	0.78
- No	1.36 (0.14-12.5)	0.78
Respuesta a la ventana		
- Buena	0.47 (0.14-1.63)	0.24
- Mala	2.09 (0.61-7.11)	0.24
Respuesta al día 14		
- Buena	0.42 (0.06-2.08)	0.29
- Mala	2.35 (0.46-11.33)	0.29
Respuesta al día 28		
- Buena	0.99 (0.06-11)	0.75
- Mala	1.01 (0.09-11.0)	0.75

Estadístico de Prueba: Regresión Logística

*P=0.05

Se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier y se observó que la supervivencia global a 5 años para los pacientes con LAL B fue de 74% y para pacientes con LAL T de 80%.

Gráfico 4. Gráfico de Supervivencia Global para pacientes con Leucemia Aguda



Discusión

La Leucemia Aguda Linfoblástica, es el cáncer que se presenta con mayor frecuencia en pacientes menores de 18 años. En México se reporta que representa más del 50% de los casos de cáncer en pediatría. Con una incidencia de 75.3 casos por millón de habitantes. De 2007 a 2010 en el Seguro Popular se registraron 3748 casos nuevos de Leucemia Aguda Linfoblástica.²⁴

En la literatura internacional se han descrito los factores de riesgo para recaída y muerte en este tipo de pacientes; siendo los más conocidos la edad menor de 1 año o mayor de 10 años, la cuenta de leucocitos al diagnóstico, la presencia de hipodiploidia, el tipo celular, la presencia de algunas translocaciones y la respuesta al tratamiento entre otros. Recientemente se ha reportado que los pacientes hispanos con LAL tienen un pronóstico menos favorable en relación a otras poblaciones, actualmente se está evaluando si existen factores genéticos que pudieran contribuir con esto^{19 32}

En el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2007 a 2012 se registraron 100 casos nuevos de Leucemia Aguda Linfoblástica, siendo el 96% de los casos leucemia de Alto Riesgo. Uno de los factores de riesgo al diagnóstico que se presentaron con mayor frecuencia fue la hipodiploidia la cual se presentó en el 78% de los casos a diferencia del 25% de los casos que reporta la literatura. Sin embargo al realizar la regresión logística este factor no influyó negativamente en la presencia de recaída o muerte de nuestros pacientes.²¹ Solo el 18% de los pacientes de nuestra cohorte presentó una cuenta leucocitaria mayor a 50 mil células/mm³ al momento del diagnóstico.

Al realizar el modelo logístico se pudo observar que solo la edad menor de 1 año y mayor de 10 años, así como la respuesta obtenida a la ventana y al día 14 de la inducción a la remisión, fueron factores que influyeron en la supervivencia global de nuestros pacientes. Esto similar a lo reporta recientemente en relación a la respuesta al tratamiento. Un factor importante que aún no es posible evaluar en nuestra institución es la enfermedad mínima residual, cual ayudaría a establecer de manera más precisa el riesgo e individualizar el tratamiento de nuestros pacientes. (*) Así mismo la presencia de translocaciones fue baja en nuestra población, no se presentó ningún caso con translocación 9;22. La translocación 1;19 fue la que se reportó con mayor frecuencia, sin embargo no tuvo un impacto negativo en el pronóstico.

En el modelo de regresión logística para recaída de la enfermedad, solo el sexo masculino tuvo un OR =3.18 (P=0.01), el resto de los factores estudiados no representaron riesgo para recaída. Sin embargo si presentó una mayor frecuencia de

recaída aislada al SNC (12.7%) en comparación con la estadística internacional que reporta 5%. El 6.3% de los pacientes presentaron recaída en médula ósea.

A pesar de esta mayor frecuencia de recaída, la supervivencia global que alcanzaron los pacientes fue similar a la reportada en otras series, a pesar de que la mayor parte de nuestra población se presentó con factores de Alto y muy Alto riesgo. Con estos datos se puede considerar que el tratamiento a base del Protocolo Nacional para Leucemia Aguda Linfoblástica es efectivo en la población mexicana. Aún se debe considerar que algo fundamental para los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica es el mejorar el tratamiento de sostén que reciben, ya que la mortalidad en la mayoría de los casos fue relacionada a procesos infecciosos, durante las fases iniciales del tratamiento y no a progresión de la enfermedad.

ANEXO I. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

1

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Nombre: _____ Registro: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ dd/mm/aa Edad al diagnóstico en meses: _____

CARACTERISTICAS DE LA LEUCEMIA

Fecha de diagnóstico de Leucemia _____ dd/mm/aa

Tipo de Leucemia B T

Porcentaje de blastos en MO al diagnóstico _____ %

LCR al Diagnóstico Positivo Negativo

Enfermedad testicular al diagnóstico CNS 1 CNS 2 CNS 3
Positivo Negativo

USG Biopsia

FACTORES DE RIESGO

Cueta leucocitaria al diagnóstico _____

Hipodiploidía Si No

Hiperdiploidía Si No

Indice de DNA _____

Inmunofenotipo CD 2 CD 3 CD 4

CD 5 CD 7 CD 10

CD 19 CD 20 CD 22

CD 24 CD 79a TdT

Citogenética t(1:19) t(9:22) t(4:11)

t(12:21)

Otras _____

ANEXO I. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Nombre: _____ Registro: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ dd/mm/aa Edad al diagnóstico en meses: _____

Enfermedad extramedular:

Masa mediastinal	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Esplenomegalia	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Hepatomegalia	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Adenomegalias	Sí	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>

Características de laboratorio:

Hemoglobina al diagnóstico _____ gr/dl

Plaquetas al diagnóstico _____

DHL al diagnóstico _____

Tratamiento de primera línea

Protocolo Nacional de riesgo habitual	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Protocolo Nacional de alto riesgo			<input type="checkbox"/>
BFM 90 células T		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POG 96		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INTERFAN 99		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clofarabina			<input type="checkbox"/>

Respuesta a tratamiento Ventana: Día 14: Día 28:

Complicaciones

Infecciosas

Número de eventos

Neutropenia y fiebre, sin foco	_____
Neutropenia y mucositis	_____
Neutropenia y Neumonía	_____
Neutropenia y gastroenteritis	_____

ANEXO I. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Nombre: _____ Registro: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ dd/mm/aa Edad al diagnóstico en meses: _____

Neutropenia y Otitis _____

Sepsis sin foco _____

Sepsis con germen aislado _____

Colitis Neutropénica _____

Otros _____

Gastrointestinales

Pancreatitis _____

Otros _____

Endocrínicos

Diabetes esteroidea _____

Otros _____

Neurológicos

Neuropatía periférica _____

Hematológicos

Anemia _____

Neutropenia _____

Trombocitopenia _____

Recidas

SNC

Fecha de recaída

Si

No

dd/mm/aa

Médula ósea

Fecha de recaída

Si

No

dd/mm/aa

Testículo

Fecha de recaída

Si

No

dd/mm/aa

Fecha de última consulta

dd/mm/aa

Fecha de Muerte

dd/mm/aa

Causa de muerte

ANEXO II

PROTOCOLO NACIONAL PARA LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS DE BAJO RIESGO

INDUCCION A LA REMISION

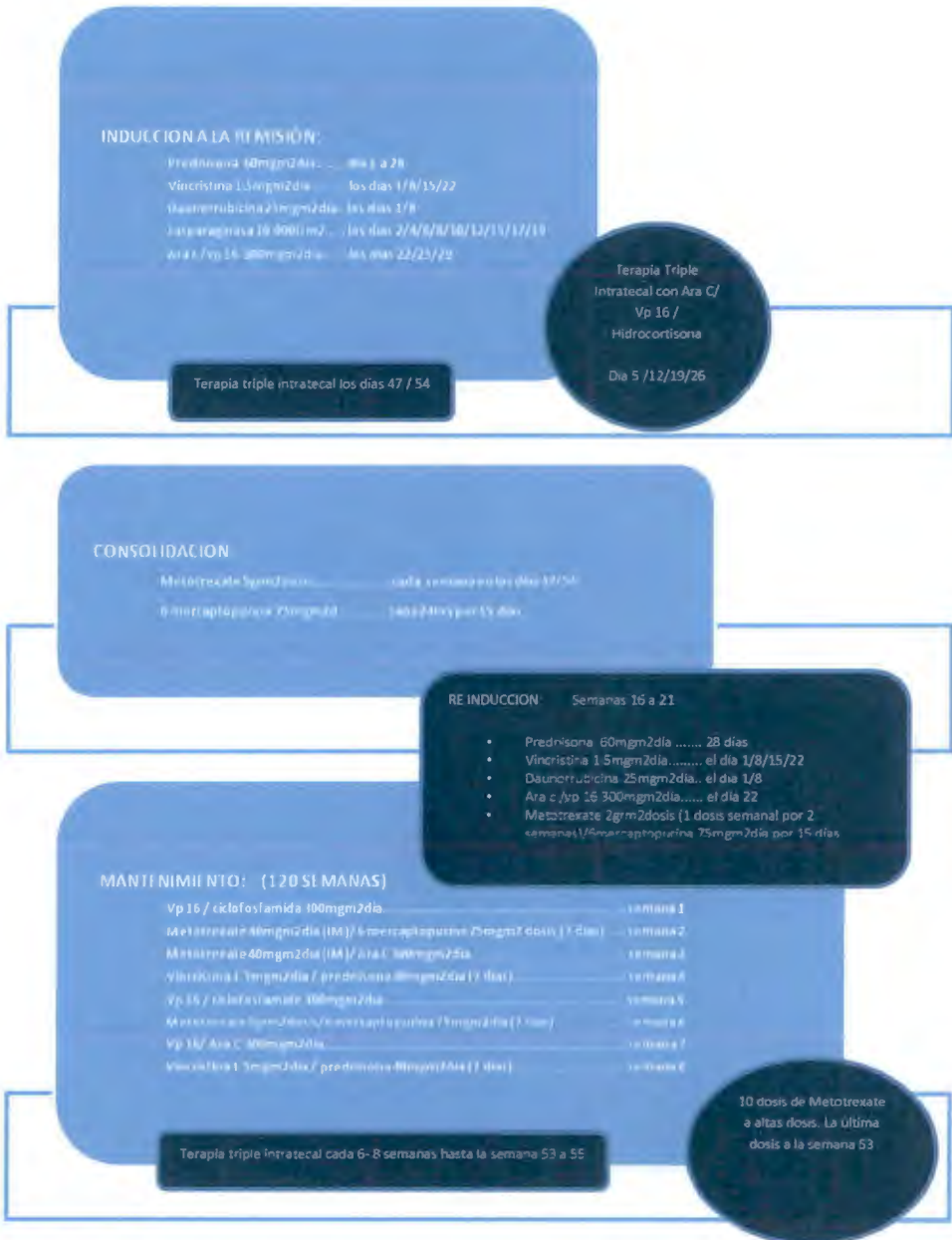
- Día 0 a 28: Prednisona 60mgm2día
- Días 0/7/14/21/28: Vincristina 2mgm2do (max 2mg)
- Días 0 y 14: Daunorrubicina 30mgm2día
- Días 5/8/12/15/19/22: L asparaginasa 10 000Um2do (IM)
- Días 0/14/28: Terapia Triple Intratecal

CONSOLIDACION Y MANTENIMIENTO

- Día 35: Vincristina 2mgm2
- Día 36: Metotrexate 2grm2dosis
- Día 36: Triple Terapia Intratecal
- Día 44: Ciclofosfamida 1grm2día
- Días 44/46/48/52/53/54/55: Ara C 80mgm2día
- Días 45 a 59: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Día 51: Vincristina 2mgm2día
- Día 67: Vincristina 2mgm2día
- Día 68: Metotrexate 2grm2dosis
- Día 68: Triple Terapia Intratecal
- Día 76: Ciclofosfamida 1grm2día
- Día 77a 80/ 84 a 87: Ara C 80mgm2día
- Días 77 a 90: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Día 83: Vincristina 2mgm2día
- Día 93: Vincristina 2mgm2día
- Día 94: Metotrexate 2grm2dosis
- Día 94: Triple Terapia Intratecal
- Día 102: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Días 102 - 106: Ara C 100 a 120mgm2día
- Día 106: Doxorubicina 30mgm2día
- Días 120 - 176: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- 8 semanas: Metotrexate 20mgm2semanal (c/12h) (solo 2 días a la semana)
- Días 177/184/191/198: Vincristina 2mgm2día
- Días 177/191: Daunorrubicina 30mgm2día
- Días 177 a 198: Prednisona 60mgm2día
- Días 182/185/189/192/196/199: L asparaginasa 10 000 Um2dosis
- Día 207: Ciclofosfamida 1grm2día
- Días 208 a 211/ 215 a 218: Ara C 80mgm2día
- Días 208 a 222: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Día 214: Vincristina 2mgm2día
- Día 236: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Días 236 a 240: Ara C 100 a 120mgm2día
- Día 240: Doxorubicina 30mgm2día
- Días 236 a 240: Prednisona 60mgm2día
- Días 247 a 331: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- 12 semanas: Metotrexate 20mgm2semana (solo 2 días) c/12hrs
- Días 332/339/346/355: Vincristina 2mgm2día
- Días 332 a 355: Prednisona 60mgm2día
- Días 337/340/344/347/353/356: L asparaginasa 10 000Um2dosis
- Después Triple Terapia Intratecal por 6 dosis (c/2 meses) después cada 3 meses hasta el día 900

ANEXO III

PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE ALTO RIESGO



ANEXO IV

PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE MUY ALTO RIESGO (INTERFAN 99)

INDUCCION

- Prednisona 60mgm2 día del día 0 al 7 (7 días)
- Dexametasona 6mgm2 día del día 8 al 28 (21 días)
- Vincristina 1.5mgm2 día los días 8/15/22/29
- Daunorrubicina 30mgm2 día los días 8/9
- Ara C 75mgm2 día del día 8 al 21 (14 días)
- L asparaginasa 10 000Um2 dosis los días 15/18/22/25/29/33/36/40
- Terapia triple intratecal los días 1/8/22/29

FASE MARAM

- 6 mercaptopurina 25mgm2 día del día 1 a 14 (14 días)
- Metotrexate 5grm2 dosis los días 1/8
- Triple terapia intratecal los días 2/9
- Ara C 3grm2 dosis c/12hrs los días 15/16/22/23 (4 días)
- L asparaginasa 10 000Um2 día los días 16/23

FASE OCTADD

- Dexametasona 6mgm2 día los días 1 a 14 (14 días)
- 6 mercaptopurina 25mgm2 día los días 1 a 28 (28 días)
- Vincristina 1.5mgm2 día los días 1/8/15/22
- Daunorrubicina 30mgm2 día los días 1/8/15/22
- Ara C 75mgm2 dosis los días 2 a 5, 9 a 12, 16 a 19 y 23 a 26
- Terapia triple intratecal los días 1/15
- 6 mercaptopurina 25mgm2 día los días 36 a 49 (14 días)
- Ara C 75mgm2 día los días 37 a 40 y 45 a 48
- Ciclofosfamida 500mgm2 día los días 36 y 49

FASE VIMARAM

- Vincristina 1.5mgm2 día los días 1/8/15/22
- 6 mercaptopurina 25mgm2 día los días 1 a 14 (14 días)
- Metotrexate 5grm2 día los días 1/8
- Terapia triple intratecal los días 2/9
- Ara C 3grm2 dosis c/12hrs los días 15/16/22/23
- L asparaginasa 10 000Um2 dosis los días 16/23

FASE DE MANTENIMIENTO 1

3 ciclos de 14 semanas

- 6 mercaptopurina 50mgm2 día por 14 semanas (continuo)
- Metotrexate 20mgm2 dosis, una vez a la semana por 14 semanas (continuo)
- Dexametasona 6mgm2 día los días 1 a 14 (14 días)
- Vincristina 1.5mgm2 día día 1 de la semana 1 y 2
- Terapia triple intratecal día 1 de la primera y segunda semana de cada ciclo
- Vp 16 120mgm2 día primer día de semana 8 y 9
- Ara C 1grm2 día el día 1 de semanas 8 y 9

FASE DE MANTENIMIENTO 2

- 6 mercaptopurina 50mgm2 día hasta completar 104 semanas totales de tratamiento
- Metotrexate 20mgm2 dosis semanal hasta completar 104 semanas totales de tratamiento

ANEXO V

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA CON RECAIDA AISLADA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (POG 96)



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA CON RECAIDA A MEDULA OSEA (BFM 90)



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLASTICA CON RECAIDA COMBINADA (CLOFARABINA)

CLOFARABINA

- 3 ciclos (cada 21 días) por 5 días cada ciclo
- 40mgm²dosis en infusión de 2 a 3hr
- Premedicada con prednisona a 0.5mgm²día por 3 días

ETOPOSIDO

- 100mgm²día
- Infusión de 2hr

CICLOFOSFAMIDA

- 440mgm²día
- Infusión de 1hr
- Al finalizar el esquema. Estimulador de colonias de granulocitos a 5mcgkgdía hasta contar con más de 500 Luecocitos totales

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Judith F. Margolin, C. Philip Steuber, David G. Poplack. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Pag 538- 580.
2. Jeanne Marie Guise, Donald Austin and Cynthia D. Morris. Review of Case Control Studies Related to Breastfeeding and Reduced Risk of Childhood Leukemia; Pediatrics 2005; 116: 724-731.
3. Jeffrey E, Rubnitz, Ching Hon Pui. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia; The Oncologist 1997; 2: 374-380
4. Fred G. Behm and Dario Campana. Immunophenotyping: Childhood Leukemias. Ching Hon Pui. Pag 111-140
5. SC Howard, D Campana, et all. Development of a regional flow cytometry center for diagnosis of childhood leukemia in Central America: Leukemia 2005; 19: 223-225.
6. Soheil Meshinchi, Robert J. Arceci. Prognostic Factors and Risk Based Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: The Oncologist 2007; 12: 341-355.
7. LB Silverman, KE Stevenson, et all. Long term results of Dana Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: Leukemia 2010; 24: 320- 334.
8. PS Gaynon, AL Angiolillo, et all. Long term result of the children´s cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Leukemia 2010; 24: 285-297.
9. DC Liang, CP Yang, et all. Long term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia: Leukemia 2010; 24: 397- 405.
10. B. H. Davis, J. T. Holden et all. 2006 Bethesda International Consensus Recommendationson the Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis of Hematolymphoid Neoplasia: Medical Indications: Cytometry Part B 2007; 72B: S5-S13.
11. S Gujral, Y Badrinath et all. Immunophenotypic Profile of Acute Leukemia: Critical Analysis and Insights Gained at a Tertiary Care in India: Cytometry Part B 2009; 76b: 199-205.
12. William G Finn, Kevin M. Carter et all. Analysis of Clinical Flow Cytometric Immunophenotyping Data by Clustering on Statistical Manifolds: Treating Flow Cytometry Data as High Dimentional Objects: Cytometry Part B 2009; 76B: 1-7.
13. Brent I, Maria Arroz, et all. 2006 Betherda International Consensus Reccommendations on the Immunophenotypic Analysis of Hematolymphoid

- Noeplasia by Flow Cytometry: Optimal Reagents and Reporting for the Flow Cytometric Diagnosis of Hematopoietic Neoplasia: Cytometry Part B 2007; 72B: s14- s22.
14. S Matarraz, A López et al. The immunophenotype of different immature, myeloid and B cell lineage committed CD34 hematopoietic cells allows discrimination between normal/reactive and myelodysplastic syndrome precursors: *Leukemia* 2008; 22: 1175-1183.
 15. K Nguyen, M Devidas et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a children's Oncology Group study: *Leukemia* 2008; 22: 2142-2150.
 16. Bruce Greig, Teri Oldaker et al. 2006 Bethesda International Consensus Recommendations on the Immunophenotypic Analysis of Hematolymphoid Neoplasia by Flow Cytometry: Recommendations for Training and Education to Perform Clinical Flow Cytometry: *Cytometry Part B* 2007; 72B: S23- S33.
 17. Alberto Orfao, Francisco Ortuño et al. Immunophenotyping of Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndromes: *Cytometry Part A*. 2001;58A: 62-71.
 18. R Ratei, L Karawajew et al. Discriminant function analysis as decision support system for the diagnosis of acute leukemia with a minimal four color screening panel and multiparameter flow cytometry immunophenotyping: *Leukemia* 2007; 21: 1204-1211.
 19. K Nguyen, M Devidas et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study: *Leukemia* 2008; 22: 2142-2150.
 20. Francesco Ceppi, Angela Brown et al. Cytogenetic Characterization of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Nicaragua: *Pediatric Blood Cancer* 2009; 53: 1238-1241.
 21. Saskia Mostert, Mei N. Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia: *Pediatrics* 2006; 118: 1600-1606.
 22. TM Owaidah, A Al Beihany, MA Iqbal, et al. Cytogenetics, molecular and ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system. *Leukemia* (2006) 20, 620–626
 23. Jeffrey E. Rubnitz, Mihaela Onciu, et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *BLOOD*, (2009) 113, (21): 5083-5089
 24. EG Weir, M Ali Ansari-Lari, et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia* (2007) 21, 2264–2270

25. W van den Ancker, M Terwijn et al. Acute leukemias of ambiguous lineage: diagnostic consequences of the WHO2008 classification. *Leukemia* (2010) 24, 1392–1396
26. Elias Pérez, Luis A Santoscoy. Inmunofenotipo leucémico. *Revista Mexicana de Patología Clínica* (2006)53, (1): 69-70
27. James W. Vardiman, Juergen Thiele et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia: rationale and important changes. *BLOOD* (2009) 114, (5) : 937 – 951
28. K Akahane, T Inukai et al. Specific induction of CD 33 expression by E2A-HLF: the first evidence for aberrant myeloid antigen expression in ALL by fusion transcription factor. *Leukemia* (2010) 24: 865-869.
29. Correlation of CD 33with poorer prognosis in childhood ALL implicates a potential of anti CD 33 frontline therapy. *Leukemia* (2005) 19, 1092-1094.
30. Kirk R. Schultz, D. Jeanette Pullen, Harland N. Sather 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*, 1 (february) 2007.vol 109, (3), 926- 935
31. Malcolm Smith, Diane Arthur, Bruce Camitta, et al. Uniform Approach to Risk Classification and Treatment Assignment for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, vol 14, (1 (January), 1996: 18- 24
32. Ryan M. Swinney. Joke Beuten. Polymorphisms in CYP1A1 and Ethnic-Specific Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1537-1542
33. Ching-Hon Pui, MD. Treatment of Acute Leukemias New Directions for Clinical Research; 2010: 3-127