



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA**

**“EVALUACION DE LOS FACTORES DE RIESGO
INTERMEDIO EN NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA DEL HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. TANIA CLARISA LARIOS FARAK

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“EVALUACION DE LOS FACTORES DE RIESGO INTERMEDIO EN
NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. TANIA CLARISA LARIOS FARAK

DR. LUIS A. GONZALEZ RAMOS

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION H.I.E.S.

DR. VICTOR M. CERVANTES VELAZQUEZ

DIRECTOR GENERAL DEL H.I.E.S

DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO
ASESOR y JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA HIES

DR. HOMERO RENDON GARCIA
ASESOR Y MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO

AGOSTO 2010

Agradecimientos

A tí: DIOS gracias especiales por sentirte siempre cerca de mí y por darme fuerza cuando más lo necesito.

A ustedes, mi familia incondicional por darme ese apoyo y confianza para seguir luchando.

A tí, mi compañía verdadera que haces de este lugar, tiempo y espacio algo mágico para vivir.

A ustedes, mis grandes y sabios maestros que me enseñan la forma de crecer profesional y personalmente. Gracias por el tiempo y esfuerzo dedicados.

Y Por su puesto a ustedes mis angelitos y modelos de vida, que me enseñaron a apreciar la vida y no caer ante las adversidades pero sobretodo mil gracias por depositar su confianza en mí...

Mil gracias...

ÍNDICE Y TABLA DE CONTENIDO

I. I	ntroducción	6
II.	Planteamiento del problema	9
III. M	arco teórico	10
IV.	Objetivos	48
	- general	48
	- específico	48
V.	Pregunta de investigación	49
VI.	Hipótesis	49
VII.	justificación	49
VIII. M	etodología	51
IX.	Resultados	54
X.	Discusión	62
XI.	Conclusiones	69
XII. B	ibliografía	71

RESUMEN

Introducción:

La Leucemia aguda es el cáncer hematológico, más frecuente en la población pediátrica. Es el 40% aproximadamente de todos los cánceres en pediatría. Numerosos factores pronósticos se han identificado desde mucho tiempo atrás que hacen que mundialmente cada paciente quede catalogado en una categoría de riesgo y en base a esto individualizar su protocolo de tratamiento. Existe otro grupo de pacientes a quienes se les ha modificado su protocolo de manejo en base a sus características, estableciéndose un riesgo intermedio, siendo este grupo aún no analizado estadísticamente en nuestro hospital sin conocer exactamente su supervivencia por esto que el presente trabajo intenta conocer si el resultado del tratamiento en niños con LLA de bajo riesgo se ve influenciado por la falla de considerar la clasificación de riesgo intermedio en el servicio de oncología del HIES del 2005 – 2010.

Objetivo general:

Conocer y analizar la respuesta al tratamiento de niños con LLA de bajo riesgo, reclasificados en riesgo intermedio en el servicio de oncología del HIES del 2004 – 2010

Resultados:

El análisis de Kaplan Meier mostro una supervivencia de 83% para nuestros pacientes de riesgo intermedio, en el HIES. El índice de BFM de recaída se mostro positivo mayor de 0.8 en el 72% de nuestros pacientes. El índice de DNA mostro ser muy significativo en este estudio como factor importante para la respuesta al tratamiento aun sin haber sido posible realizarlo en todos los pacientes. menor de 1.16 $P= 0.0017$, un índice de DNA mayor a 1.16 $P = 0.0234$, estado actual de vida en el paciente $P= 0.0030$.

Conclusiones:

El presente trabajo permite llegar a la conclusión que las características clínicas de los pacientes reclasificados como riesgo intermedio no son tan significativas comparada con los pacientes de bajo en cuanto a la respuesta del tratamiento de los pacientes tratados en el hospital infantil del estado de sonora. Sin embargo las características inmunológicas, como son el índice de DNA si guardan una relación importante igualmente como la estimada en la literatura, para la respuesta del tratamiento.

I.1 INTRODUCCIÓN

La Leucemia aguda es el cáncer hematológico caracterizado por la producción exagerada de la médula ósea de células en forma inmadura conocidas como blastos que posteriormente se encargan de invadir el torrente circulatorio, el sistema linfático y otros órganos tales como testículo, cerebro y columna vertebral. ⁽¹⁾

Se consideran el padecimiento oncológico más frecuente en la población pediátrica. Es el 40% aproximadamente de todos los cánceres en pediatría, y de este porcentaje un 75 – 80% corresponde a la forma linfoblástica aguda, el 15% - 20% restante a las mieloides agudas. Existe un pequeño porcentaje menos del 5% de leucemias crónicas. ⁽²⁾

Aproximadamente 3250 nuevos casos de leucemia son diagnosticados anualmente en USA y 2500 nuevos casos por año de LLA (80%) ⁽³⁾. En la ciudad de México de 1982 a 1991, se observó un aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas, en 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. Entre 1993 y 1994, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón, entre 1996 y 1998, de 60.3. Datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000 muestran una tasa de 63.7, una de las más altas reportadas en el mundo. ⁽⁴⁾

En la república mexicana en el año 2007, se registraron 514 420 defunciones de los cuales el cáncer ocupó el tercer lugar con 68 815 casos (13.4%). En el 2005 de

un total 495 240 muertes, 91 de estas se debieron a cáncer en menores 1 año quedando dentro de las 14 principales causas de muerte de este grupo demográfico. En la población de 1 a 4 años de edad, los tumores malignos son la cuarta causa de muerte (7.7% del total) la leucemia representó 52 de cada 100 defunciones. En el grupo de 5 a 14 años, los tumores malignos representan la segunda causa de mortalidad con 15.8% de los decesos; la leucemia provoca poco más de la mitad (55.8%) de los fallecimientos ocurridos por cáncer en el grupo. Entre la población de 15 a 24 años, los tumores malignos ocupan el tercer lugar como causa de muerte (8.4% de los fallecimientos), la leucemia ocasiona 37.3% de los decesos por cáncer. En los varones, significan la cuarta causa de fallecimientos con 6.8% de muertes, y en las mujeres la segunda con 12.1 por ciento. ⁽⁵⁾

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) la frecuencia de las leucemias es de 42% igual que la reportada en la literatura e igualmente encabeza la lista de frecuencia. ⁽⁶⁾

Numerosos factores pronósticos se han identificado desde mucho tiempo atrás que hacen que mundialmente cada paciente quede catalogado en una categoría de riesgo y en base a esto individualizar su protocolo de tratamiento. El objetivo de separar los pacientes según el riesgo es mejorar la supervivencia y la sobrevida libre de enfermedad intensificando el tratamiento para los pacientes de alto riesgo, de recaída o ya sea continuando con regímenes de quimioterapia no tan intensificadas para los pacientes de riesgo estándar y así evitar efectos tóxicos a largo plazo, y por otra parte poder comparar nuestros resultados con estudios

internacionales. En el HIES los pacientes que con mayor frecuencia se diagnostican son los de alto riesgo (54%) la sobrevida global es de 78% para los pacientes de bajo riesgo y 55% para los de alto riesgo⁽⁷⁾. Pero existe otro grupo de pacientes a quienes se les ha modificado su protocolo de manejo en base a sus características, estableciéndose un riesgo intermedio, siendo este grupo aun no analizado estadísticamente en nuestro hospital sin conocer exactamente su sobrevida es por esto que el presente trabajo intenta conocer si el resultado del tratamiento en niños con LLA de bajo riesgo se ve influenciado por la falla de considerar la clasificación de riesgo intermedio en el servicio de oncología del HIES del 2005 – 2010.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer infantil más frecuente diagnosticado, con el paso del tiempo la tasa de supervivencia ha ido incrementando hasta alcanzar tasas de curación de 75 – 80 % pero hay cifras descritas en la literatura de curación hasta un 98%.⁽⁸⁾

En el HIES los protocolos de tratamiento se basan en tres grandes grupos de pacientes de bajo riesgo o estándar y los de alto riesgo y muy alto riesgo. No bien consensado en la literatura existe un grupo de riesgo intermedio basado en las siguientes características clínicas de recaída (conteo inicial de leucocitos mayor de 20.000 mm³, índice de recaída de acuerdo al grupo BFM ($FR = 0.2 \times \log(\text{número de blastos en sangre /ul} + 1) + 0.06 \times \text{tamaño del hígado} + 0.04 \times \text{tamaño del bazo (tamaño en centímetros del órgano bajo el borde costal), índice de DNA, alteraciones estructurales cromosómicas, Enfermedad mínima residual (EMR) en las primeras seis semanas, edad, respuesta inicial al día 7 de esteroide y respuesta de la médula ósea al día 14).$

En nuestra unidad de oncología inicialmente, estos pacientes se clasifican con criterio de bajo riesgo pero finalmente pertenecen por las características antes mencionadas a un riesgo intermedio de recaída. En las estadísticas de nuestros registros estos pacientes aún no han sido analizados, no tienen una tasa de supervivencia ni una tasa libre de enfermedad documentada. El análisis de estos casos es importante para aumentar nuestra tasa de supervivencia, definir con claridad si este riesgo intermedio deberá ser considerado desde el inicio del tratamiento.

III. MARCO TEORICO

1. DEFINICIÓN

La leucemia es considerada el cáncer más común de la oncología pediátrica, es una enfermedad heterogénea, en la cual varias alteraciones genéticas, resultan en el desarrollo de de múltiples subtipos biológicos.⁽⁸⁾

Se caracteriza por la proliferación desordenada y clonal de células progenitoras de la serie linfoide, y transmitida a toda su progenie, siendo estas de tipo inmaduro conocidos como linfoblastos, que finalmente invaden la médula ósea, e incluso sitios distantes a esta.

2. EPIDEMIOLOGIA

Es el 41% de todos los cánceres infantiles, 75% de las leucemias son de tipo linfoblásticas. En Estados Unidos de Norteamérica 4900 nuevos casos al año y 5000 se han reportado en Europa. Tiene una incidencia de 3-4 casos x 100.000 niños blancos ó 29.2 x 1.000.000. En México es de 22 casos x cada 1.000.000 de habitantes. Ocupa en el Instituto Nacional de Pediatría 33%-35% y en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 42%.

Hoy en día la asociación de una causa nueva se ha determinado principalmente por la exposición de nuevos desencadenantes leucémicos en los que principalmente se reconoce principalmente a los agentes infecciosos virales.

Es más común en la raza blanca, pero en la raza negra se ha observado tener peor pronóstico, ya que se asocia con características desfavorables, como son; el

conteo alto de leucocitos al diagnóstico, alta incidencia de células T, y baja incidencia de características favorables citogenéticas como hiperdiploidea.

Hay una discreta mayor incidencia en el sexo masculino, que en el femenino, con una relación 1.3 /1. Existe también una mayor incidencia en países desarrollados por la exposición a mayor agentes leucemiantes. La historia materna de abortos, así como la exposición in útero a radiaciones y los antecedentes paternos de alcohol, tabaquismo, pesticidas, fumigantes. También se han asociado por el daño directo del DNA a los espermatozoides⁽²⁾

Existe un pico de incidencia entre los dos y los tres años de edad, que va disminuyendo entre los 8 y los 10 años de edad. Actualmente se reporta una sobrevivencia de 75 – 80% de los niños con LLA logran una supervivencia libre de eventos.

3. GENÉTICA

Cerca de 40% de los pacientes con LLA se han encontrado alteraciones en el cariotipo,(Pizzo). Dentro de las alteraciones constitucionales cromosómicas se encuentra el síndrome de Down. (trisomía 21), que se presenta con un 15 – 20 veces más de riesgo de desarrollar LLA comparados con los niños sin trisomía.

Se reconocen síndromes que se acompañan de inmunodeficiencias por mencionar alguno síndrome de Wiskott- Aldrich, hipogammaglobulinemia congénita, ataxia – telangiectasia especialmente en inmunofenotipo de células B madura. La anemia de Fanconi y la ataxia telangiectasia tienen un incremento en la fragilidad cromosómica y anormalidades de los cromosomas 14 y 7.

Los gemelos monocigóticos tienen un riesgo del 25% de desarrollar LLA pero este va disminuyendo conforme va pasando la edad al riesgo normal para la población entre los 5 – 7 años de edad.

4. PATOGÉNESIS

En conjunto a las alteraciones genéticas, algunos factores ambientales, infecciones virales e inmunodeficiencias pueden predisponer a la leucemia en los niños.

- **Factores del medio ambiente:** radiación ionizante, aumenta 5 veces más el riesgo durante el primer trimestre. Los Rx a nivel prenatal. Igualmente los herbicidas y pesticidas, y el uso materno de anticonceptivos y exposición al alcohol son algunos factores ambientales mencionados en la génesis de la LLA.
- **Infecciones virales:** Las infecciones virales frecuentemente se ven asociadas al cáncer el ejemplo más claro se ha asociación con el virus del Epstein – Barr que se ha ligado a los casos del linfoma Burkitt, y a la LLA L3.

Aun no se sabe, pero se ha sugerido que en la etapa de concepción madres infectadas por virus oncogénicos, en particular hijos de madres recientemente infectados con varicela, influenza pueden desarrollar leucemia.⁽²⁾

- **Patogénesis Clonal:** El daño clonal se desarrolla como consecuencia de una transformación maligna de una única célula progenitora anormal, que tiene la capacidad de expandirse (es decir un clon de una célula muy parecida a la progenitora) Se desconoce en qué etapa ocurre y es el linaje linfóide B ó T el afectado. Rearreglos de inmunoglobulinas y genes de TCR también se han

estudiado como marcadores de clonalidad, que se han observado en las células leucémicas, sugiriendo enfermedad policlonal o clon en progresión,

- **Patogénesis molecular:** En esta hipótesis se sugiere una alteración a nivel del proceso de regulación que controla la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Esto puede ocurrir en las vías de señalización en células mutadas que afectan la acción o la expresión de protooncogenes.

Las mutaciones y la pérdida de heterocigocidad de los oncogenes P53 y RAS, también ocurren en los pacientes con LLA. Aproximadamente en un 0.6 – 15%, además se aumenta esta cifra en casos de recaída. ⁽²⁾

5. CLASIFICACION DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

5.1. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

En base a todas las características de los linfoblastos, el grupo de trabajo cooperativo Franco-americano-británica propuso un sistema de clasificación, en donde se definen 3 categorías de blastos en 1976. En la actualidad no tienen mucho valor pronóstico y no se correlaciona bien con la información proporcionada por la citogenética, e inmunofenotípica. Los blastos se caracterizan por ser de tamaño variable, núcleo redondo o indentado, de cromatina fina, con la presencia de nucléolos de 0 – 2, por lo general sin gránulos aunque puede tener. No presentan cuerpos de Auer, y son negativas para las tinciones sudan negro y peroxidasa. Son positivas al PAS (ácido periódico de Schiff). El 85% son L1 de mejor pronóstico, L2 14% y 1 % L3.

Tabla1. Clasificación morfológica según FAB.

Características citológicas	L1	L2	L3 (a)
Tamaño celular	Pequeñas principalmente	Grandes heterogéneas en tamaño	Grandes y heterogéneas
Cromatina nuclear	Homogénea	Variable heterogénea	Punteado fino y homogéneo
Forma del núcleo	Regular ocasional hendido o indentación	Irregular hendido y común indentación	Regular ovoide a redondo
Nucléolos	No visibles o pequeños y discretos	1 ó más frecuentemente grandes	Prominentes 1 ó más vesiculares
Cantidad del citoplasma	Escaso	Variable, frecuentemente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia del citoplasma	Leve o moderada rara vez intenso	Variable, profundo en algunos	Muy profundo
Vacuolización del citoplasma	Variable	Variable	Frecuentemente prominente

a) el único tipo inmunológicamente puro, de LLA que puede ser consistentemente reconocido morfológicamente e invariablemente, lleva un receptor de IgM de superficie en su membrana. De Lanzkowsky_Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th edición

5.2 CLASIFICACION INMUNOLOGICA

La precisión del diagnóstico morfológico, se incrementa con la clasificación de inmunofenotipo, que se obtiene por citometría de flujo de los marcadores de superficie celular y citoplasmática de diferenciación conocidos como anticuerpos monoclonales. Los cuales además de determinar el linaje de la leucemia permiten conocer el estado de diferenciación en que se encuentra el linfoblasto. La clasificación inmunofenotípica se ha catalogado como importante para linear el grupo de factor pronósticos al que pertenecen los niños con LLA. En general se clasifican en 3 grandes grupos de acuerdo al origen celular B o T: **a)** precursores de células B ocupan un 70 – 80% de los casos. **b)** las células B maduras, tienen un porcentaje mucho más pequeño alrededor de 2- 5% y **c)** las células T con un 15% ⁽³⁾. Esta clasificación inmunofenotípica tiene implicaciones pronostica para lo cual, se reconoce en las LLA de células B tienen un antígeno común llamado

“antígeno común de leucemia linfoblástica aguda” (CALLA) que es CD10 + en su superficie. Los casos que son CD10 + suelen tener mejor pronóstico de que las CD10 -

Otra utilidad del inmunofenotipo al precisar el linaje leucémico, está relacionada con su estadio de maduración donde se menciona a las células B maduras con peor pronóstico que las precursoras de células B.⁽²⁾

La clasificación inmunofenotípica permite conocer la ontogenia del linaje para cada tipo leucémico lo que determina marcadores específicos que diferencian los casos; es decir, diferenciación entre precursores de células B, B madura y células T, inclusive para hacer diagnóstico diferencial con las leucemias mieloides agudas.

Tabla 2. Ontogenia de células B

	PreB temprana	Pre B	Pre B transicional	B inmadura	B madura
μ rearreglo	+	+	+	+	+
K rearreglo		+	+	+	+
λ rearreglo		+	+	+	+
IgC		+	+		
IgS			+	+	+
HLA-DR	+	+	+	+	+
CD19					
CD24	+	+	+	+	+
CD10	+	+	+	+	
CD 20	+	+	+	+	+
CD 21	+	+	+	+	+
CD 22	Citoplasmático	+	+	+	+
CD 23				+	+

Tabla 3. Ontogenia de células T

	protimocito	Timocito temprano	Timocito intermedio	Timocito maduro	Célula -T circulante
TCR ó rearreglo		+	+	+	+
TCR γ rearreglo		+	+	+	+
TCR β rearreglo		+	+	+	+
TCR α rearreglo			+	+	+
CD 7	+	+	+	+	+
CD 5		+	+	+	+
CD 2		+	+	+	+
CD 1		+	+		
CD 4			+	+	+
CD 8			+	+	+
CD 3	Citoplásmico			+	+
TCR α β ó γ Ó			Citoplásmico	+	+

De Lanzkowsky_Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th edicion

5.3 CARACTERÍSTICAS CITOQUÍMICAS

En algunos casos los linfoblastos no se pueden diferenciar de los mieloblastos en estos casos se requiere realizar estudios de las características citoquímicas. Las LLA se caracterizan por los siguientes: como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Reacción inmunohistoquímicas

REACCIÓN INMUNOHISTOQUIMICA	Positividad en Leucemia Aguda	Reacción
PAS	+	Glucógeno
SUDAN NEGRO	-	Lípidos
PEROXIDASA	-	Gránulos de peróxido
FOSFATASA ALCALINA	Normal	Hidrolisa Fosfatos
NAFTIL AS -DCLOROACETATO	-	
NAFTIL AS – D ACETATO	+/-	
α NAFTIL ACETATO	-	
FOSFATASA ACIDA	+ en LLA T	Actividad enzimática centrosómica

Pas (ácido periódico de Schiff)

5.4 CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA

Los avances en el análisis citogenético han contribuido al mejor entendimiento de la biología y del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Cuando se combinan los nuevos métodos de las bandas de los cromosomas y la fluorescencia hibridación in situ (FISH), junto con las técnicas de genética molecular del espectro del cariotipo (SKY) se detectan en el 100% de los casos de los niños con LLA alteraciones genéticas.⁽²⁾

Estas alteraciones pueden ser de dos tipos: de acuerdo al número de cromosomas y de acuerdo a los rearrreglos estructurales

5.4.1 NÚMERO DE CROMOSOMAS: PLOIDIAS

Se determinan por métodos directos clásicos de conteo modal del número de cromosomas de un cariotipo en metafase o por métodos alternativos indirectos de la medición del contenido de DNA por citometría de flujo.

La ploidía en citometría de flujo se recoge en histogramas que se comparan con los de poblaciones celulares control. En un tejido normal casi el 90% de sus células se encuentran en fase G₀ y G₁ del ciclo celular lo que se traduce que se encuentran en una fase donde no hay división en el momento y que su carga cromosómica está formada por el número de pares de cromosomas propios de su especie. Lo que se conoce en el histograma como 2c. El restante de las células están adquiriendo material de DNA o han logrado alcanzar la cantidad doble de DNA que se conoce como 4c, por lo tanto se encuentran preparadas para la mitosis que son las fases: S, G₂ y M del ciclo celular. Entonces el histograma que representa una población celular normal, está formado por; un pico alto y mayor 2c que corresponde a las fases G₀/ G₁, un pico de meseta de células en fase S que están sintetizando DNA y un último pico menor 4c que representa a las células en fase G₂ y M. Esta determinación del índice de DNA considera diploide si el primer pico (2c) coincide con una desviación, que no sobrepase el 10%, con respecto al de una población control normal que habitualmente está formada por células no tumorales.

Cuando la distribución de las células coincide con el control se habla que el índice de DNA es de 1. Por lo tanto el índice de DNA es el cociente entre el valor del pico principal de la muestra y el del control diploide. Todos los índices de DNA que tienen valores diferentes de 1 se denominan Aneuploides, los menores 1

hipodiploides y las mayores hiperdiploides. Y los que llegan al valor de 2 se consideran tetraploides.⁽¹⁰⁾

Traspolando lo anterior en la LLA se define índice de DNA como el cociente entre la cantidad de fluorescencia vista en una célula diploide normal y el contenido de fluorescencia de los blastos en médula ósea.⁽²⁾

Conocer estas alteraciones tiene mucho impacto en el riesgo de recaída de los pacientes con LLA y en el tratamiento modificado según los factores de riesgo, logrando así según esto cada grupo tratar a los pacientes ajustando su tratamiento al riesgo de ellos.

Existe un grupo de pacientes llamados pseudodiploides que igualmente tienen un Índice de DNA de 1.0, pero tienen alteraciones por citogenética en el número de células pero con componente cromosómico normal.

- Las células hiperdiploides; son aquellas con un número de cromosomas mayor de 48 y un índice de DNA mayor de 1.0 (1.16 equivalen a 53 cromosomas).
- Las células hipodiploides ; son las que tienen un número de cromosomas menor a 48 y un índice DNA menor de 1.0

Tabla. 5 Frecuencia de ploidías en niños con LLA

Ploidía	Numero de cromosomas	Evento libre de supervivencia 5 - años	frecuencia
Haploidía cercana	≤ 30		≤ 1%
Hipodiploidía	30 - 40	55%	≤1%
Hipodiploidía	41- 45	71%	
	≤ 46	71-85%	8%
Pseudodiploidía •	46	73(55-75%)	41.5%
Hiperdiploidia	47-50	90(55-98%)	15.5%
Hiperdiploidia	≥50	80(65-90%)	27.0%
Triploidía cercana	66-73	Se desconoce	≤1%
Tetraploidía cercana	82-94	Se desconoce	1.0%
Diploidía	Normal 46	80%	8.0%

- *Citogenéticamente anormal con contenido de DNA normal*
Philip A. Pizzo. David G. Poplack. *principios y practica de oncología pediátrica. 5th edición*
De Lanzkowsky_Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th edición

El pronóstico de cada uno depende de las asociaciones que tengan con el inmunofenotipo, por ejemplo las tetraploidías, triploidías cercanas e hiperdiploidías extremas se asocian con peor pronóstico y frecuentemente se relacionan con LLA de células T. las demás asociaciones se comentaran en el apartado de factores pronósticos.

5.4.1 a) TRISOMIAS

Se han descrito trisomías en cada cromosoma pero las más común son: 4, 6, 10, 14, 17, 18,21 y X. la combinación de la trisomía 4 y la 10 en particular se asocian con bajo riesgo de fracaso al tratamiento. Trisomías 8 y 21 son las más comúnmente encontradas en el contexto de hiperdiploidia.

5.4.2 ANORMALIDADES ESTRUCTURALES

Las alteraciones cromosómicas estructurales, también son frecuentes en los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda. Pueden ser diversas pero las más común son las traslocaciones. Cerca de 40% de las traslocaciones se detectan por métodos estándar pero este número aumenta cuando se aplican otras técnicas. Se han asociado con rearrreglos y con alteración en la regulación de la oncogénesis celular, se sospecha su papel importante en la leucemogénesis. Son más frecuentes en los pacientes con pseudodiploidía y en las hipodiploidia es por esto que se explica su peor pronóstico en este tipo de pacientes. Se han descrito cientos de traslocaciones pero existen unas más comunes. También se han encontrado, mutaciones puntuales, amplificaciones genéticas, deleciones e inversiones. ⁽²⁾

5.4.2 a) t(12:21) (q12;p22)

En frecuencia es la principal traslocación que ocurre en los pacientes con LLA. Se ha asociado con buen pronóstico. Se encuentra en una frecuencia de 22- 25% de los pacientes con fenotipo B. se ha relacionado igualmente con pacientes con hiperdiploidia. Codifica la fusión TEL/AML1, se forma por la fusión del gen del cromosoma 12 (TEL), que codifica para una fosfoproteína nuclear de la familia ETS de los factores de transcripción y el gen AML1 del cromosoma 21. La fusión TEL/AML1 probablemente inhibe la actividad de transcripción del gen normal AML1 involucrando la diferenciación y proliferación de las células hematopoyéticas. Se ha asociado con quimiosensibilidad especialmente a la L-aspraginasa y a otras drogas como Etopósido y antraciclinas. Tanto la

hiperdiploidia como la TEL/AML1 ocurren en niños comúnmente menores de 10 años de edad, con inmunofenotipo pre B.

5.4.2 b) **t(1:19) (q23;p13)**

Es la segunda traslocación en orden de frecuencia de las encontradas en los pacientes con LLA. Se presenta entre un 5 – 6.5% de los pacientes con LLA y en un 25% de la IgM de cadena pesada de pre B y en el 1% de la inmunoglobulina citoplasmática de las pre B temprana.

Anteriormente se relacionaba con un peor pronóstico pero con el tiempo se ha demostrado que no es del todo cierto, ya que en los pacientes que presentan la traslocación sin expresar la fusión E2A- PBX1 los resultados son diferentes. Se han obtenido mejores sobrevividas con la intensificación del tratamiento. ^(2, 3) Esta traslocación resulta de la fusión de la activación trascricional del dominio de E2A del cromosoma 19 con la unión del DNA del PBX1 localizado en el cromosoma 1 banda q23. Existe una variante que es la t (17:19) que es el 1%, y se acompaña de una presentación inusual de LLA.

5.4.2 c) **t (8:14) (q 24; q 32)**

Se identifica en la inmunoglobulina de superficie positiva de las neoplasias de células B, principalmente en el linfoma Burkitt. Cuenta con unas variantes:

t (8; 22) (q24.1; q11.2) y t (2;8) (p12;q24.1). Ocurre en un 85 – 90% de los casos slg+ LLA de células B. El evento crítico en estas tres variantes es la yuxtaposición del protooncogen MYC (8q24) con sus locus .El MYC se encuentra estructuralmente alterado y regulado anormalmente⁽¹¹⁾

5.4.2 d) **t (4:11) (q21, q23)**

Arriba de un 5% de los niños y un 60% de los lactantes presentan esta traslocación. Involucra al gen MLL. (Leucemia de linaje mixto) del cromosoma 11 banda q23 al gen AF4 del cromosoma 4 banda q 21 formando el gen de fusión MLL/AF4. Se asocia a pobre pronóstico.⁽³⁾

Existen también otros tipos de rearrreglos del gen MLL como son: MLL/ENL t(11;19) y MLL/AF9 t(9;11). Igualmente se asocian a pobres pronósticos. La acción precisa del gen no se conoce pero se asocia con una expresión anormal de los genes HOX que permite un crecimiento anormal de las células hematopoyéticas.

Todas las células con MLL son altamente resistentes a los esteroides, y también a la L-asparginasa, sin embargo son sensibles a la citarabina y claridibina. Esta sensibilidad se debe a la alta expresión del transportador de nucleósido de membrana ETN1 ⁽⁸⁾ Es más común que ocurra en niñas de células B más en pre B que sean CD10- / CD 15 + / CD19 + / CD24 tienen características de células de linaje mixto, bifenotípicas. ⁽²⁾

5.4.2 e) **Cromosoma Philadelphia, t(9 : 22) (q 34, q 11)**

Es la traslocación conocida de peor pronóstico con respecto a todas. Se observa en el 5% de los niños con LLA y 20% de los adultos. Clínicamente estos paciente con Ph + son mayores, presentan cifras altas de leucocitos con respecto a los otros niños y de blastos circulantes, alta frecuencia de ser de morfología L2 y más frecuentemente cariotipos con pseudodiploía. La mayoría de estos blastos son de células B aunque también se han reportado de células T y algunos de linaje mixto.

Algunos investigadores consideran que después de la primera remisión de estos niños se deben tratar con un trasplante de médula ósea para el éxito del tratamiento así como que los niños con LLA y cromosoma Ph (+) que presentan una baja cuenta inicial de leucocitos pueden llegar a tener una respuesta durable con la quimioterapia. La traslocación fusiona el gen BCR del cromosoma 22 (q11.2) y el ABL del cromosoma 9(q34). Resultando una proteína con un peso molecular de 190 kD. Hay una disrupción del protooncogen c-abl que codifica la tirosin quinasa

ABL, la cual hace parte de la vía de señalización de RAS. En el cromosoma 22 el punto de ruptura ocurre en el extremo superior del M-bcr sitio referido como la región de ruptura mínima (break point cluster región / m-bcr ó bcr-2).

Esta traslocación se considera de peor pronóstico, ya que son pacientes que se han visto con pobre respuesta a esteroides y además se asocian con enfermedades mínimas positivas al final de la inducción. Existe un subgrupo de pacientes que inclusive tienen una monosomía 7 lo que le confiere aun más peor pronóstico llegando a tener inclusive un 31% de falla en la inducción a la remisión.

5.4.3 CARACTERIZACION BIOQUIMICA

La terminal deoxinucleotidil transferasa (TdT) es una enzima polimerizante del DNA que cataliza la reacción de monofosfato de deoxinucleósido a una única banda de DNA. Se encuentra en el núcleo y juega un papel importante en el rearrreglo del gen receptor de células T. No se encuentra normalmente en los linfocitos T pero si en los timocitos corticales y los blastos precursores de estos.

El aumento del lactato deshidrogenasa se ha encontrado en el momento del diagnóstico, la cual disminuye durante la remisión y puede aumentar durante la recaída.

Las enzimas de las vías de las purinas también juegan un papel importante en un linfocito normal. Son tres las enzimas. En las inmunodeficiencias se expresa la ausencia o la disminución de estas enzimas.

-Farmacogenética

Existe una enzima que es la isoforma de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) que es la encargada de metabolizar a la 6- Mercaptopurina a un metabolito inactivo. Los pacientes quienes tienen dos copias se presentan con bajas tasas de efectos adversos (mucositis, mielosupresión, daño hepático) cuando se tratan con las dosis estándar de la 6MP al contrario los pacientes homocigóticos presentan normalmente efectos adversos con pequeñas dosis de la 6MP.

6. PRESENTACION CLINICA

La mayoría de los casos tiene un comienzo agudo, sin embargo, los signos y síntomas iniciales aparecen insidiosamente y pueden persistir por meses. Las características de la forma de presentación son una expresión del grado de infiltración de la médula ósea y de la diseminación extramedular, que pueda tener el paciente. La fiebre es un signo cardinal, es el más común presente en un 50 – 60% de los pacientes. Por lo menos en el 1/3 de los pacientes la fiebre es producida por la misma leucemia y por lo general aparece después de iniciada la

terapia de inducción, sin embargo estos niños cursan con neutropenia severa y sobreagregarse infecciones.⁽¹¹⁾

El cansancio, astenia y adinamia son en frecuencia el segundo síntoma que presentan estos pacientes, casi en el 50%, y es debido a la frecuente anemia que presentan. Igualmente la palidez que se encuentra en el tercer lugar con 40% también atribuido a la anemia, aclarando además que es debida a la hipoproducción de serie roja secundaria a la infiltración de blastos a nivel medular. Estos tres son los principales síntomas y signos generales sistémicos.⁽⁹⁾

Una variedad de síntomas se pueden presentar, como son dolores óseos por infiltración del periostio, dolor en las extremidades, artralgias. Algunos niños con dolor óseo prominente tienen frecuentemente valores hematológicos cercanos a los normales, lo que podría retrasar el diagnóstico. Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa se encuentran elevados en estos pacientes principalmente por la necrosis medular.

Manifestaciones de sangrado se encuentran casi en un 35% de los pacientes y estos se deben a la trombocitopenia secundaria por la infiltración medular. Los sangrados se manifiestan por petequias, púrpuras, sangrados en mucosas con friabilidad de las mismas, y algunas veces sangrados internos (hemorragia pulmonar y hemorragia del sistema nervioso central).

Las Linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia también son muy comunes. Aproximadamente en un 50% de los niños cursa con adenopatías y son manifestaciones de diseminación linforeticular extramedular. Estas son indoloras y

pueden estar localizadas o generalizadas. Algunas veces se pueden localizar en mediastino y generar síndromes de vena cava superior. La hepatomegalia ocurre en dos tercios de los pacientes y la mayoría de las veces es asintomática

Algunos signos y síntomas menos comunes son la cefalea, vómitos, distrés respiratorio, oliguria y anuria.

LLA- células T representa aproximadamente un 15% de todos los casos de LLA, y se manifiesta con algunas características diferentes. Se presenta principalmente en varones mayores, que ingresan con una cifra alta de leucocitos comúnmente con masa mediastinal. Por lo menos la mitad de estos niños tienen masa mediastinal y un tercio a la mitad igualmente presenta cifras de leucocitos elevadas como son las superiores a 100.000 mm. También los pacientes de células T tienen una alta incidencia de infiltración leucémica al sistema nervioso central al momento del diagnóstico. (10-15%) diferente de los de células B que es solamente menos del 5%. La mayoría de las veces puede ser asintomática y solamente diagnosticarse con la presencia de blastos en LCR por punción lumbar. Cuando nos da síntomas se manifiesta por incremento de la presión intracraneana (cefalea matutina, vómito, papiledema y parálisis bilateral del sexto par craneal), síntomas de tipo localización del parénquima (síntomas neurológicos focales, hemiparesias, parálisis nervios craneales, convulsiones, síndromes cerebelosos, ataxias, dismetrías, hipotonías e hiperreflexias), síndromes hipotalámicos; (polifagia con excesiva ganancia de peso, hirsutismo y alteraciones en el comportamiento).

Otro sistema que también puede verse infiltrado es el sistema genitourinario; por infiltración testicular, es raro en el momento del diagnóstico. Usualmente se manifiesta por aumento de volumen testicular, aumento de la consistencia, sin manifestaciones de dolor, ocurre en un 10 – 23% de los pacientes y su presentación es aproximadamente en promedio de 13 meses después del diagnóstico. En un 10 – 33% de los pacientes que se realizan biopsia testicular, se encuentra infiltración.⁽⁹⁾

El sistema renal no es frecuente que se encuentre involucrado, pero se puede presentar con hematuria, hipertensión y falla renal. Más frecuente evaluado con ultrasonidos y más común en los portadores de LLA de células T.

El sistema gastrointestinal, también se puede ver afectado, y la manifestación más común es el sangrado. Usualmente es silente hasta llegar a estados terminales, donde se manifiesta como colitis necrotizante. El sitio más común es el ciego ocasionando el síndrome de tiflitis.

En un 25% de los pacientes se presenta afección ósea por afección leucémica al periostio, infartos óseos o infiltración de la cápsula medular. Las manifestaciones radiológicas son: 1.) lesiones osteolíticas que envuelven la cavidad medular y la corteza. 2). Bandas radiolúcidas en la metafisis transversa. 3). Líneas metafisiarias transversas por aumento de la densidad. 4) formación de nuevo hueso subperiostial.

6.1 HALLAZGOS DE LABORATORIO: Anormalidades hematológicas

Anemia, alteración de la cuenta de leucocitos y en el diferencial y trombocitopenia están usualmente presentes al diagnóstico de los pacientes, reflejan el compromiso de invasión medular, es decir el grado de invasión de los blastos en la médula ósea. ⁽¹⁾ Una cuenta elevada de leucocitos $\geq 10.000 \text{ x mm}^3$ se presenta en aproximadamente la mitad de los pacientes. Un 20% se presenta con cifras arriba de 50.000 x mm^3 . Y la hiperleucocitosis (arriba de 100.000 x mm^3) ocurre entre un 10 – 15%. La cuenta inicial de leucocitos representa uno de los factores pronósticos más importantes. La neutropenia grave ≤ 500 granulocitos x mm^3 es común (40%) y se ha asociado con infecciones graves.

Anemia, (hemoglobina $\leq 10 \text{ g/dl}$) se presenta en una gran cantidad de paciente aproximadamente en un 80%. Es de tipo normocítica normocrómica, incluso si es severa y la cuenta de reticulocitos es baja.

La trombocitopenia se presenta también en la mayoría de los pacientes, un 75% de los pacientes presentan una cuenta plaquetaria por debajo de 100.000 x mm^3 . Hemorragias severas son raras aún con cifras menores de 20.000 x mm^3 sin embargo el mayor riesgo con esta cifra plaquetaria es el sangrado a nivel del sistema nervioso central. La pancitopenia debe ser diferenciada de una anemia aplásica, esta se manifiesta sin hepatomegalia ni esplenomegalia, la médula ósea se encuentra hipocelular, puede encontrarse una sola serie alterada y el diagnóstico de LLA se puede hacer después de 1– 9 meses de diagnosticada. Es un estado preleucémico. Para poder definir el diagnóstico de una LLA se requiere de un aspirado de médula ósea. Una cuenta por encima del 25% de blastos en médula ósea confirma el diagnóstico. ⁽²⁾

Tabla 5. Características clínicas y de laboratorio al diagnóstico de los niños con LLA.

Características clínicas y De laboratorio	Porcentaje de pacientes
Síntomas y hallazgos físicos	
Fiebre	61%
Sangrados(petequias o púrpura)	48%
Dolor óseo	23%
Linfadenopatías	50%
Esplenomegalia	63%
Hepatoesplenomegalia	68%
Características de laboratorio	
Conteo de leucocitos (mm ³)	
< 10.000	53%
10.000 – 49.000	30%
□50.000	17%
Hemoglobina (g/dl)	
< 7.0	43%
7.0 – 10.0	45%
□ 11.0	12%
Conteo de plaquetas (mm ³)	
< 20.000	28%
20.000 – 99.000	47%
□100.000	25%
Morfología de blastos	
L1	84%
L2	15%
L3	1%

Origen: Philip A. Pizzo. David G. Poplack. principios y practica de oncología pediátrica. 5th edición

6.2 OTROS HALLAZGOS DE LABORATORIO

Otras alteraciones de laboratorio que reflejan la carga de células leucémicas, la extensión extramedular o la excesiva producción y destrucción de las células leucémicas es el incremento sanguíneo del ácido úrico, es común en los pacientes que tienen altas cargas celulares y reflejan un incremento en el

catabolismo de las purinas. Una complicación severa es la nefropatía de ácido úrico y la falla renal subsecuente. Pacientes con alteración masiva renal pueden tener cifras elevadas de electrólitos: (Hiperfosfatemia e hiperpotasemia), creatinina, nitrógeno ureico.

Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa también se pueden encontrar elevados y se relacionan igualmente con la carga celular.

Un 0.5% de los pacientes puede tener hipercalcemia y se debe al incremento de la hormona de paratiroidea por los linfoblastos y la infiltración ósea.

La disfunción hepática también es posible encontrarla, (10-20%) es usualmente leve y depende del grado de la hepatomegalia, realmente no tiene mucha implicación clínica.

Los niveles de inmunoglobulinas, están modestamente bajos especialmente los tipos IgA e IgM. En un 1/3 de los pacientes y reflejan la disminución de la cantidad y función de los linfocitos normales.

Usualmente los pacientes con LLA- células T presentan masa mediastinal detectable por una radiografía de tórax o incluso incremento del timo.⁽⁹⁾

Las radiografías de huesos largos sirven para valorar el compromiso óseo, pero no es necesario tomarlas de rutina en los pacientes con diagnóstico de LLA.

El líquido cefalorraquídeo debe ser examinado muy cuidadosamente. Tradicionalmente infiltración del sistema nervioso central, se define por la presencia de mínimo 5 leucocitos por microlitro en la citocentrífuga de LCR

además de la presencia de blastos o por la presencia de parálisis de pares craneales.

7. PATRONES DE DISEMINACION

Los sitios más comunes de enfermedad extramedular son: el sistema nervioso central, testículos, hígado, riñones, ganglios y bazo. Sin embargo cualquier sitio del cuerpo se puede ver afectado.

7.1 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La infiltración del SNC se encuentra en menos del 5% de los pacientes, al diagnóstico. Para poder prevenir esta situación se ha instaurado en el tratamiento repetidas punciones lumbares como terapias preventivas de quimioterapia intratecales.

El LCR obtenido a través de las punciones, debe centrifugarse. Las células leucémicas son citogenéticamente iguales a las encontradas en la médula ósea. En los pacientes sintomáticos la presión del LCR es usualmente elevada y se elevan las proteínas y se presenta también hipoglicorraquia.

Estadios	Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo
SNC 1	No linfoblastos
SNC 2	<5 glóbulos blancos /ul con blastos definidos en citocentrífuga
SNC 3	≥5 glóbulos blancos con blastos y /o parálisis de nervios craneales

En los casos sospechosos se puede solicitar TdT de LCR como medida complementaria para el diagnóstico. Por lo general los estudios complementarios como TAC, RM, EEG, rayos X de huesos planos son normales y ninguno presenta sensibilidad para el diagnóstico de LLA a nivel del sistema nervioso central.

Las punciones lumbares traumáticas de los pacientes que presentan blastos circulantes en la sangre periférica se ha encontrado un factor de riesgo importante, para finalmente llegar a presentar infiltración en el sistema nervioso central.

La LLA del SNC se produce por la diseminación hematógica de las células circulantes o por extensión directa del involucro de la médula ósea craneal. ⁽²⁾ la diseminación sanguínea puede ser por la circulación de los blastos. Los síntomas más comunes son cefalea, náusea, vómitos, letargia, papiledema, y otras manifestaciones de incremento de la presión intracraneana. Los pares craneales más afectados son: VII, III, IV y VI. La infiltración del nervio óptico se puede manifestar con disturbios en la visión. El VIII par craneal puede dar hiperacusia, tinnitus, vértigo.

El SNC es el sitio más común de recaída, sin embargo ha disminuido con la terapia que se aplica a nivel intratecal. Pero tiene una alta tasa de recurrencia, y se considera difícil de erradicar, y las recaídas del SNC usualmente van seguidas de una recaída a nivel medular. La terapia de profilaxis ha mejorado mucho las cifras de recaídas.

7.2 LEUCEMIA TESTICULAR

Se debe sospechar ante el aumento gradual del volumen escrotal, no asociado a dolor, molestias, inflamación, fiebre ni injuria local y que por lo general es

unilateral. Es raro que se presente al diagnóstico, pero puede ser diagnosticado por biopsia en un 25% de los pacientes. La técnica del diagnóstico es a través de una biopsia que debe ser bilateral. Las RM y las demás técnicas no han demostrado ser lo suficientemente sensibles. Las recaídas aisladas de testículo hacen considerar a los testículos sitios santuarios, lo que sugiere que los testículos se encuentran protegidos de la quimioterapia sistémica por la barrera sanguínea testicular. Algunos factores se han asociado con la frecuencia de recaída testicular: una cuenta inicial de leucocitos arriba de $20.000 \times \text{mm}^3$, LLA-células T, Linfadenopatías severas, esplenomegalia y trombocitopenia menor de $30.000 \times \text{mm}^3$. El rango del tiempo de la recaída va desde 2 meses hasta varios años.

8. FACTORES PRONOSTICOS

La identificación precisa al momento del diagnóstico de factores clínicos, laboratoriales, inmunológicos y de respuesta a las terapias es sumamente importante para ajustar la terapia a los pacientes según su clasificación en grupos de riesgo. Hay tres grandes grupos de riesgo cada uno con su sobrevida estimada y su tasa de supervivencia específica. Son riesgo habitual o bajo riesgo, riesgo intermedio o mediano y alto riesgo.

El bajo riesgo y alto riesgo están muy bien definidos

Bajo riesgo; son aquellos pacientes con edades entre 1- 5 años de edad, que tienen un conteo inicial de glóbulos blancos menor de $20.000 \times \text{mm}^3$, que no sean inmunofenotipo T, con índice de DNA favorable ≥ 1.16 pero menor de 1.6. con

buena respuesta al esteroide, que alcancen remisión completa al final de la inducción sin la presencia de traslocaciones catalogadas de mal pronóstico como son t (9:22) cromosoma Philadelphia +, t(4: 11) MLL., con un índice de BFM de recaída menor de 0.8, Lo que nos habla de un bajo volumen y carga tumoral y una enfermedad mínima residual a las 6 semanas del diagnóstico negativa.

Estos pacientes catalogados como bajo riesgo tienen tasas de sobrevida, supervivencia global, tasas libres de enfermedad muy altas, dependen también de cada centro e institución. En el HIES los pacientes de Bajo riesgo alcanzan cerca del 90% de sobrevida ^(Covarrubias et col, pendiente publicar) similar a la alcanzada por la gran mayoría de asociaciones. La asociación Italiana de hematología – oncología pediátrica reporta una sobrevida global a 10 años del 95.5% y un evento libre de supervivencia de 85.5%. Este grupo reporta un 6.6% de frecuencia de estos pacientes en su estudio AIEOP-ALL-95. El grupo BFM (Berlín – Frankfurt-Münster) en el estudio ALL-BFM 95 reporta un 35% de estos pacientes con un evento libre de supervivencia a 6 años de 89.5% ^(12, 13)

Riesgo intermedio: son aquellos pacientes como su nombre lo dicen no hacen parte del grupo de bajo riesgo pero tampoco del de alto riesgo. El riesgo intermedio, son aquellos un poco más difícil de estratificar, y algunos grupos lo contemplan como los que no encajan en base a sus características dentro de ninguno de los grupos ya sea bajo o alto. ⁽¹²⁾

Son pacientes de linaje B ó T (sin compromiso extramedular) entre 1 y 2 años de edad, pero no mayor de 6 años, arriba de 25.000 leucocitos en la cuenta inicial,

con respuesta buena a la prednisona el día 8 en frotis de sangre periférica. Este grupo tiene una sobrevida a largo plazo alrededor de 75%.⁽¹⁴⁾ El índice de BFM de recaída se encuentra ≥ 0.8 pero menos de 1.7 ó máximo este valor.⁽¹⁵⁾ La mayoría de los grupos de estudio tienen sus variantes para definirlos pero estas no están muy bien establecidas a nivel general.

La idea con este grupo es aumentar su sobrevida intensificando el tratamiento sin tener tantos efectos tóxicos.

Alto riesgo: a este grupo de pacientes, pertenecen aquellos quienes han sido malos respondedores a la prednisona o no logran la remisión completa en el día 14 del tratamiento., Y / o no han logrado una remisión completa al terminar la inducción y/o evidencia de traslocaciones de mal pronóstico como son cromosoma Philadelphia + t(9:22) (BCR/ABL) y evidencia de t(4:11) (MLL/AF4), lactantes con CD10 negativos. Índice BFM arriba de 1.2 y enfermedad mínima residual positiva al terminar la inducción a la remisión. Con cifras elevadas de glóbulos blancos al diagnóstico ($> 50,000 /\text{mm}^3$), infiltraciones a SNC o testículos, la presencia de masa mediastinal, y cuya edad es menor a 1 año o mayor de 10 años, estos pacientes son los de mayor predisposición a las recaídas. Y se catalogan como los de peor pronóstico.

Este grupo de alto riesgo también se puede subdividir en alto riesgo y los de muy alto riesgo que cumplen las características más las alteraciones cromosómicas específicas, como son cromosoma Philadelphia t(9:22), BCR/ABL, hiperleucocitosis.

8.1 CONTEO DE GLÓBULOS BLANCOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y EDAD

Desde hace mucho tiempo los dos factores de riesgo predictores de pronóstico más fácil y accesibles de tener en cuenta son la edad del paciente y el conteo inicial de glóbulos blancos (leucocitos) presente en la biometría hemática del diagnóstico. Smith M, Arthur y col. ⁽¹⁶⁾ describió el enfoque de unificar los criterios para clasificar y asignar el riesgo de los niños con LLA. En base a estos dos criterios la edad y el conteo de glóbulos blancos se establecieron dos grandes grupos de riesgo: el riesgo estándar; agrupa a los niños en edades de 1 a 9 años que tengan un conteo inicial de < 50.000 /ul, a quienes se les describe un evento libre de supervivencia a 4 años de un 80.3% en los pacientes con LLA de células precursoras tipo B. Y el riesgo alto que agrupa a los niños con edades ≥ 10 años y con ≥ 50.000 / ul de leucocitos quienes tienen una supervivencia libre de evento de 63.9% en los mismos pacientes precursores de células B.

Se ha visto una proporción importante entre el conteo de leucocitos, y la edad de los pacientes. Se ha relacionado en una gran proporción de pacientes que cuando la cuenta de leucocitos sobrepasa la cifra de los 50.000 /ul también se asocia con una edad desfavorable (≤ 1 año y ≥ 10 años). En otro tipo de pacientes que presentan cifras más elevadas de 100.000 /ul (hiperleucocitosis) la supervivencia se disminuye aun más.

De acuerdo a los trabajos realizados por el grupo cooperativo y el St. Jude's Children's Reserch Hospital pautaron como edad desfavorable menores de un año

y mayores de 10, esto porque se ha visto que estas edades se asocian más con masas mediastinales y enfermedad linfocítica. ⁽¹⁷⁾

Las características anteriormente descritas están mayormente presentes en los pacientes de células T, se presentan con hiperleucocitosis y un incremento por parte de los linfoblastos de la actividad de proliferación, además de presentarse más comúnmente en la población adolescente.

Por otro lado los lactantes menores de un año se han descrito que presentan el peor pronóstico en cuanto a edad se refiere. Algunos grupos cooperativos, han mencionado tasas libres de enfermedad solamente del 10 – 20%, las más bajas de cualquier otro grupo de edad de pacientes. Los menores de un año comparten muchas características de pronóstico desfavorable: cuenta inicial de leucocitos elevada, organomegalias masivas, trombocitopenia, infiltración del SNC al momento del diagnóstico, fracaso en el tratamiento en el día 14. Lo anterior se traduce, en recaídas hematológicas y extramedulares tempranas. Las tasas de recaída a SNC son altas en los lactantes.

Además, por lo general son de precursores de células B muy inmaduras, es decir expresan antígenos HLA-DR y son CALLA (-). ⁽²⁾

Citogenéticamente expresan alteraciones estructurales del cromosoma 11, especialmente rearrreglos del cromosoma 11q 23 dentro del gen MLL /LLA – 1, la t (4:11) es común. Pueden expresar marcadores mieloides; CD15.

Generalmente el impacto de la edad y el conteo de leucocitos puede explicarse con unas anomalías genéticas específicas, por ejemplo edades entre 1 – 9

años se asocian con hiperdiploidías y la fusión ETV6- CBFA2 (conocida también como TEL – AML1). Los infantes se relacionan con peor pronóstico por el rearreglo MLL. El cromosoma Philadelphia con la fusión BCR – ABL 1 se ha visto más comúnmente en adolescentes ⁽¹⁸⁾

8.2 FACTORES CITOGENETICOS

En la LLA de células precursoras B, el número de cromosomas es importante para su pronóstico. Los pacientes con hiperdiploidías se han asociado con un pronóstico favorable se presenta en un 30% aproximadamente de los pacientes, y son aun de mejor pronóstico cuando se asocian con las trisomías 4, 10 y 7. ⁽³⁾ la razón por la cual esta característica hace favorable su pronóstico es que estas células tienen una tendencia a estar en apoptosis, acumulan grandes cantidades de poliglutamatos de metotrexate y son muy sensibles a la L- asparginasa . Sierrasezumága. ⁽¹⁹⁾ en su libro nos comenta que las hiperdiploidías experimentan apoptosis espontáneas y mayor concentración de metotrexate. Existen copias del cromosoma 21 que protege a un gen que codifica el transportador del fármaco directamente a la célula. El aumento de este transportador de folato se puede explicar por la acumulación excesiva de poliglutamatos de metotrexate en las células leucémicas hiperdiploídeas. Se reportan de 75 – 90% de supervivencia libre de enfermedad en estos pacientes. Lo anterior no ocurre en la Tetraploidía (82-84) ya que esta se asocia a un mal pronóstico por la relación que existe con la LLA de células T.

En contraste hipodiploidia se asocia a mal pronóstico y entre menor cantidad de células menor sobrevida, existe además otro grupo de pacientes que presentan pseudodiploidia es decir presentan un número normal de cromosomas pero alguna alteración en la estructura (traslocaciones) estos también se asocian a mal pronóstico.

-**Índice de DNA:** es la razón que existe entre la cantidad de fluorescencia vista en una célula diploide normal y el contenido de fluorescencia de los blastos en (G0/G1) al momento del diagnóstico.

Los pacientes con índices de DNA mayor de 1.16 reflejan hiperdiploídeas y menor a 1.16 se consideran diploides igualmente con peores pronósticos que las anteriores.

La asociación italiana de hematooncología pediátrica en su estudio ALL-95 en los pacientes de riesgo intermedio con índice de DNA favorable (mayor de 1.16) tienen una supervivencia global y libre de enfermedad mejor que en los diploides. Igualmente índices de DNA bajos de 1.16 presentan un 50% más del riesgo de falla del tratamiento, y una tasa de 83.9% vs 74% de supervivencia libre de enfermedad. ⁽¹²⁾

Las traslocaciones de peor pronóstico, ya mencionadas son t(9:22) BCR/ABL que se considera la de peor pronóstico, mientras que la t(12:21) TEL/AML-1 se considera de mejor pronóstico.

8.3 ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL

Nuevas técnicas de moleculares, son importantes para redefinir el riesgo de estratificación para los niños con LLA. Esta técnica es capaz de monitorizar y detectar blastos, a nivel de 0.01 – 0.1% inclusive en un aspirado de médula ósea que se encuentre en M1, son mediciones submicroscópicas. Puede realizarse por citometría de flujo o por PCR. Depende del grupo y las posibilidades que se tengan, puede ser tomada desde la semana 8, 14 y finalmente al terminar la inducción a la remisión. Realmente es una prueba actualmente muy sensible. La asociación italiana de oncología y hematología pediátrica en su medición de EMR al día 14 de iniciado el tratamiento reporta que la EMR es el factor predictor más importante de recaída en los pacientes. Hoy en día en base a estos resultados se modifican las terapias de tratamiento. ⁽²⁰⁾

8.4 RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El grado de reducción de la célula leucémica en la etapa de inducción a la remisión es uno de los más factores importantes de pronóstico, más que cualquier otro factor biológico individual relacionado con el huésped. Este factor está relacionado con la genética celular de los blastos, la farmacogenética y la eficacia del tratamiento. Está bien establecido que los niños que no alcanzan una remisión completa en las primeras 4 – 6 semanas del período de inducción a la remisión tienen una alta tasa de recaída y un corto período de supervivencia. ⁽²⁾

Hay varias formas de medir la respuesta, una de ellas es la respuesta al esteroide en el día 7 con la medida de un frotis de sangre periférica en búsqueda de blastos. Se conoce como buenos respondedores a los pacientes que presenta menos de

1000/ul blastos comparada con la biometría hemática. Los respondedores rápidos afortunadamente son la gran mayoría en un 90% y se han documentado que alcanzan tasas de curación de hasta el 80%. Mientras que los que tienen mala respuesta o pobre se consideran respondedores lentos y tienen una probabilidad de evento libre de supervivencia menor del 50%.⁽¹³⁾

La respuesta al día 14 ha sido evaluada recientemente por algunos grupos además de la medida de la médula (menor de 5% de blastos M1, entre 5 – 25% de blastos M2 y arriba del 25% M3) han evaluado los niveles submicroscópicos de células leucémicas, y esto por medio de la enfermedad mínima residual. La asociación italiana de hematología y oncología pediátrica y el grupo Berlín-Frankfurt-Münster, en el estudio 2000 establecieron los factores de riesgo en base a la enfermedad mínima residual. Que se puede hacer por técnica de PCR y por citometría de flujo, esta última menos costosa y más accesible. Este grupo en particular documentó que algunos pacientes en M1 por microscopía convencional presentan una enfermedad mínima residual positiva más del 10% de blastos y su riesgo de recaer fue de 36%.⁽²⁰⁾

8.5 INMUNOFENOTIPO

En apartados previos, se describió que de acuerdo al linaje, existen mejores o peores pronósticos. Precursores de células B se han asociado a buen pronóstico porque la mayoría se relacionan con hiperdiploidías lo que le confiere el buen pronóstico. La LLA de células maduras y LLA células T se han asociado con pronósticos muy pobres, pero la intensificación de las estrategias de tratamiento

ha hecho posible alcanzar mejores resultados con estos niños. Los pacientes con LLA – T son generalmente de mayor edad, lo contribuye igualmente a su pronóstico, la alteración cromosómica t (9:22) cromosoma Philadelphia se presenta más en pacientes mayores, y con tendencia a debutar con cuentas iniciales de leucocitos muy altos.

Por otro lado la infiltración al sistema nervioso central al momento del diagnóstico es más común en los pacientes con leucemias de células T y también es un factor predispositor al fracaso del tratamiento. Los pacientes de células T se han descrito como malos respondedores al tratamiento inicial por la lenta depuración de los blastos de la circulación periférica. ⁽²¹⁾

8.6 CARGA LEUCEMIA- BFM

Se puede tener acceso indirectamente por el grado de extensión de enfermedad extramedular. El grado de compromiso del hígado reflejado por la hepatomegalia y el del bazo por la esplenomegalia así como las linfadenopatías, son variables que también tienen un valor pronóstico, cuando se entrelazan. El grupo de estudio BFM (Berlín- Frankfurt – Münster) ha utilizado una medida que involucra el grado de hepatoesplenomegalia combinado con la cuenta inicial de leucocitos en un cómputo llamado “ índice de BFM de factor de riesgo”

Se calcula por medio de la siguiente ecuación: $FR = 0.2 \times \log (\text{número de blastos en sangre } /\mu\text{l} + 1) + 0.06 \times \text{tamaño del hígado} + 0.04 \times \text{tamaño del bazo (tamaño en centímetros del órgano bajo el borde costal)}$.

Este índice ha sido usado para la diferenciación de tratamientos del BFM. ⁽¹⁹⁾

9. TRATAMIENTO

Los tratamientos de LLA consisten en tres fases principales: inducción a la remisión, intensificación/ consolidación con segmentos de reinducción y una fase prolongada de continuación/ mantenimiento. Existe otra fase que es la terapia directa al sistema nervioso central, y algunos grupos lo incluyen dentro de las fases anteriores. Existen protocolos de tratamiento como el del HIES que lo incluyen como una parte del tratamiento individual inmediatamente posterior a la inducción a la remisión. Cada régimen, varía de intensidad de acuerdo al riesgo de clasificación de cada paciente. (Sus características clínicas, citogenéticas, inmunofenotípicas, respuesta a la terapia de inducción)

9.1 INDUCCIÓN A LA REMISION

El objetivo principal es lograr una remisión completa, disminuyendo de 10^{12} la carga de células leucémicas a 10^{10} . Es decir inducir una remisión morfológica y restablecer la hematopoyesis normal.⁽⁸⁾

Típicamente el tiempo de duración es de 4 – 6 semanas, y en este período se administra un glucocorticoide (prednisona, metilprednisolona o dexametasona), vincristina semanal, y L –asparginasa. Además de una dosis de terapia intratecal, ajustada para la edad. Las antraciclinas se utilizan de acuerdo a cada centro pero de rigor debe ser utilizada en los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo. La

respuesta a los esteroides, su resistencia, debe tomarse en cuenta para hacer ajustes en el tratamiento y ser predictor para las recaídas. La mayoría de los tratamientos utilizan la prednisona en la inducción y dejan la dexametasona en la terapia postremisión o en las recaídas. La L-asparginasa varía de acuerdo a la farmacodinamia. Hay tres tipos y la dosis varía de acuerdo a cada uno de ellos.⁽¹⁸⁾ Varios estudios han sugerido que no se requieren dosis de antraciclinas, o por lo menos, dosis más bajas para los pacientes de bajo riesgo seguidos de una reinducción. Los de alto riesgo se benefician con intensificaciones del esquema para disminuir la carga leucémica de forma rápida:^(13,18) Las fallas en la inducción en realidad son pocas, menos del 5%, y se definen por enfermedad leucémica al final de la inducción al día 28 ó 36.

9.2 PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El objetivo de esta parte de la terapia es prevenir una recaída al sistema nervioso central. Este se considera un sitio santuario y la penetración de las drogas sistémicas al sistema nervioso central es poca. Es por eso que se aplica la quimioterapia de forma intratecal. Se logra con una dosis o dos dosis de terapia intratecal semanal por lo general 5 aplicaciones seguidas de la etapa de consolidación en donde se aplica de forma sistémica metotrexate, junto con dosis de intratecal para intensificar el tratamiento, proporcionar una terapia mixta.

Anteriormente se combinaba la terapia sistémica con la radioterapia para prevenir las recaídas a nivel del sistema nervioso central, pero esto origino muchas secuelas a largo plazo, entre las cuales se encuentra daño al desarrollo neuronal,

fue entonces que se optó por iniciar las terapias intratecales. Hoy en día se utiliza la radioterapia de forma profiláctica a razón de 1200 – 1800 CGy solamente en los pacientes de muy alto riesgo, como los de células T y cromosoma Philadelphia + o en los que se documente CNS 3. ⁽³⁾

9.3 CONSOLIDACIÓN / REINDUCCION

Se sabe bien que la remisión por si sola no es suficiente para obtener la curación en los pacientes de LLA, por lo que se requiere una cantidad adicional de quimioterapia sistémica antes que la leucemia sea erradicada. Se ha mostrado por estudios que si no se continúa tratamiento los pacientes pueden experimentar recaídas en un lapso de 8 semanas aproximadamente. Además que se ha visto que los pacientes presentan leucemia oculta en la remisión completa detectada por técnicas de PCR y citometría de flujo. ⁽²⁰⁾

Para evitar la recaída entonces se requiere, una terapia continúa que produzca citoreducción constante que no permita que aparezca un clon resistente a las drogas. Se define esta etapa del tratamiento como un período de tratamiento intensificado administrado después de la inducción. ⁽¹⁸⁾ En la mayoría de los protocolos las drogas de esta etapa son: metotrexate intravenoso, metotrexate vía oral, 6 – mercaptopurina, citarabina, junto con terapias intratecales previas a cada tratamiento.

9.4 MANTENIMIENTO

La terapia de LLA se completa por un período de mantenimiento, prolongado en general de 2 años, incluso más en algunos protocolos. Consiste en dosis diarias

de 6-MP y metotrexate semanal. En algunos protocolos se dan pulsos de vincristina, con glucocorticoides, y terapia intratecal. En el HIES además se agregan dosis altas de L-asparginasa intramuscular, y en los pacientes de riesgo intermedio se modifican alternando con doxorubicina .La dosis de la 6-MP y el metotrexate se ajustaran de acuerdo al conteo de glóbulos blancos el cual se debe mantener entre $1.5 - 3.0 \times 10^9 /L$. ⁽⁸⁾ El tiempo optimo de duración de la terapia aun no sea establecido de forma definitiva sin embargo la mayoría de los grupos trata a los pacientes durante 2 – 3 años. Un metanálisis de 42 estudios mostró que las muertes durante la remisión se incrementaron, en las terapias largas de un 2.7% en las de 3 años y a un 1.2 % en las de 2 años. Además que los bolos de Vincristina prednisona y la reinducción intensiva contribuye aun más a este porcentaje sin embargo las recaídas fueron menores balanceando este número. 23.3 % vrs 27.6 %

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer y analizar la respuesta al tratamiento de niños con LLA de bajo riesgo, reclasificados en riesgo intermedio en el servicio de oncología del HIES del 2004 – 2010

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer el grupo de paciente de LLA de bajo riesgo basado en revisión de expedientes clínicos.

Establecer los criterios de riesgo intermedio para niños con LLA.

Definir las características clínicas, paraclínicos e inmunomoleculares de los niños de riesgo intermedio

Evaluar el tiempo de respuesta al tratamiento del grupo de pacientes con LLA de riesgo intermedio

Analizar la importancia del índice de BFM de riesgo de recaída

Realizar un análisis descriptivo básico y bivariado de los resultados

Realizar un análisis de asociación entre los factores clínicos y la respuesta al tratamiento.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cómo intervienen las características clínicas e inmunológicas de niños con riesgo habitual en la respuesta al tratamiento de Riesgo intermedio?

VI. HIPOTESIS

Las características de riesgo intermedio desfavorecen la respuesta al tratamiento convencional al riesgo habitual.

VII. JUSTIFICACION

Es ampliamente conocido y descrito en la literatura que los factores pronósticos son utilizados para individualizar a cada grupo de pacientes, con el fin de individualizar y ajustar la terapia del tratamiento para cada grupo de paciente con el objetivo de disminuir la toxicidad y concomitantemente mejorar la supervivencia en los pacientes.

En todo el mundo están estandarizados los pacientes en base a características clínicas (edad), y paraclínicas (conteo de glóbulos blancos al diagnóstico), inmunofenotipo, citogenética, la respuesta al tratamiento con prednisona al día 7 y Médula ósea con menos de 5 % de blastos al día 14 e involucro de órganos extramedular como SNC, respuesta inmunológica basada en Enfermedad Mínima Residual.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora igualmente se realiza la estratificación de los pacientes utilizándose para cada grupo un protocolo de tratamiento

diferente categorizados en protocolos para bajo riesgo, alto y muy alto riesgo. Con relativa frecuencia no bien definida, nosotros hemos observado la presencia de un grupo de pacientes de bajo riesgo que conforme se van realizando los estudios inmuno moleculares complementarios utilizados para definir la naturalidad de la línea leucémica comienzan a compartir características de pacientes con criterios de riesgo intermedio quienes se les asigna, un protocolo no estandarizado con manejo que va modificándose de acuerdo a su evolución.

Es por esto que se intenta definir en este trabajo las características de estos pacientes, evaluar su mortalidad, y realizar un análisis descriptivo básico para este grupo de paciente. Todo lo anterior para conocer el comportamiento de este grupo de pacientes y determinar conductas que permitan tratar de mejorar la sobrevivencia de los pacientes de este grupo ayudando a la población sonoreense afectada con esta patología.

VIII. METODOLOGIA

a) PACIENTES

La muestra explorada incluyo 47 pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de bajo riesgo de la fuente de datos del archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora de enero del 2004 a junio del 2010 de los niños atendidos en el servicio de oncología. Los criterios para bajo riesgo que se tomaron en cuenta fueron: edad mayor de un año y menor de 10 años, sin masa mediastinal al diagnóstico, visceromegalias menores a 10 cm cada una (hígado, bazo), una cuenta de leucocitos menor de 50.000, no infiltración leucémica extramedular (Sistema nervioso central, testículos).

La muestra final incluyo 33 pacientes de bajo riesgo. Se excluyeron 14 casos por las siguientes causas: 4 por traslado a otras instituciones, 3 por recibir tratamiento diferentes; 3 por presentar recaída: 2, los que no completaron inducción por muerte; 4 por otra causa; 1 por expediente que no fue posible encontrarlo, De este grupo se reclasifican en riesgo intermedio los que cumplan por lo menos uno de los siguientes criterios:

-Edad menor de 2 años ó mayor de 6 años

-Cuenta en primera biometría hemática de leucocitos arriba de 20.000 uL

-Índice BFM mayor o igual de 0.8 hasta 1.7 (obtenida por la ecuación. $FR = 0.2 \times \log(\text{número de blastos en sangre /ul} + 1) + 0.06 \times \text{tamaño del hígado} + 0.04 \times \text{tamaño del bazo (tamaño en centímetros del órgano bajo el borde costal)}$).

-Índice de DNA ≤ 1.16 (obtenido en aspirado de médula ósea o sangre periférica)

-Enfermedad mínima residual positiva en la semana 5 de la terapia de inducción

Veintiséis pacientes registraron por lo menos una característica de las anteriores mencionadas.

La muestra final fue 36 pacientes en la cual corresponden 25 casos que cumplían con un criterio de riesgo intermedio,. Otros (11) casos estuvieron considerados dentro de la clasificación clínica de bajo riesgo.

VIII b) Tipo de estudio

- Retrospectivo, exploratorio

VIII c) Definición de variables operacionales

Variable	Concepto	Medición	Escala	Fuente
Dependiente				
Respuesta al tratamiento	Evaluación de la respuesta al tratamiento en base a los meses libres de enfermedad hasta el momento del estudio	En meses	continua	Archivos, cuestionario
Independiente				
Criterio de riesgo intermedio	Clasificación de pacientes en base a características clínicas inmunobiológicas para su tratamiento	Resultado de división de pacientes determinado por suma de variables	Cualitativa binominal	Archivos, cuestionario
Edad	Medición del tiempo de vida de un sujeto desde su nacimiento hasta el momento de inclusión del estudio	Años cumplidos de vida	continua	cuestionario
Cuenta de leucocitos a diagnóstico	Número de glóbulos blancos en la primera biometría hemática al diagnóstico	Cantidad de leucocitos medidos en sangre periférica por mm ³ en niños de LLA de RI	Continua 0=≤10.000 1= 11.000 – 25.000 2= 26.000 – 49.000	Reporte de laboratorio clínico
Fenotipo LLA	Tipo de linaje T ó B en proliferación	Detección de anticuerpos monoclonales de superficie T ó B por citometría de flujo	Cualitativa nominal dicotómica 0= desconoce 1= B 2= T	Reporte de laboratorio
Índice B FM (volumen tumoral)	Cantidad de células leucémicas calculada en 1×10^{12} que reduce el riesgo de los pacientes	$FR=0.2 \times \log(\text{número de blastos en sangre /ul} + 1) + 0.06 \times \text{tamaño del hígado} + 0.04 \times \text{tamaño del bazo}$	Continua y agrupa a los individuos Bajo riesgo=<0.8 Riesgo intermedio= 0.8 – 1.69 Alto riesgo> 1.7	Reporte de laboratorio y la historia clínica. archivos
Alteración genética	Alteración cromosómica o estructural detectada en el cariotipo	Resultado genético detectado por cariotipo o bandeó	Cualitativa nominal 1=normal 2=anormal 3=no se sabe	Reporte de laboratorio oncología
Numero de cromosomas en el individuo	Alteración en la cantidad de los cromosomas	Resultado genético determinado por cariotipo	Continua 0=diploide 1=hipodiploide 2=hiperdiploide 3=no se sabe	Reporte de laboratorio
Índice de DNA	Contenido de DNA medible	Cantidad de DNA por citometría de flujo	Continua 1=≤ 1.16 2 = ≥1.16 3 = no se hizo	Reporte de laboratorio
Respuesta al tratamiento en el día 7	Persistencia de blastos en el día 7 en el frotis de sangre periférica más de 1000 mm ³	Porcentaje de blastos en el frotis de sangre periférica de tratamiento con prednisona	Continua 0=buena 1=mala 2=no se sabe	Reporte de laboratorios
Respuesta al tratamiento día 14	Persistencia de linfoblastos en el día 14 en médula ósea a pesar de quimioterapia	Porcentaje de linfoblastos en médula ósea al día 14 a pesar de quimioterapia	Continua 1=buena ≤5% 2=mala ≥5% 3= no se sabe	Reporte laboratorio oncología
Enfermedad mínima residual	Medición por citometría de flujo del conteo mínimo de 100000 células monoclonales	Porcentaje de blastos en la médula ósea a la semana 5 del tratamiento	Cualitativa nominal 0=no se hizo 1= negativa 2=positiva	Reporte laboratorio de oncología

IX. RESULTADOS

La tabla 5 describe las características clínicas de los pacientes analizados. Los datos se señalan según los criterios de bajo riesgo y riesgo intermedio considerados para el estudio.

Tabla 5. Descripción Clínica de pacientes con leucemia aguda linfoblástica clasificados como Riesgo Intermedio y Bajo Riesgo. Agosto 2010

Característica Clínica	Pacientes	%	Característica Clínica	Pacientes	%
Edad			Cariotipo		
1 a 2 años	6	16.6%	Normal	9	25%
3a 5 años	17	47.2%	Anormal	5	13.8%
6 a10 años	13	36.1%	Sin reporte	22	61.1%
Sexo			Ploidía		
Femenino	15	41.6%	Diploidía	6	16.6%
Masculino	21	58.3%	Hiperdiploide	7	19.4%
Cuenta de leucocitos mm³			Pseudoploidia	2	5.5%
<10.000	25	69.4%	Sin reporte	21	58.3%
10.000 - 25.000	6	16.6%	Inmunofenotipo		
26.000 - 49.000	5	13.8%	B	22	61.1%
Tipo morfológico de LAL			Sin reporte	14	38.8%
L1	15	41.6%	Respuesta Esteroide		
L2	21	58.3%	Buena	25	69.4%
Índice BFM recaída*			mala	1	2.7%
≤0.8	10	27.7%	No se sabe	10	27.7%
>0.81- <1.69	26	72.2%	Respuesta medular al día 14		
> 1.7	0	0	M1	35	97.2%
Índice DNA			No reportada	1	2.7%
< 1.16	8	22.2%			
>1.16	6	16.6%			
Sin reporte	22	61.1%			

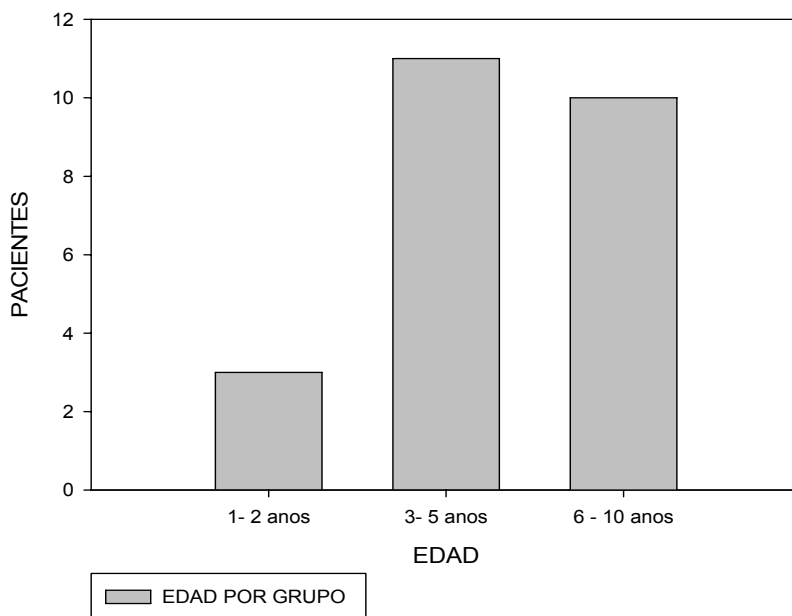
Índice
recaída

de
BFM:

$$0.2 \times \log (\text{número de blastos en sangre /ul} + 1) + 0.06 \times \text{tamaño del hígado} + 0.04 \times \text{tamaño del bazo}$$

La muestra incluyo 36 casos los cuales se distribuyen por edad en tres series de datos; para las edades de 1 – 2 años se registran 6 casos (16.6%) de 3 a 5 años 17 casos (47.2%) y para las edades de 6 a 10 años 13 casos (36.1%). La figura 1 muestra dos picos mayores de presentación a los 4 y 7 años de edad. La media de edad de la muestra fue de 4.84 años. La distribución del sexo determino una relación 1:2 a favor de sexo masculino.

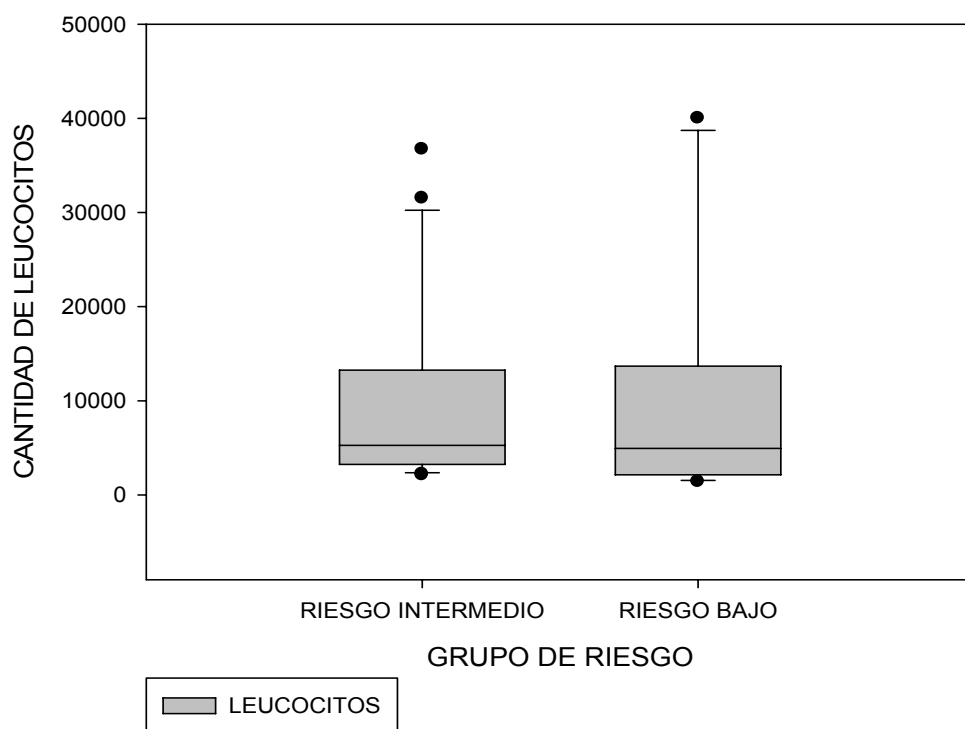
EDAD LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA. AGOSTO 2010



El conteo de leucocitos para el riesgo intermedio muestra los casos distribuidos en tres grupos; determinados por las cantidades leucocitos menor de 10.000 en 25 casos (69.4%), leucocitos entre 11.000 mm³ - 25. 000 mm³, 6 casos (16.6%) leucocitos entre 26.000 mm³ - 49.000 mm³; 25 casos (13.8%). En este grupo de leucocitos la cantidad de leucocitos fue reclasificada en grupo de riesgo intermedio y bajo riesgo con la finalidad de analizar la media de glóbulos blancos.

El resultado obtenido para el primer grupo clasificado como riesgo intermedio tiene una media de 9.150 mm³ leucocitos y el grupo de riesgo bajo tiene una media de 11.573 mm³ ambos grupos fueron analizados por t student pariado para determinar la diferencia de medias encontrando una P= 0.0562 **Figura 2**

LEUCOCITOS POR GRUPO DE RIESGO. AGOSTO 2010



En relación a la clasificación morfológica de la FAB se incluyeron L1 15 casos (41.6%) y L2 21 casos (58.3%), otro criterio de riesgo intermedio tomado en consideración incluido fue el índice BFM de recaída determinado por la formula siguiente: Índice BFM: $0.2 \log(\text{cuenta de linfoblastos en sangre} + 1) + (\text{hígado cm} \times 0.06) + \text{Bazo cm} \times 0.04$; de acuerdo a lo descrito por grupo BFM se clasifico en tres apartados asignados como ≤ 0.8 , $>0.81 - 1.69$, y $>$ de 1.7. La mayor parte de los casos 26 (72.2%) ingresaron a la clasificación de >0.81 . los criterios

inmunológicas--moleculares considerados en el estudio fueron cariotipo, inmunofenotipo y la ploidías. En la mayoría de los casos no se encontró reporte en estos apartados, como se describe en la tabla 5.

En relación al inmunofenotipo hubo 22 casos (61.1 %) con linaje B. Para valorar la respuesta al tratamiento se estudiaron la respuesta al esteroide la cual fue catalogada como buenos respondedores en 25 casos (69.4%). La respuesta medular al tratamiento en el día 14 registró como respuesta M1 en 35 casos (97.2%).

Se llevo a cabo un análisis de regresión en el que se realizaron dos modelos en los que se incluyeron los criterios de riesgo intermedio y su predicción del resultado del tratamiento determinado por el tiempo libre de enfermedad, el **modelo 1** incluyo los criterios de riesgo intermedio analizando leucocitos, índice de DNA, enfermedad mínima residual (EMR), clasificación BFM, estado remisión, recaída, edad, con una R^2 de 0.84 con un análisis de varianza significativo con una $P= 0.0010$.

En el **modelo 2** se excluyo la EMR y el estado de recaída, excluidos por baja significancia en un análisis bivariado por prueba de Fisher y Pearson; el análisis 2 determinó la predicción del resultado del tratamiento por el tiempo libre de enfermedad. La tabla 6 y 7 muestran los dos modelos y los resultados para cada criterio de riesgo intermedio cuando se analizan en relación al estado de sobrevida.

MODELO 1.

Tabla 6. RESUMEN

RSquare	0.84992
RSquare Adj	0.72293
Root Mean Square Error	12.16172
Mean of Response	25.92
Observations (or Sum Wgts)	25

Análisis de Varianza

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	11	10889.044	989.913	6.6928
Error	13	1922.796	147.907	Prob > F
C. Total	24	12811.840		0.0010*

Parametros Estimados

Criterios de Riesgo intermedio		Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept		-17.81299	13.32032	-1.34	0.2041
Leucocitos		0.0007857	0.000485	1.62	0.1289
Indice de DNA[Menor de 1.16]		-8.401731	8.334342	-1.01	0.3318
Indice de DNA[Mayor de 1.16]		-3.75086	6.943623	-0.54	0.5982
EMR[0]		17.775956	19.95739	0.89	0.3893
EMR[Positivo]		-12.79728	19.60446	-0.65	0.5253
Clasificacion BFM[0]		-5.044595	9.420541	-0.54	0.6014
Vivo	Biased	21.185177	5.837638	3.63	0.0031*
Muerto	Biased	1.7566941	10.44933	0.17	0.8691
Abandono	Biased	-20.16934	10.72077	-1.88	0.0825
recaídas	Zeroed	0	0	.	.
edad_general		2.4962342	1.438804	1.73	0.1064
(edad_general-4.84)*(Leucocitos-9150.4)		0.0003638	0.000195	1.86	0.0851

Efecto del test

Variable Nparm		DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F	
Leucocitos	1	1	388.90160	2.6294	0.1289	
Indice de DNA	2	2	150.31305	0.5081	0.6131	
EMR	2	2	175.67887	0.5939	0.5665	
Clasificacion BFM	1	1	42.41220	0.2867	0.6014	
Estado	3	2	503.86899	1.7033	0.2203	LostDFs
Recaidas	1	0	0.00000	.	.	LostDFs
edad_general	1	1	445.20226	3.0100	0.1064	
edad_general*Leucocitos	1	1	513.84352	3.4741	0.0851	

MODELO 2**Tabla 7. RESUMEN**

RSquare	0.841152
RSquare Adj	0.72769
Root Mean Square Error	12.05681
Mean of Response	25.92
Observations (or Sum Wgts)	25

Analisis de Varianza

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
Model	10	10776.708	1077.67	7.4135	
Error	14	2035.132	145.37		
C. Total	24	12811.840			0.0005*

Parametros Estimados

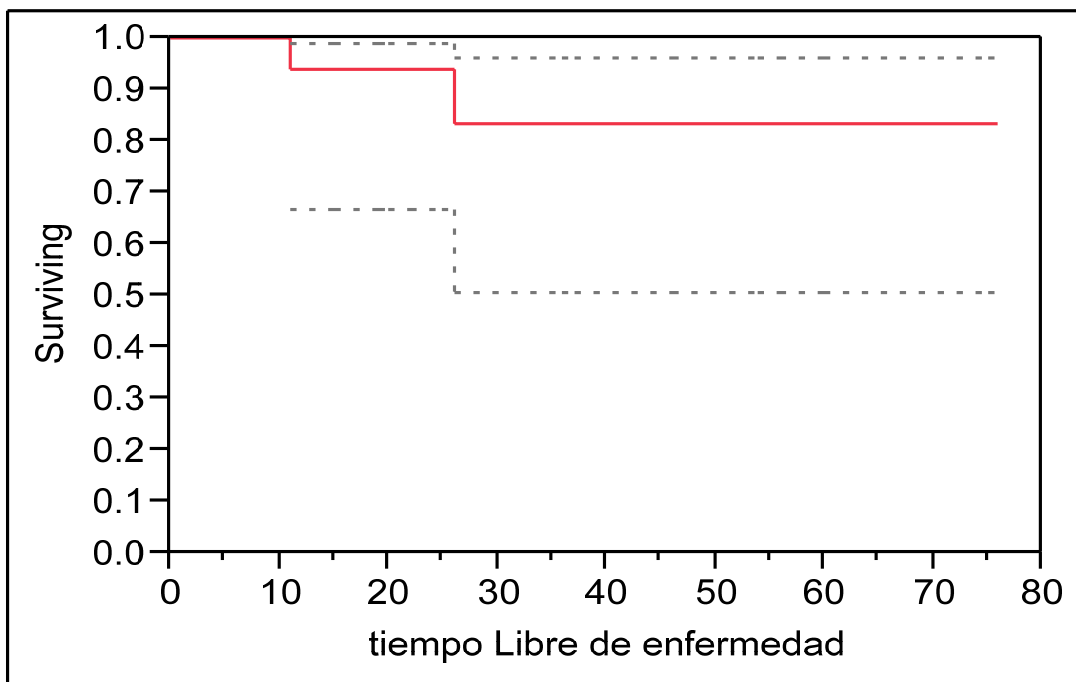
Criterios de riesgo intermedio	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	-20.84459	12.71515	-1.64	0.1234
Leucocitos	0.0008638	0.000472	1.83	0.0887
Indice de DNA[Menor de 1.16]	-14.91559	3.847645	-3.88	0.0017*
Indice de DNA[Mayor de 1.16]	-11.18266	4.39717	-2.54	0.0234*
Clasificacion BFM[0]	-10.8237	5.601076	-1.93	0.0738
Vivo	20.499828	5.734528	3.57	0.0030*
Muerto	1.1115696	10.33317	0.11	0.9159
Abandono	-19.4749	10.59889	-1.84	0.0875
edad_general	2.5101026	1.426305	1.76	0.1003
(edad_general-4.84)*(Leucocitos-9150.4)	0.0001867	0.000304	0.61	0.5487
(edad_general-4.84)*(Leucocitos-9150.4)*Clasificacion BFM[0]	-0.000185	0.00028	-0.66	0.5199

Efecto del Test

variables	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Leucocitos	1	1	486.6241	3.3476	0.0887
Indice de DNA	2	2	7391.8300	25.4248	<.0001*
Clasificacion BFM	1	1	542.8415	3.7343	0.0738
estado	3	3	1991.7833	4.5673	0.0197*
edad_general	1	1	450.2179	3.0971	0.1003
edad_general*Leucocitos	1	1	54.9041	0.3777	0.5487
edad_general*Leucocitos*Clasificacion BFM	1	1	63.3428	0.4357	0.5199

Se llevo a cabo análisis de sobrevida del grupo de riesgo intermedio por análisis cualitativo de kaplan Meier determinando el tiempo libre de enfermedad y su evento de recaída, obteniendo una sobrevida de 83% como se muestra en la **figura 3**

Figura 3. Análisis de Sobrevida grupo de riesgo intermedio. Agosto 2010



X. DISCUS ION

Los criterios pronósticos en leucemia aguda linfoblástica han sido la base para dirigir el protocolo de tratamiento, estos criterios se han ido reactualizando en base a las técnicas de inmunología y biología molecular. Técnicas que han permitido profundizar ahora en el linaje de la leucemia, la presencia de lesiones cromosómicas adversas, respuestas buenas o malas por inmunología basadas en la enfermedad mínima residual e índices de replicación celular y también las ploidías obtenidas por citometría de flujo.

El presente trabajo llevado a cabo en el servicio de oncología del hospital infantil es un estudio descriptivo, exploratorio que ha incluido casos donde analizamos los factores de riesgo intermedio que literalmente no se encuentran bien consensados en la mayoría de la literatura internacional.

Los criterios de riesgo intermedio que se han descrito, incluyen edad, índice DNA, cuenta leucocitaria, índice de recaída BFM, enfermedad mínima residual, alteraciones genéticas, respuesta al esteroide, respuesta al día 14 de la médula ósea. Se ha consensado que la edad es un determinante en los criterios pronósticos para riesgo intermedio, diversas clasificaciones han agrupado a la edad en diferentes rangos que permitan determinar diferentes criterios de respuesta al tratamiento; para este trabajo se consideró para a análisis los siguientes grupos de edad: menor de 2 años y mayores de 6 años.

Dentro de la literatura se reconoce a la edad como un criterio importante para definir a los grupos de riesgo, a nosotros este criterio se acerca a la significancia $P= 0.0851$ cuando es ajustada por la cuenta de leucocitos. Su análisis toma mayor relevancia cuando es llevado a cabo en conjunto con otras criterios de riesgo intermedio, en este primer modelo de regresión, para ver su interacción con

diversos criterios de riesgo intermedio, (edad en general con relación a leucocitos $P= 0.085$, pacientes que abandonaron $P=0.0825$) los más significativos, no así cuando se analiza independiente con una P no significativa. A pesar de esto el tamaño de la muestra no nos permite dejar de considerar su importancia.

Otro criterio que delimitan los factores pronósticos han sido la cantidad de glóbulos blancos en el momento que el paciente se diagnóstica. Para los criterios de riesgo intermedio la clasificación de riesgo incluye una subdivisión de glóbulos blancos por arriba de 25.000 /ul que en este grupo de estudio corresponde a 30.5% de los casos. Los cuales fueron analizados por una t pareada para diferencia de medias no encontrando significancia estadística $P= 0.0562$ la media de glóbulos blancos total fue de 9.890 /ul.

Se ha publicado en algunas series europeas un índice BFM donde participan los leucocitos como carga tumoral y determinada por la siguiente fórmula ($FR = 0.2 \times \log (\text{número de blastos en sangre /ul} + 1) + 0.06 \times \text{tamaño del hígado} + 0.04 \times \text{tamaño del bazo (tamaño en centímetros del órgano bajo el borde costal).)$ que subdivide en tres subgrupos a nuestros paciente, para definir el índice de riesgo de recaída BFM, el cual fue evaluado encontrándose en un 72.2% de casos en riesgo intermedio y alto riesgo, cuando fue asociado al crecimiento del hígado y bazo.

Estos criterios nos permiten ahora reconocer a este índice BFM como una señal de alerta a estudiar en un nuevo trabajo de investigación que nos permita sustentar con mayor fuerza lo obtenido en uno de los modelos matrilineales, donde observamos una participación al buscar la interacción con otros criterios de riesgo intermedio obteniendo un valor de probabilidad cercano a la significancia pero por el momento no significativa $P= 0.0738$.

Desde 1991 en el estudio que se realizó por el grupo BFM para el tratamiento de los pacientes ⁽¹⁵⁾ basados en el riesgo de clasificación que tomaba en cuenta las mismas características (edad, cuenta de leucocitos, respuesta al esteroide, respuesta al día 14 y el **índice de recaída BFM**) menciona como riesgo intermedio a aquellos pacientes cuyo un índice de recaída se encontraba por arriba de 0.8. hasta el rango de 1.7. Ellos eran candidatos a utilizar regímenes de metotrexate a dosis altas 5 gr /msc y registran una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 74.7%. Presentaron una tasa de recaída de 2% y fue aislada a sistema nervioso central en un 0.6% y precisamente de los pacientes con índices de BFM de recaídas arriba de 1.2. el resto de recaídas 1.4% fue a testículo en varones.

Posteriormente en comparación al régimen y el artículo anterior el mismo grupo de estudio BFM saca su descripción del BFM 95. Möricke, en su artículo, también cataloga los pacientes en riesgos bajos, intermedios y altos, igualmente basados en características de: conteo de glóbulos blancos, edad de los pacientes, inmunofenotipo, respuesta al tratamiento, y aberraciones genéticas desfavorables. Es un estudio igualmente con un número amplio de pacientes, 2169 y de estos un 53% se catalogó como riesgo intermedio y se estima un 80% de tasa de curación. Se reporta una tasa de supervivencia a 6 años de 79.8%. También se evaluó en este grupo la aleatorización de estos pacientes de grados intermedios para agregar al manejo citarabina a dosis medias en la etapa de consolidación, que igualmente demostró que no mejora la tasa de supervivencia de estos pacientes comparados con el metotrexate solo. Para este autor también se estratifico en los siguientes criterios de mediano riesgo: que no tengan criterios de alto riesgo, los glóbulos blancos arriba de 20.000 y la edad al diagnóstico entre 1 y 6 años, y/o de

células T. este grupo no considera como riesgo de clasificación la infiltración al sistema nervioso central. Además se considera que los pacientes de este riesgo, se observó que abolir las dosis de Radioterapia profiláctica en estos pacientes no repercute en la supervivencia.

En una búsqueda intencionada de análisis entre las diferentes criterios de riesgo intermedio y su implicación con el tiempo libre de enfermedad en este pequeño grupo de pacientes con diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda de bajo riesgo se incluyeron modelos de regresión, los criterios de la tabla 6 y 7, las cuales nos permiten a pesar de ser una muestra pequeña donde no podemos realizar inferencias solo tomar en cuenta algunos aspectos al interior de este trabajo por la limitación que nos deja la pérdida de casos sin registro de los criterios de riesgo intermedio inmunomoleculares (Índice de DNA y ploidías 61.1%, alteraciones cromosómicas) además de tener pocos casos con reporte de enfermedad mínima residual como un estudio que se está realizando desde enero 2009 a la fecha. Aún así el análisis de estos criterios determinó en estos modelos de regresión una significancia apropiada para los criterios que a continuación se mencionan índice de DNA menor de 1.16 $P= 0.0017$, un índice de DNA mayor a 1.16 $P = 0.0234$, estado actual de vida en el paciente $P= 0.0030$.

Estos análisis permitieron demostrar otros criterios de riesgo intermedio que también tienen relevancia aunque con menor fuerza, como: el conteo de leucocitos $P= 0.087$, el índice de recaída BFM $P= 0.078$ y la edad en general 0.10; para la participación en el resultado final del tratamiento, como se ha mencionado en tamaño de muestra y la variabilidad biológica de los niños que tienen leucemia influyen en forma acumulativa en el éxito del tratamiento.

Por otro lado en cuanto a la literatura, Arico en su estudio resultados a largo plazo de la AIEOP-95, mostró el valor pronóstico del índice de DNA en los diferentes grupos de riesgo, (bajo, medio y alto) de un gran número de pacientes 1774, (79.4%) 1395 fueron de riesgo intermedio. Presenta una probabilidad de supervivencia a 10 años de 72.5% y una supervivencia global de 83.3%, mientras que en el grupo de riesgo intermedio, una probabilidad de supervivencia de 75.1% a 10 años y una supervivencia de 87.5%, los pacientes con índice de DNA favorables (mayor de 1.16 pero menor de 1.6) en el mismo grupo intermedio mejoró de 73.9% a 83.8%. la conclusión de este estudio fue que el índice de DNA favorable si mejora la supervivencia en el grupo especial de riesgo intermedio y de alto riesgo. Como en otras literaturas no mencionan exactamente cuáles son los criterios de riesgo intermedio pero si dejan ver exactamente cuáles son altos y bajos riesgo y los que no se acomodan en estos grupos fueron catalogados como riesgo intermedio. Dentro de sus características de bajo riesgo: son pacientes en edades entre 1 y 5 años de edad, con conteo de glóbulos blancos menores de 20.000 uL, índices favorables mayores de 1.16 y menores de 1.6 con remisión completa al día 43 y ausencia de lo siguiente: células de LLA-T, afección extramedular, pobre respuesta a la prednisona, al día 8, ph (+), o BCR/ABL, MLL t:(4:11). Los de alto riesgo se clasificaron con cualquiera de estas características: lactantes menores de 1 año con CD10 (-), MLL, no remisión completa y Ph (+). El resto de pacientes se catalogó como riesgo intermedio. Igualmente en este estudio los pacientes de riesgo intermedio se dividieron en los que presentaban glóbulos blancos mayor de 20.000 y edades entre menor de 1 año y mayor de 6 años, con el fin de aleatorizar si se utilizaban bolos de dexametasona junto con vincristina, y

finalmente se llegó a la conclusión que no mejoran la supervivencia, a 7 años 77 % vrs 78%. En conclusión el índice de DNA favorece la supervivencia de los pacientes con LLA y permite intensificar los protocolos de tratamiento, disminuyendo su tasa de recaídas.

Otros autores sin embargo, Jeha y Pui, en su artículo, riesgo adaptado del tratamiento en leucemia linfoblástica aguda; enfatizan además de las otras características en la Enfermedad mínima residual para clasificar el riesgo intermedio. Mayor de 0.01% pero menor de 0.99% porque al llegar a 0.1% lo consideran de alto riesgo. Según el protocolo St Jude estudio XVI, los pacientes a quienes se le realizan EMR al día 15 se dividen entre los que son menor de 1% y mayor de 1% estos a su vez se continua el tratamiento de inducción establecido y al final de esta etapa se vuelve a realizar la EMR para definitivamente estratificar a los pacientes en Bajo, intermedio y Alto pero según EMR. De estos los que resulten positivos mayores de 0.01 % pero menores de 1% se consideran de riesgo intermedio. Realmente la literatura enfatiza más en los pacientes de riesgo intermedio en aquellos con características moleculares e inmunológicos más que en la clínica para poder estratificar el riesgo intermedio.

Para nuestros pacientes la sobrevida global, medida en el tiempo libre de enfermedad en meses desde su diagnóstico hasta la fecha del estudio relacionada con el estado de enfermedad de estar vivos y en remisión continua y algunos bajo vigilancia. Es de 83% muy parecida a la alcanzada con respecto a los artículos revisados de la literatura.

IX. CONCLUSIONES

El presente trabajo permite llegar a la conclusión que las características clínicas de los pacientes reclasificados como riesgo intermedio no son tan significativas comparada con los pacientes de bajo en cuanto a la respuesta del tratamiento de los pacientes tratados en el hospital infantil del estado de sonora. Sin embargo las características inmunológicas, como son el índice de DNA si guardan una relación importante igualmente como la estimada en la literatura, para la respuesta del tratamiento. Quizás se tienen limitaciones ya que la muestra del estudio fue pequeña y solamente se tienen un 40% de los pacientes a quienes se les pudo realizar estos estudios. Igualmente las alteraciones cromosómicas tanto en estructura y número son valiosas para poder estratificar a los pacientes y así trabajar aun más en su tratamiento individualizado en base a su riesgo clasificado.

Por otra parte, para responder la hipótesis, de este trabajo, consideramos no se faltan un número de pacientes mayor para sustentar este estudio y dar mejor representatividad, por lo que por el momento rechazamos nuestra hipótesis nula.

El análisis nos permitió conocer y analizar la respuesta al tratamiento de niños con LLA de bajo riesgo, reclasificados en riesgo intermedio en el servicio de oncología del HIES del 2004 – 2010, hasta el momento vimos una respuesta adecuada que inclusive sobrepasa el de algunos artículos publicados en la literatura que mencionan cerca del 75%.

Observamos que el índice de BFM, es algo que podríamos empezar a utilizar en nuestro servicio, inclusive realizar más adelante estudios enfocados en este dato para poder seguir con la investigación y mejora de nuestros niños.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Rosell Mas Ana Isabel, et al, Leucemias. Disponible en línea <http://medynet.com/usuarios/jraquilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/leucemia>
2. Pizzo AP, Poplack DG. (2006). Principles and practice of Pediatric Oncology, Leukemia Lymphoblastic Acute 4th. Ed.Lippincott- Raven. USA. pp 538-590.
3. Maureen M. O'Brien, MD, and Normal J. Lacayo, MD. Acute leukemia in children. Rakel RE, Bope ET. Conn's Current Therapy 2008. Section 6. Acute Leukemia in Children, p. 446-453. © 2008 Elsevier Inc.
4. Mejía Aranguré Juan Manuel, et al, epidemiología de las leucemias agudas en niños parte 1. Revista Médica del IMSS 2005; 43 (4) 323- 333.
5. www.inegi.gob.mx. "estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer, datos nacionales". Instituto nacional de estadística, geografía e informática. MÉXICO, D.F., A 4 DE FEBRERO DE 2007
6. Miramón-Mendoza R. (2000). Epidemiología del niño con Cáncer: experiencia de 20 años en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Tesis de Especialidad Médica.

7. Rendón-García H. y Covarrubias-Espinoza G. (2003). Leucemia Linfoblástica Aguda: Resultados de Tratamiento con el protocolo HIES 06. Bol. Med. Hosp. Infantil del Estado de Sonora 20: 24-29.
8. Rob Pieters, MD, MSc, PhD a,* William L. Carroll, MD b Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia . Pediatr Clin N Am 55 (2008) 1–20
9. Philip Lanz K , MB, Ch. B. Pediatric hematology and oncology, fourth edition, Acad Press. 415-439.año 2005
10. www.uninet.edu/congnat/ICVHAP/.../tecnicas.htm **Técnicas de Citometría.**
[Profª. Fariña](#)
11. Ching-Hon Pui. Childhood Leukemias. Cambridge University Press. St Jude Children's Research Hospital Memphis, Tennessee. 3 a 238; 1999
12. Arico Maurizio, Long-Term Results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Insight on the Prognostic Value of DNA Index in the Framework of Berlin- Frankfurt-Muenster–Based Chemotherapy. Journal Of Clinical Oncology volumen 26 number 2 January 10 - 2008 paginas 283 – 289.
13. Möricke Anja . Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Clinical trials and observations. Blood, 1 Mayo 2008 _ Volumen 111, Number 9.
14. contacto.med.puc.cl/oncología.../protocolo_leucemia protocolo de tratamiento de leucemia

15. Counter Val entino, Int ensive BFM chem otherapy f or childho od A LL: interim analysis of the AIEOP-ALL 91 study. *Haematologica* 1998; 83:791-799
16. Malcolm Sm ith, Uniform Approach t o Risk Classification and Treat ment Assignment for Children with Ac ute Ly mphoblastic L eukemia. *J Clin Onco l* 14:18-24, 1996.
17. Rivera Luna Roberto, La importancia de los factores pronósticos en leucem ia aguda li nfoblástica (LAL) en la población pediátr ica en un país en vías desarrollo. *Revista del instit uto nacional de cancerología volumen 46, núm.4 octubre – diciembre 2000 pp 260 – 266.*
18. Sima Jeha , MDa ,b,* , Ching-Hon Pui, MDa,c . Ri sk-adapted Tr eatment of Pediatric Acute Lymphoblastic L eukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 973–990
19. Sierrasesúmaga Luis. *Tratado de oncología pediátrica. enfermedades malignas del niño y el adolescente.* Pp 251-258.
20. Basso, Giuseppe Risk of Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Predicted By Flow Cytometric Measurement of Res idual Disease on Day 15 Bone Marrow. *J Clin Oncol* 27:5168-5174. © 2009
21. Friedmann Alison M. The Role of Prognosti c Featu res in th e Treatm ent of Childhood Acute Lymphoblastic leukemia. *Oncologist* 2000;5;321-328