



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---

---

RESPUESTA DE LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN  
PACIENTES CON LLA DEL HIMFG EXPERIENCIA DEL 2008-  
2012

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. DENISE GARCÍA ESPINO  
DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS ENRIQUE JUAREZ  
VILLEGAS



Ciudad de México, Febrero 2016



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.



## HOJA DE FIRMAS

---

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO**  
**ACADÉMICO**

A handwritten signature in black ink, appearing to be "L. Juárez Villegas", is written over a horizontal line.

---

**DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS**  
**JEFE DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO**  
**GÓMEZ**

Agradezco a:

Mis padres por apoyarme en todo momento en cada una de las etapas de mi formación profesional.

Mamá gracias por apoyarme en los momentos más difíciles en cada momento de mi vida, por darme tu apoyo y tener las palabras adecuadas que me hacen sentir mejor, justo en los momentos en los que he estado a punto de rendirme. Gracias por todos tus desvelos, amor y dedicación que pones en cada una de tus acciones hacia mi. Gracias por ser mi mayor apoyo incondicional.

Papá gracias por darme el ejemplo de no conformarme y luchar cada día por una mejor calidad de vida, gracias por enseñarme que para obtener las mejores cosas hay que sacrificar otras, pero la satisfacción al obtenerlas es mucho más grande. Gracias por apoyarme siempre y desvelarte cada día que me llevas al hospital y me recoges, aunque tengas que esperar a veces varias horas a que salga.

Mi hermana por ser mi mejor amiga, por escucharme, por animarme y consentirme. Gracias por todos los momentos que me dedicas y que pasamos juntas, siempre son y serán los mejores momentos de mi vida. Aunque pasen días sin verte recuerda que siempre estás en mis pensamientos y en mis mejores recuerdos. Gracias por ser un ejemplo de orden y de lucha por lo que realmente se quiere.

Mis dos mejores amigos peludos gracias por esperarme cada noche y recibirme con alegría y amor.

Gracias a mi familia por todo el apoyo que me han brindado desde niña que decidí estar en este estilo de vida llamado medicina.

Agradezco a:

Mi tutor el Dr. Luis Enrique Juárez Villegas por su tiempo, dedicación y paciencia. Por ser una excelente guía durante este proceso, por compartir su pasión por la oncología siendo mi tutor.

Agradezco al Hospital Infantil de México Federico Gómez por haberme mostrado lo fuerte que puedo llegar a ser, por retarme intelectual, emocional y físicamente, por dejarme ser parte de su historia.

Mis pacientes que cada uno de ellos me enseñó algo distinto, por aquellos que aunque ya no están con nosotros, me regalaron una sonrisa que me hizo darme cuenta que cada desvelo vale la pena, de todos aprendí algo nuevo y los llevare en mi mente.

¡Gracias!

## **INDICE**

## **PÁGINA**

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	7
3. MARCO TEÓRICO	8
4. ANTECEDENTES	21
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
7. JUSTIFICACIÓN	22
8. OBJETIVOS	23
9. HIPOTESIS	23
10. MATERIALES Y MÉTODOS	23
11. PLAN DE ANÁLISIS	24
12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	24
13. RESULTADOS	26
14. DISCUSIÓN	32
15. CONCLUSIÓN	33
16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	34
17. CRONOGRAMA	35
18. REFERENCIAS	36

## RESUMEN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años. Es una enfermedad neoplásica caracterizada por acumulación de células hematopoyéticas pobremente diferenciadas, es un desorden clonal, que se origina de una célula que ha acumulado varias mutaciones en genes que regulan la proliferación, supervivencia y diferenciación celular.

En cuanto a factores de riesgo se ha documentado relación con síndromes genéticos como síndrome de Down, ambientales como exposición a radiación ionizante, bencenos entre otros.

Ante un paciente con sospecha clínica de LLA debe ser complementada con pruebas hematológicas y metabólicas.

El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, realizando el diagnóstico con la presencia de al menos 25% de blastos en médula ósea, además se obtiene muestra para realizar estudios de morfología, citoquímica, fenotipo, cariotipo y de biología molecular. Además se debe realizar punción lumbar para análisis de LCR y radiografía de tórax en búsqueda de masa mediastinal.

El tratamiento se divide en cuatro fases: inducción a la remisión, consolidación, intensificación y mantenimiento.

Durante la primer fase de tratamiento se documenta mediante aspirados de médula ósea la remisión medular.

Este estudio se realizó la revisión de expedientes centrándose en la fase de inducción a la remisión, siendo esta la fase más importante del tratamiento, en el que se encontró que existe una supervivencia del 88.3% en pacientes pediátricos tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

En cuanto a las defunciones estas se encuentran relacionadas a los pacientes con mayor riesgo de recaída, siendo la principal causa la presencia de infecciones y complicaciones posteriores a la misma.

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad potencialmente curable en la que el éxito del tratamiento depende de la detección oportuna de la enfermedad. Los pacientes son clasificados de acuerdo con los hallazgos clínicos, biológicos, moleculares y de respuesta a la terapia inicial en grupos de riesgo habitual y de riesgo alto con el fin de dirigir la terapia médica para reducir el riesgo de recaída.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia anual de 30 a 40 casos por millón, representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años.<sup>1</sup> Es una enfermedad potencialmente curable en la que el éxito del tratamiento depende de la detección oportuna de la enfermedad.<sup>2</sup> Los pacientes son clasificados de acuerdo con los hallazgos clínicos, biológicos, moleculares y de respuesta a la terapia inicial.

Los signos y síntomas reportados en la literatura internacional incluyen fiebre (61% de los pacientes), hemorragias (en 48%), dolor óseo (en 23%), linfadenopatías (en 50%), esplenomegalia (en 63%) y hepatomegalia (en 68%).

El abordaje inicial consiste en: Historia clínica completa, exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete (Biometría hemática completa, electrolitos, ácido úrico, deshidrogenada láctica, pruebas de función hepática y renal, así como estudios de rayos X de tórax para confirmar o descartar masa mediastinal. Si el médico tiene la sospecha que el paciente puede tener LLA se realizará un aspirado de médula ósea y una punción lumbar para diagnosticar, clasificar y fenotipificar la enfermedad del paciente.

Es tan trascendente el buen diagnóstico y estratificación de los pacientes, que de ello dependerá la intensidad de la quimioterapia y el grupo clínico al que pertenecerán.

Los factores que nos permiten estratificar a los pacientes en grupos de riesgo se pueden dividir en tres grupos, los inherentes al paciente (edad, sexo,), los inherentes a la enfermedad (número de leucocitos al diagnóstico, infiltración testicular o al sistema nervioso central, fenotipo T o B, coexpresión mieloide, alteraciones citogenéticas, ploidía) y los inherentes a la respuesta al tratamiento (respuesta al esteroide, respuesta a la inducción a la remisión).<sup>6</sup>

Todos los factores que se determinan para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo (alto o habitual) son trascendentales y se han estudiado ampliamente, sin embargo el fenotipo se ha estudiado actualmente no solo como parte del diagnóstico, también tiene implicación pronóstica.

El inmunofenotipo se determina por medio de una metodología conocida como citometría de flujo en un aparato conocido como citómetro. El resultado de la citometría nos permite conocer si la leucemia es de células B, preB, o células T, lo cual determinará el riesgo que tiene el paciente para recaídas y definirá la intensidad de la quimioterapia que se aplicará.<sup>7</sup>

Con los protocolos actuales de tratamiento para niños con LLA que incluyen terapias sistémicas y específicas del SNC, es posible obtener la remisión en más del 95% de los casos, y una supervivencia libre de recaída de 75-85% a cinco años del diagnóstico.<sup>1</sup>



## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 DEFINICION**

La leucemia es el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica, representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años una enfermedad neoplásica caracterizada por acumulación de células hematopoyéticas pobremente diferenciadas, es un desorden clonal, que se origina de una célula que ha acumulado varias mutaciones en genes que regulan la proliferación, supervivencia y diferenciación celular.<sup>3</sup>

La leucemia aguda es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos.

La LAL es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica. Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucleolo visible.<sup>9</sup>

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer infantil más frecuente en la edad pediátrica y representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años con una incidencia anual de 30 a 40 por millón. En pediatría la edad más frecuente de presentación es en el grupo de 3 a 5 años.<sup>1</sup> Es una enfermedad potencialmente curable en la que el éxito del tratamiento depende de la detección oportuna de la enfermedad, por lo que resulta relevante identificar los factores que influyen en el periodo previo al diagnóstico.<sup>2</sup>

### **2.2 ETIOPATOGENIA**

La etiología de la LLA se caracteriza por la adquisición de múltiples alteraciones genéticas consecutivas en las células. En los subtipos genéticos más comunes de LLA la primera alteración ocurre en la vida intrauterina evidenciado por ejemplo por la fusión o hiperdiploidia del gen TEL/AML1, esta alteración produce células preleucémicas. Estas células a su vez sufren otras alteraciones genéticas. La LLA de células T es una excepción ya que la mayoría de las alteraciones genéticas no ocurren durante la etapa neonatal.

### **2.3 FACTORES DE RIESGO**

Se han descrito dos factores fuertemente asociados con el desarrollo de LAL: la exposición a radiación ionizante y el síndrome de Down. Existen otros factores como la exposición al benceno y algunos virus (Epstein-Barr y el HTLV1). La exposición a altos niveles de radiación es un factor de riesgo para adquirir leucemia en niños. Así mismo la exposición a benceno, exposición a pesticidas en los hogares, ya sea durante el embarazo o durante los primeros años de la infancia.

Los niños que reciben un tratamiento intensivo para suprimir su función inmune (principalmente los pacientes que reciben trasplantes de órganos) tienen un riesgo aumentado de desarrollar ciertos cánceres, como linfoma y ALL.

La asociación de tipos específicos de cáncer con síndromes congénitos puede proporcionar información para comprender la patogénesis del cáncer.<sup>3</sup> Algunas alteraciones genéticas están relacionadas con aparición de LLA como neurofibromatosis, ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Down, este representa mayor riesgo acumulativo de desarrollar LLA 2.1% al llegar a los 5 años y 2.7% al llegar a los 30 años de edad.<sup>1</sup>

## **2.4 MANIFESTACIONES CLINICAS**

Las manifestaciones clínicas de la leucemia depende del grado de insuficiencia de la médula ósea debido a la proliferación de blastos, para producir glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas de manera normal, por otro lado la sintomatología depende también de las repercusiones por la infiltración de éstas a otros órganos.<sup>10</sup>

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico:

-Síndrome infiltrativo (hepatomegalia 68%, esplenomegalia 63%, linfadenopatías 50%, dolor óseo (23%), El crecimiento anormal testicular puede ser un signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a una obstrucción linfática, se presenta raramente. Se sospecha en el crecimiento testicular unilateral sin presencia de dolor. La masa mediastinal se ha observado en un 7 a 10% de los niños, localizada en el mediastino anterior por infiltración del timo, pudiendo llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior o síndrome mediastino superior que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea disfagia, estridor, cianosis, edema facial, l y en ocasiones síncope.

-Síndrome hemorrágico petequias, púrpura 48%

-Síndrome anémico: astenia, adinamia, palidez, palpitaciones

-Síndrome febril: Fiebre 61%

-Síndrome consuntivo: pérdida de peso, hiporexia.<sup>1,2</sup>

## **2.5 DIAGNÓSTICO**

Ante un paciente con sospecha clínica de LLA debe ser complementada con pruebas hematológicas y metabólicas. El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, de donde se obtiene muestra para realizar estudios de morfología, citoquímica, fenotipo, cariotipo y de biología molecular. Además se debe realizar punción lumbar para análisis de LCR y radiografía de tórax en búsqueda de masas mediastinales.<sup>1</sup>

Estudios de laboratorio:

- Biometría Hemática completa con revisión del frotis de sangre periférica
- Química Sanguínea: urea, creatinina, ácido úrico
- Electrolitos séricos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio
- Función hepática: transaminasas, bilirrubinas, proteínas séricas
- Pruebas de coagulación: TP, TTP
- Otros: deshidrogenasa láctica, amilasa sérica, fosfatasa alcalina

Estudios de gabinete:

- Radiografía de tórax en proyecciones PA y lateral
- Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección ventricular y fracción de acortamiento
- TC de cráneo cuando exista sospecha de Hipertensión o hemorragia intracraneanas o cuando se presenten crisis convulsivas.<sup>11</sup>

### **Aspirado de médula ósea:**

Indicaciones para realizar aspirado de medula ósea (AMO) (guía de práctica clínica SSA.061.08).

- Disminución de un línea celular (bicitopenia o pancitopenia)
- Citopenias asociadas con adenopatías, esplenomegalia o dolor óseo.
- Ausencia de infección como causa de las anormalidades sanguíneas.
- Células inmaduras en frotis de sangre periféricas.
- Citopenias de causa inexplicable.
- Fiebre de larga evolución inexplicable.
- Dolor óseo persistente o inexplicable.

En caso de tener alguno de los criterios anteriores se procede al aspirado de medula ósea (AMO). El diagnóstico definitivo siempre se realizara mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético de las células procedentes del AMO. La presencia de al menos un 25% de blastos en medula ósea confirmara diagnóstico.

Deberá realizarse de acuerdo a la edad

- Tuberosidad anterior de la tibia en menores de 3 meses
- Cresta iliaca posterior: sitio de elección en la mayoría de los casos

Se deben tomar tres muestras con diferentes jeringas de estas:

1) La primera muestra debe ser de 0.2 a 0.3 mL y emplearse para los frotis que deberán ser 6 por lo menos en todos los casos deberá teñirse con Wright, PAS, Sudán Negro y estearasas.

2) La segunda muestra se hará con jeringa de 10 ó 20 mL que contenga 1 mL de heparina y deberán aspirarse 5 mL. Esta muestra se empleará para anticuerpos monoclonales. El panel mínimo deberá incluir CD10, CD19, CD22, CD3, CD5, CD7, CD13, CD14, CD15, CD33 (el empleo de otros anticuerpos monoclonales estará en función de los hallazgos morfológicos y citoquímicos)

3) La obtención de tercera muestra se hará con heparina de la misma forma que la anterior y será enviada para estudio citogenético y molecular.<sup>11,12</sup>

### **Punción Lumbar**

Deberá realizarse en todos los casos en que se tenga la sospecha diagnóstica de Leucemia Aguda, teniendo las siguientes precauciones:

- Realizar examen de fondo de ojo cuando existan datos de hipertensión endocraneana y diferir la punción si existe papiledema, hemorragia retiniana o sospecha clínica de hipertensión intracraneana.
- Realizar TC de cráneo en los casos en que se tenga sospecha de hemorragia o hipertensión intracraneanas
- Interrumpir la punción si el líquido sale con alta presión
- Transfundir concentrados plaquetarios si la cuenta plaquetaria es menor de 50,000 y corregir otras alteraciones de coagulación cuando estén presentes.
- Evitar punción en área de piel en que sea evidente la presencia de infección

- Cuando se tenga certeza en el diagnóstico de Leucemia Aguda, podrá administrarse quimioterapia intratecal de acuerdo al esquema recomendado por edad.

## 2.6 CLASIFICACION

Los pacientes son clasificados de acuerdo a los hallazgos clínicos, biológicos, moleculares y de respuesta a la terapia inicial. Con base en las características morfológicas de los linfoblastos, la LLA se clasifica en L1, L2, L3 de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB).<sup>1,14</sup>

El fenotipo más común en pacientes con LLA corresponde al de células B y representa de 80-85% de los casos de LLA infantil, el inmunofenotipo T se asocia con características clínicas de mal pronóstico.<sup>1</sup>

El diagnóstico de certeza será establecido en base a los hallazgos en médula ósea clasificando a la Leucemia en base a los siguientes aspectos:

### 1) MORFOLÓGICA:

Descrita por el grupo Francés- Americano- Británico (FAB) con aceptación universal. Se basa primero en la apariencia microscópica celular, observada con tinción Wright-Giemsa.

Esta clasificación citomorfológica se resume en el siguiente cuadro.

Rasgos citológicos	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	Grande Heterogéneo	Grande homogéneo
Cromatina nuclear	Homogéneo	Variable Heterogénea	Finalmente homogénea.
Forma nuclear	Regular Indentación ocasional	Irregular comúnmente con indentación.	Regular redonda u oval.
Nucléolos	Invisibles o pequeños	Visibles, grandes, uno o mas.	Prominentes uno o mas.
Cantidad de citoplasma	Escasos	Variable, moderada.	Moderada.
Basofilia del citoplasma	Claro poco intenso	Variable, intenso en algunos	Muy intenso
Vacuolización del citoplasma	Variable	Variable.	Prominente.

La frecuencia encontrada para L1 es del 85% es la LLA típica en su mayoría de línea celular B, se relaciona con anomalías citogenéticas t(9:22), t(4:11), t(1:19), la L2 es la LLA atípica 14% puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34 y la es L3 parecida al linfoma de Burkitt con una frecuencia del 1%, con células B en un 95%, y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:22), t(8:14), t (2:8). (13)

## 2) INMUNOLÓGICO

Las leucemias agudas linfoblásticas serán clasificadas desde este punto de vista en:

- Precusores de células B (pre B tempranas, pre B y pre B transicionales)
- Células B maduras
- Células T, de acuerdo a la positividad de los anticuerpos monoclonales

## 3) CITOGENÉTICO

-**Alteraciones numéricas** las leucemias serán clasificadas en siete grupos de ploidia

-**Alteraciones estructurales:** incluyen traslocaciones (que son las más frecuentes), deleciones, inversiones.

Para la clasificación genética se emplean los siguientes recursos:

- **Citogenético:** en este estudio se buscarán alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales, visibles en el examen microscópico
- **Estudio molecular:** busca alteraciones cromosómicas submicroscópicas estructurales específicas no detectables en el examen citogenético y puede realizarse por medio de FISH o RT-PCR
- **Índice de DNA:** es un indicador indirecto de la ploidia, puede ser determinado por citometría de flujo y es complementario al estudio citogenético.

Se han relacionado alteraciones citogenéticas con el pronóstico de los pacientes, algunas alteraciones numéricas como hiperdiploidias y trisomías 4, 10 y 17 se asocian con pronóstico favorable, mientras que hipodiploidia y tetraploidia se relacionan con resultado adverso.<sup>1</sup> De igual manera existen traslocaciones que se asocian a buen pronóstico como t(12:21), mientras que otras como t(9:22), t(4:11) y t(1:19), puede influir adversamente.<sup>1,15</sup>

## 2.7 ASIGNACIÓN DEL RIESGO

Tomando en cuenta indicadores clínicos y paraclínicos los casos serán clasificados en tres grupos de riesgo.<sup>10</sup>

RIESGO	BAJO	ALTO	MUY ALTO
EDAD	> 1 AÑO < 10 AÑOS	< 1 AÑO > 10 AÑOS	
RESPUESTA A PREDNISONA	AUSENCIA DE BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7	PESENCIA DE BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA EL DIA 7	
RESPUESTA A LA INDUCCION	RESPONDEDOR TEMPRANO		RESPONDEDOR LENTO
CUENTA DE LEUCOCITOS	< 50,000	> 50,000	
INMUNOFENOTIPO	PRO B, PRE B Y PRE B TRANSICIONAL		
CITOGENETICA	HIPERDIPLOIDIA t 12;21	t 1;19 t 4;11 (> 1 AÑO)	t 9;22 t 4;11 U OTRO REARREGLO MILL EN (< 1 AÑO)
SNC STATUS	SNC 1	SNC2, SNC3	
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	AUSENTE	SNC TESTICULAR MEDIASTINAL	

Con base en lo anterior, además de la respuesta a la quimioterapia, se establece el riesgo de falla al tratamiento en cada paciente. A cada paciente se le asigna una categoría de riesgo, cuya nomenclatura tiene variaciones entre los distintos grupos internacionales que se dedican al estudio de esta neoplasia. El protocolo XV del *St. Jude Children's Research Hospital* estratifica a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: bajo, habitual o estándar., alto y muy alto. En nuestro país, dadas las limitantes para aplicar algunas técnicas de biología molecular, la mayoría de los centros estratifican a los pacientes en dos grupos de riesgo: bajo o habitual y alto. A pesar de que el Protocolo Nacional del Seguro Popular distingue los cuatro grupos de riesgo descritos por el *St. Jude Children's Research Hospital*.<sup>1</sup> (SJCR) Con los protocolos actuales de tratamiento para niños con LLA, que incluyen terapias sistémicas y específicas del SNC, es posible obtener la remisión en más del 95% de los casos con supervivencia libre de recaída de 75 a 85% a cinco años del diagnóstico<sup>1</sup>

## 2.8 TRATAMIENTO

El tratamiento se divide en fases que tienen objetivos distintos:

**1)Inducción a la Remisión:** es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria y restaurar la hematopoyesis de la médula ósea. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10<sup>-5</sup>. Lo anterior puede ser logrado en

98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4-6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal.

En este protocolo la primera semana incluye una ventana terapéutica con esteroide (Prednisona) que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, además de reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presentan al iniciar quimioterapia.

**2) Consolidación:** esta fase sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis. tiene como objetivo prevenir recaídas y reducir la enfermedad leucémica residual.

**3) Intensificación:** Previene recaídas futuras

**4) Mantenimiento:** el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC.<sup>5,10</sup>

El tratamiento de los pacientes depende del riesgo clínico asignado, sin embargo cada país selecciona el protocolo de tratamiento que se adapta a sus posibilidades para tratar a los niños con LLA. En el caso de México, se utilizan protocolos que se basa en los diseñados en SJCR pero modificados de acuerdo a los recursos con los que cuenta nuestro país.<sup>5</sup>

## **2.9 MEDICAMENTOS**

### **2.9.1 INDUCCIÓN A LA REMISIÓN:**

**-Prednisona (PDN):** inicia una vez establecido el diagnóstico (día 0) a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dividida en 3 dosis/día. En los casos en que esté contraindicada la vía oral deberá usarse prednisolona (PDL) a la misma dosis por vía IV. La primera semana (días 0 a 7) se administra como medicamento único a menos que la cuenta de blastos se incremente de manera significativa. A partir de la segunda semana deberá asociarse a los otros tres fármacos.

En el día 28 debe iniciar el esquema de reducción.

**-Vincristina (VCR):** Se administra a dosis de 2 mg/m<sup>2</sup> (con tope de 2 mg) en mayores de 10 Kg ó de 0.05 mg/m<sup>2</sup> en menores de 10 Kg. Por vía intravenosa, en bolo. Su aplicación será los días 7, 14, 21 y 28 del tratamiento en todos los casos.



**-Daunorrubicina (DNR):** se dará a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> con disminución al 50% en menores de un año y desnutridos de tercer grado e incrementos subsecuentes del 25% si hay buena tolerancia. Se administra por vía intravenosa en infusión de una hora los días 7 y 14 en los pacientes de riesgo bajo y alto y los días 7, 14, 21 y 28 en los casos de muy alto riesgo. Este esquema de DNR podrá modificarse omitiendo dosis subsecuentes o difiriendo la 2ª dosis si existe mucositis grado 3 y 4 de la OMS, ante evidencia de infección con o sin fiebre o si la Biometría Hemática muestra leucocitos totales <500 o plaquetas < 20,000, cuando la Hb sea < 8 deberá transfundirse paquete globular a 15 mL/Kg.

**L-Asparaginasa (L-Asp):** se administra a dosis de 10,000 U/m<sup>2</sup> (sin dosis tope) por vía intramuscular en días alternos por no mas de tres dosis semanales evitando su aplicación los días en que se administre VCR.

### **Medidas Profilácticas**

- Inmunización contra Hepatitis B al diagnóstico (1ª dosis) en todos los pacientes que no cuenten con esta vacuna
- Trimetoprim/Sulfametoazol a dosis de 5 mg/Kg/día en dos dosis diarias los días viernes, sábado y domingo.
- Fluconazol 4 mg/Kg/día los días 0- 28 por vía oral o IV en los casos en que el paciente esté en ayuno en una sola dosis diaria los día 0-28.
- Ranitidina 1 mg/Kg/dosis cada 8 horas sin suspender durante la inducción

### **SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DURANTE LA INDUCCIÓN**

- Revisión en consulta externa cada semana (de ser posible los días 7, 14, 21 y 28)
- Biometría Hemática los días 0, 7, 14, 21 y 28 con revisión del frotis de sangre periférica y determinación del porcentaje de blastos.
- Amilasa sérica y glucemia durante las tres semanas en que se emplea L-Asparaginasa con glucosuria (labstix) antes de cada aplicación.
- Aspirado de Médula ósea los días 0, 7, 14, 21 y 28
- Toma de LCR y procesamiento para citoquímico (sólo al Diagnóstico)

### **EVALUACION DE LA RESPUESTA A LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN**

Durante esta fase de tratamiento se realizará MO cada semana (días 0, 7, 14, 21, 28) y en los casos en que no se obtenga remisión al día 28 se hará una MO mas en el día 35

En Los días 0 a 7 el paciente recibirá una ventana de esteroide, al término de la cual se determinará la respuesta al medicamento mediante BH y aspirado de MO, considerándose buena respuesta cuando haya menos de 1,000 blastos totales en sangre periférica.

De acuerdo a la respuesta se clasificará en:

**-Respondedor temprano rápido:** MO en M1 el día 14

**-Respondedor temprano:** MO en M1 el día 21

**-Respondedor lento:** MO en M1 el día 35

**-Falla a la inducción:** La MO del día 21 evalúa la falla en esta fase de tratamiento encontrándose MO en M2 o M3: agregar Ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> dosis/6 dosis

### **RETRASOS EN LA INDUCCION**

El los pacientes en quienes se hayan presentado complicaciones infecciosas, la continuación del tratamiento dependerá de la condición del paciente y de la duración del retraso

-En caso de retraso menor o igual a 2 semanas: continuar esquema en la semana en que se haya interrumpido la inducción

-En caso de retraso mayor de 2 semanas: tomar BH, MO, LCR para determinar continuación o reinicio del esquema.

## **TRATAMIENTO PRESINTOMÁTICO AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Tiene el objetivo de reducir el número de recaídas a este sitio empleando diferentes estrategias que en este protocolo incluyen la administración regional de quimioterapia (por vía intratecal) y el empleo de altas dosis de antimetabolitos.

### **a) QUIMIOTERAPIA INTRATECAL (QT IT).**

Es necesario definir el status de la enfermedad en Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico

SNC1: ausencia de blastos

SNC2: < 5 leucocitos/uL con evidencia de blastos en el examen de citocentrífuga

SNC3: > 5 leucocitos/uL con evidencia de blastos en el examen de citocentrífuga o pares craneales

Methotrexate (MTX), Dexametasona y Arabinósido de Citosina (Ara-C) en un programa de dosis de acuerdo a edad

Si no existe contraindicación para su uso, deberá aplicarse los días 0, 7, 14 y 21 en los pacientes con LCR negativo al diagnóstico y dos veces por semana hasta negativizar + 2 dosis adicionales, en aquellos pacientes con enfermedad en SNC al diagnóstico.

QT IT en la fase de mantenimiento

Riesgo Habitual: cada 6 semanas por 10 dosis (14 dosis totales)

Riesgo alto y muy alto: cada 4 semanas por 12 dosis (16 dosis totales)

### **b) RADIOTERAPIA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Se empleará únicamente en los casos en que se demuestre enfermedad en SNC al diagnóstico, en cuyo caso iniciará al cumplirse un año de mantenimiento (semana 52), siempre y cuando el paciente se mantenga en remisión completa.

Dosis Craneal: 24 Gy

Dosis a Medula Espinal: 18 Gy

## **INFILTRACION TESTICULAR AL DIAGNOSTICO**

Cuando se sospeche infiltración testicular deberá realizarse biopsia de ambos testículos.

Una vez comprobado el diagnóstico, el paciente recibirá el mismo esquema de inducción a la remisión descrito para pacientes de alto riesgo

La radioterapia testicular deberá iniciar el día 8 de la inducción a la remisión (una vez concluida la ventana de esteroide). La dosis será de 24 Gy a ambos testículos

### **2.9.2 INTENSIFICACION**

**Etopósido (VP-16):** se administra a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 horas con vigilancia de la TA, incrementando a 3 horas el tiempo de infusión si se presenta hipotensión arterial. El día 28, se administra 4a dosis de VCR) posteriormente cada 5 días por dos dosis más, días 33 y 38

**Arabinósido de Citosina (Ara-C):** se administra a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 4 horas el día 28, iniciando con la 4a dosis de VCR, posteriormente cada 5 días por dos dosis más, días 33 y 38

### **2.9.3 CONSOLIDACION**

Inicia 10 días después de la 3a dosis de VP16+ Ara-C si el paciente se encuentra en condiciones

Biometría Hemática completa con cuenta de plaquetas

Pruebas de función renal: urea y creatinina

Electrolitos séricos: sodio, potasio y calcio

Pruebas de función hepática: transaminasas, bilirrubinas (BI, BD, BT), proteínas séricas (sólo realizar para la primera dosis de consolidación)

#### **Dosis de Metotrexate**

**2 gramos/m<sup>2</sup>:** recibirán esta dosis todos los pacientes de bajo riesgo y los casos de alto riesgo que no tengan las características enlistadas en el siguiente apartado.

**5 gramos/m<sup>2</sup>:** esta dosis será empleada sólo en esta fase de tratamiento en los siguientes casos:

- Respondedor tardío
- Leucemia Meníngea al diagnóstico
- Infiltración primaria a testículos
- Leucemia de Células T
- Traslocación 9;22
- Traslocación 1;19

- Traslocación 4;11

### **Administración de Metotrexate**

**Hidratación** con solución glucosada al 5% 3000 mL con 50 mEq de bicarbonato/L 8 horas previas al inicio del medicamento

**Dosis de carga:** el 20% de la dosis se administra en forma de bolo IV

**Infusión:** 80% de la dosis se administra en infusión de 24 horas diluido en solución glucosada a 3000 mL/m<sup>2</sup>/día con 50 mEq de bicarbonato/L. El pH urinario debe ser vigilado al menos una vez por turno durante la infusión y deberá administrarse un bolo de bicarbonato de sodio a dosis de 12 mEq/m<sup>2</sup> si el pH urinario es de 6.0 y a dosis de 25 mEq/m<sup>2</sup> si el pH es <6.0; en caso de que se presente alcalosis sistémica que limite el uso de bicarbonato, deberá emplearse acetazolamida a dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> vía oral cada 6 a 8 hrs. En los pacientes con evidencia de disfunción renal o eliminación retardada durante la infusión, deberá considerarse un tiempo de infusión menor a 24 hrs.

### **Niveles de MTX**

Deben tomarse niveles a las 24 y 42 horas de iniciado el medicamento. La primera cifra será de utilidad para estimar el nivel de medicamento alcanzado con la dosis empleada y el segundo valor estima la eliminación del fármaco.

Niveles adicionales (c/12 a 24 hrs) son necesarios cuando el nivel a las 42hrs sea >1.0uM (1.0umol/L) o cuando se presenten manifestaciones de toxicidad por MTX

### **Administración de Acido Folínico**

El rescate con Leucovorín deberá iniciar a las 36 hrs de comenzada la infusión de MTX y repetirse cada 6 hrs por un total de 5 dosis (o mas de acuerdo a los niveles de MTX).

La dosis inicial de Acido Folínico dependerá de la dosis de MTX y los niveles del medicamento

MTX 2g/m<sup>2</sup>: Leucovorín 10 mg/ m<sup>2</sup> cada 6 hrs por 5 dosis

MTX 5g/m<sup>2</sup>: Leucovorín 15 mg/ m<sup>2</sup> cada 6 hrs por 5 dosis

La dosis de leucovorín deberán ajustarse de acuerdo a los niveles de MTX: si el nivel de MTX a las 42 hrs es >1.0 uM

## **2.10 TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO**

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída, tienen en general una mala evolución si se les trata sólo con quimioterapia convencional. Es en

estos pacientes en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente las indicaciones de TPH en la LLA se resumen en: LLA con t(9:22), pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción y pacientes con recaída (sobre todo si la recaída es precoz).

### **3. ANTECEDENTES**

Leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en la infancia, constituyendo el 25% de los tipos de cáncer infantil y el 75 % de las leucemias en pediatría, cinco veces más común que la leucemia mieloide aguda (8). En pediatría la edad más frecuente de presentación es de los 3 a los 5 años. Aproximadamente 2,400 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con LLA cada año en Estados Unidos, esta incidencia ha aumentado gradualmente en los últimos 25 años.

En América latina se ha reportado que la incidencia de LLA es mayor a la descrita en otras partes del mundo con tasas de hasta 120 pacientes por millón por año. Es probable que los pacientes con LLA en América Latina sean portadores de variaciones genéticas que predisponen al desarrollo de esta neoplasia

Algunas alteraciones genéticas están relacionadas con la aparición de LLA, como son la neurofibromatosis, el síndrome de Shwachman, síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia, y especialmente el síndrome de Down. Este último síndrome presenta un mayor riesgo acumulativo de desarrollar LLA, con 2.1% al llegar a los cinco años de edad y de 2.7% a los 30 años de edad (1).

En el año del 2011 en la Ciudad de México en un estudio epidemiológico mostró que LLA muestra una tasa de incidencia anual promedio de 49.5 por millón, siendo mayor para el grupo de 1 a 4 años de edad. Concluyendo que la frecuencia en LLA en la Ciudad de México se encuentra entre las más altas del mundo, similares a los de las poblaciones de los niños hispanos en los Estados Unidos y Costa Rica (3).

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La LLA es el cáncer infantil más frecuente, por lo que su detección oportuna y tratamiento son de vital importancia. La respuesta terapéutica en la fase de la inducción a la remisión es un factor pronóstico para la evolución del paciente. Así mismo la determinación del inmunofenotipo y citogenética constituyen un papel importante en la clasificación de los pacientes al asignar el riesgo en cada paciente y en base a esta establecer la terapéutica empleada. Al realizar esta investigación queremos conocer el resultado en salud y su evolución con la terapéutica empleada en la institución, especialmente centrándonos en la fase de inducción a la remisión por su importancia pronostica.

#### **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los resultados en salud en la inducción a la remisión de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2008-2012?

#### **6. JUSTIFICACION**

La LLA actualmente se considera como una enfermedad potencialmente curable, cuyo éxito terapéutico depende en gran medida de un diagnóstico oportuno de la enfermedad.

Así como de la respuesta terapéutica en la fase de inducción a la remisión.

No todos los pacientes cuentan con el abordaje completo que incluye la identificación del inmunofenotipo, así como citogenética que permite clasificar a los pacientes con LLA en un grupo de riesgo habitual o de alto riesgo y en base a esta se plantea su tratamiento.

Por lo que pensamos realizar un estudio retrospectivo para conocer la respuesta en la fase de inducción a la remisión en pacientes diagnosticados desde 2008 con seguimiento clínico a través de sus expedientes para conocer su evolución al año 2012.

## **7. OBJETIVOS**

### **a. OBJETIVO GENERAL**

-Conocer los resultados en salud en los pacientes con LLA durante la inducción a la remisión en el HIMFG de acuerdo a su protocolo terapéutico empleado.

### **b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

-Analizar la evolución clínica de cada paciente, mediante la revisión de expedientes clínicos.

-Analizar la supervivencia en pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión

-Conocer supervivencia y respuesta al tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo en el que se clasifiquen los pacientes.

-Correlacionar el inmunofenotipo de los pacientes con LLA con la respuesta terapéutica durante la inducción a la remisión.

## **8. HIPOTESIS**

Los resultados en salud de los pacientes con LLA se relaciona con la clasificación de riesgo que se les asigna al momento del diagnóstico, así como inmunofenotipo, biología molecular, y respuesta en la inducción a la remisión.

## **9. MATERIAL Y METODOS**

### **a) Tipo de estudio.**

El presente es un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo.

### **b) Población, lugar y tiempo.**

Pacientes en edad pediátrica, con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda en 2008 al 2010 con tratamiento y seguimiento en Hospital Infantil de México Federico Gómez hasta el 2012.



### c) Muestra

Se incluyeron niños con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez en los años 2008 al 2010, utilizando una base de datos existente utilizada en un estudio de costos, en base a esta se buscó en el expediente el resultado del inmunofenotipo, biología molecular, día de remisión medular, inicio de vigilancia, recaída, muerte, revisando el expediente clínico para conocer los resultados en salud hasta el 2012 y la actualidad.

### d) Criterios de inclusión y exclusión.

- Inclusión: todos los pacientes en edad pediátrica de ambos sexos, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda durante 2008-2012, quienes iniciaron inducción a la remisión
- Exclusión: Quienes no cuentan con datos completos en el expediente clínico, abandono del tratamiento durante la inducción a la remisión.

## 10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva de los datos, así como estadística inferencial.

Obtendremos tablas con frecuencias y rangos así como comparaciones entre grupos y análisis de supervivencia.

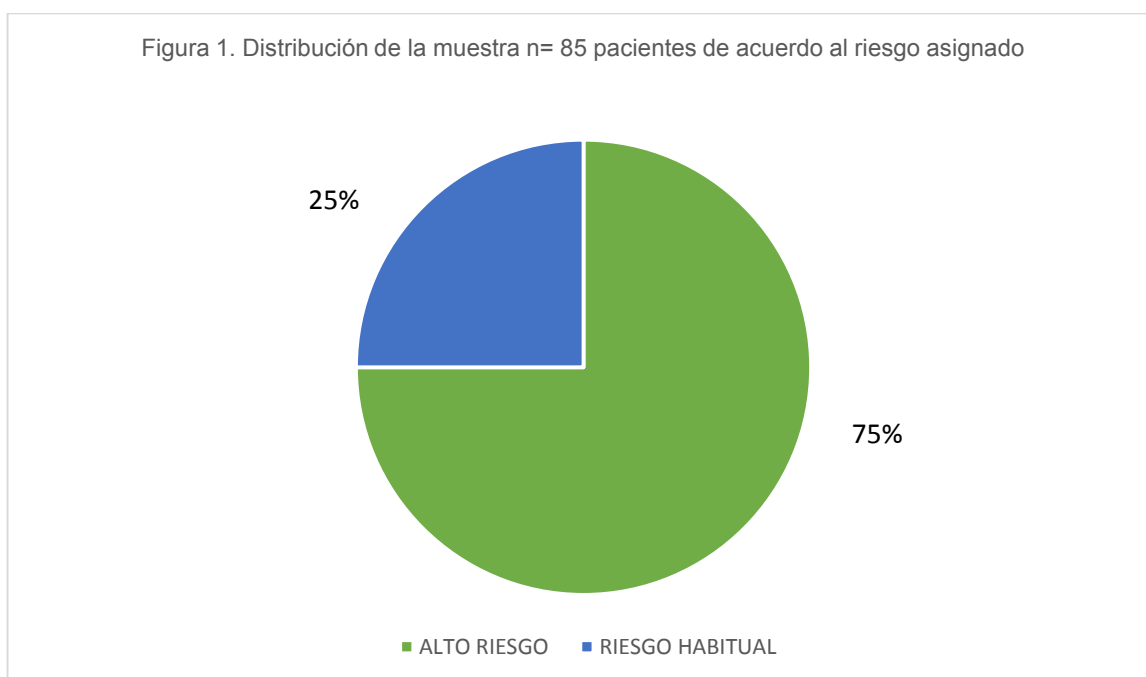
## 11. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Edad</b>	Edad al momento del diagnóstico	Se obtendrá de expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años
<b>Cuenta leucocitaria</b>	Recuento leucocitario al momento del diagnóstico	Se obtendrá de Biometría Hemática del diagnóstico	Cuantitativa discreta	10 <sup>3</sup> microlitros
<b>Respuesta esteroide</b>	Cantidad de blastos totales menor a 1000 en BH día 7	Se obtendrá de Biometría Hemática al día 7	Cuantitativa discreta	10 <sup>3</sup> microlitros

<b>Remisión medular</b>	Menos de 5% de Blastos en Médula Ósea	Se obtendrá de AMO durante inducción a la remisión	Cuantitativa discreta	Porcentaje
<b>Inmunofenotipo</b>	Linaje de celularidad	Se obtendrá de expediente clínico	Cualitativa nominal	Celularidad B Celularidad T Bifenotipo
<b>Citogenética</b>	Presencia de traslocaciones	Se obtendrá de expediente clínico	Cualitativa nominal	t(9:22),t(8:21) t(1:19),t(15:17)
<b>Categoría de riesgo</b>	Presencia de características clínicas establecidas dentro de grupos de riesgo	Se obtendrá de expediente clínico	Cualitativa nominal	Habitual Alto
<b>Infiltración primaria</b>	Presencia de células leucémicas en SNC y/o testículo	Se obtendrá de expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Si No
<b>Fallecido</b>	Muerte documentada en certificado de defunción	Se obtendrá de expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Si No
<b>Recaída</b>	Presencia de blastos en médula ósea, LCR o sangre periférica	Se obtendrá de expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Si No
<b>Vigilancia</b>	Ausencia de enfermedad	Se obtendrá de expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Si No

## 12. RESULTADOS

Se realizó un análisis retrospectivo transversal y descriptivo, a través de la revisión de expedientes clínicos n= 105. Quedando fuera del estudio 20 expedientes por falta de datos o por ser referidos a otra institución para su tratamiento. La muestra se dividió de acuerdo a la clasificación de riesgo que fue otorgada por el médico tratante en riesgo habitual o alto riesgo (Figura 1).



Se obtuvieron las principales características demográficas de la población estudiada mediante la extracción de información del expediente clínico. (Tabla 1.)

Tabla 1. Características demográficas

<b>EDAD</b>	3m-16a (8a1m)
<b>SEXO</b>	
<b>-FEMENINO</b>	36 (42.3%)
<b>-MASCULINO</b>	49 (57.6%)
<b>INMUNOFENOTIPO</b>	
<b>-CÉLULAS B</b>	53 (62.3%)
<b>-CÉLULAS T</b>	13 (15.2%)
<b>-BIFENOTIPIA</b>	8 (9.4%)
<b>-NO TIENE</b>	11 (12.9%)
<b>RIESGO</b>	
<b>-ALTO</b>	64 (75.2%)
<b>-HABITUAL</b>	21 (24.7%)
<b>MALA RESPUESTA ESTEROIDE</b>	6 (7%)
<b>IPSNC</b>	8 (9.4%)
<b>INFILTRACION TESTICULAR</b>	0
<b>HIPERLEUCOCITOSIS</b>	29 (34.1%)
<b>CITOGENETICA</b>	
<b>-(9:22)</b>	3 (3.5%)
<b>-(12:21)</b>	1 (1.1%)
<b>-(1:19)</b>	1 (1.1%)
<b>-(8:21)</b>	1 (1.1%)
<b>DIAS DE REMISION</b>	
<b>-7 DIAS</b>	7 (8.2%)
<b>-14 DIAS</b>	18 (21.1%)
<b>-21 DIAS</b>	24 (28.2%)

<b>-28 DIAS</b>	25 (29.4%)
<b>-NO ESPECIFICADO</b>	11 (12.9%)
<b>RECAIDAS</b>	18 (21.1%)
<b>VIGILANCIA</b>	65 (76.4%)
<b>MUERTES</b>	11 (12.9%)

Mediante biología molecular se realizó la búsqueda de las traslocaciones encontradas con mayor frecuencia en la población general de sangre obtenida al momento del realizar aspirado de médula ósea del diagnóstico.

La respuesta al tratamiento con esteroides fue evaluada al realizar una biometría hemática al séptimo día de tratamiento con Dexametasona tomando aquellas con un conteo de blastos totales en sangre periférica <1000 como una respuesta adecuada.

Al momento del diagnóstico se realizó como parte del abordaje inicial punción lumbar en el que se busco la presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo.

Se documentó recaída en pacientes en quienes se documentara la presencia de blastos ya sea en sangre periférica, médula ósea o en líquido cefalorraquídeo.

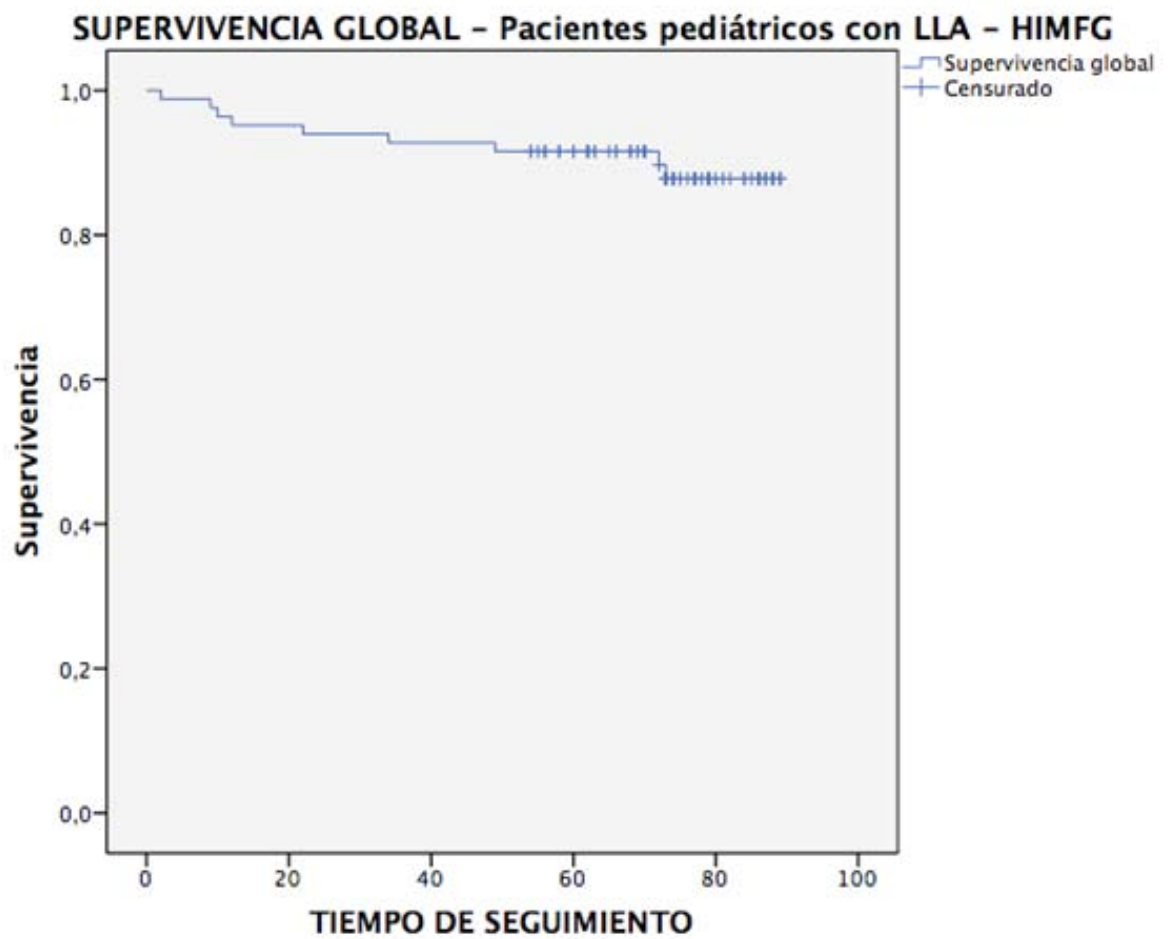
Se confirmó el fallecimiento de los pacientes mediante la presencia en el expediente clínico del certificado de defunción.

El inmunofenotipo se obtuvo mediante la búsqueda de anticuerpos monoclonales presentes en la superficie celular de las células leucémicas a partir de una muestra de sangre obtenida del aspirado de médula ósea al momento del diagnóstico, determinando así el linaje celular.

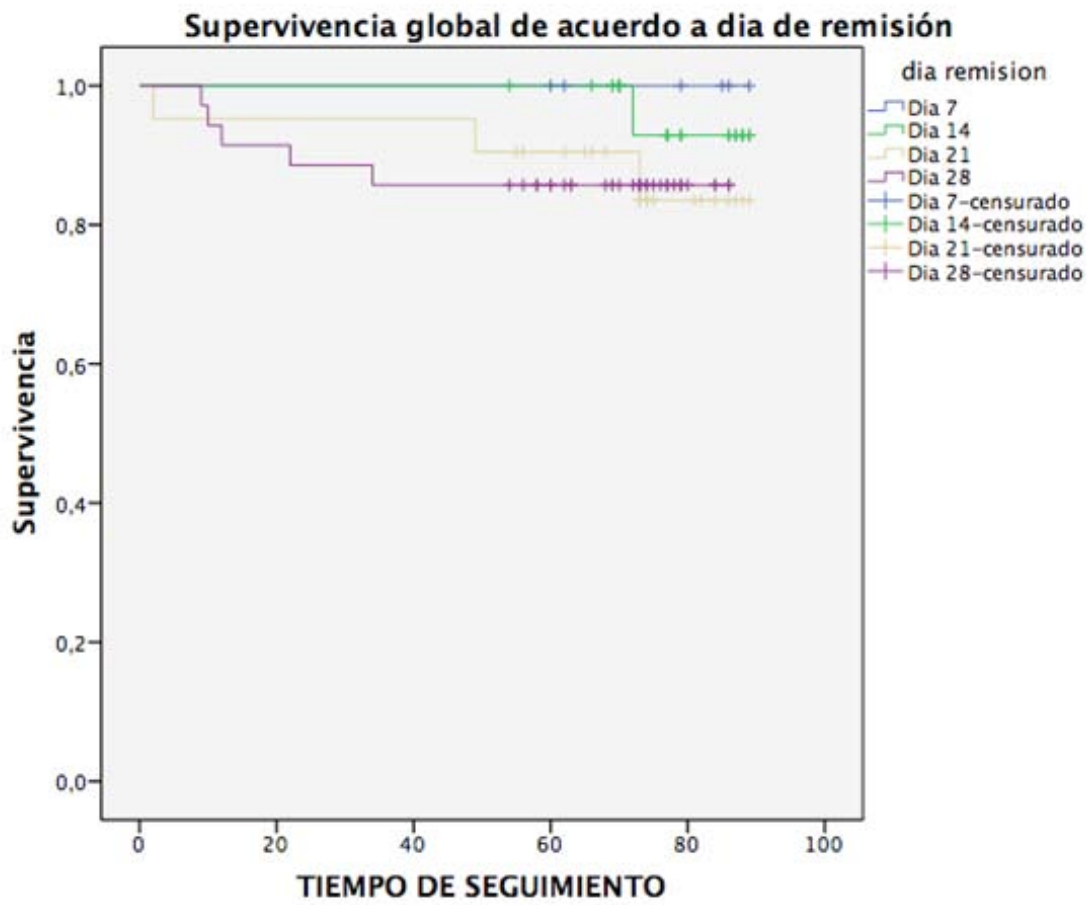
La remisión fue documentada mediante la realización de aspirados de médula ósea seriados en la que se encontró la presencia de menos de 5% de blastos. Se realizó además una correlación de la remisión de leucemia linfoblástica aguda con el inmunofenotipo.

Se utilizó el Estimador de Kaplan-Meier para realizar un análisis no paramétrico de la función de supervivencia, en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda entre los años 2008 a 2010.

**Gráfica 1. Supervivencia global**



Gráfica 2. Supervivencia global



### 13. DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer infantil más frecuente, por lo que se han empleado varias técnicas diagnósticas para asignar un grupo de riesgo a cada paciente para presentar recaída.

En este estudio se encontró relación entre lo establecido en la literatura y lo plasmado en los expedientes. Sin embargo algunos no cuentan con el abordaje diagnóstico completo.

Se observó que al agrupar a los pacientes de acuerdo al riesgo de recaída, el grupo con mayor prevalencia fue el asignado como de alto riesgo lo que corresponde a un 75%, dentro de este grupo de pacientes el 31% contaba con más de un criterio clínico o laboratorial para alto riesgo. En cuanto al grupo asignado como alto riesgo la edad en la que se presentaron más casos fue a los 2 años.

Dentro de los pacientes asignados con riesgo habitual la mayor incidencia se presentó a la edad de 7 años, mientras que la media estimada fue de 5 años, misma que coincide con lo reflejado en los reportes epidemiológicos de nuestro país en los cuales se menciona que el grupo de edad con mayor incidencia es el de los 2 a 5 años.

En cuanto a la realización de citogenética encontramos que en el 47.6% no se realizó o no se encontró en el expediente clínico el resultado, de los pacientes quienes contaban con el estudio solo 6 presentaron traslocaciones positivas, siendo la más frecuente la t(9:22) en el 50% de estos, estos resultados encontrados no correlacionan con lo establecido en la literatura ya que se reporta una mayor frecuencia de positividad.

Dentro del grupo asignado como riesgo habitual el 100% presentó un linaje de celularidad tipo B, siendo la variedad pre-B la más frecuente encontrada en las leucemias linfoblásticas agudas. Mientras que en el grupo de riesgo alto a pesar de que se encontraron otros linajes celulares como el T en un 20.6%, bifenotipia en el 14.2%, la estirpe celular tipo B persistió siendo la más frecuente con un 49.2% de los casos, si bien hubo 10 expedientes dentro de los cuales no se hayo inmunofenotipo o no fue realizado al momento del diagnóstico.

El 9.3% de los pacientes presentaron infiltración primaria a sistema nervioso central lo cual los cataloga como una de las características para pertenecer al grupo de alto riesgo, de estos pacientes solo uno de ellos presentaba inmunofenotipo para células T, dos no contaban con anticuerpos monoclonales y el resto fue linaje de células B, lo cual no concuerda con lo presentado en la literatura, ya que el inmunofenotipo T confiere mayor riesgo de infiltración a sistema nervioso central.

Se presentó una mayor recaída en los pacientes del grupo de alto riesgo, como bien es conocido el hecho de presentar uno de estos factores confiere un mayor riesgo de esta.



Del total de pacientes evaluados que fueron diagnosticados con leucemia entre los años 2008 a 2010 y quienes se evaluó su estado actual de salud, se encontró que el 11.6% falleció durante el tratamiento por causas infecciosas y sus complicaciones.

La sobrevida de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue del 88.3% al momento actual, se realizó un análisis de supervivencia en relación al día en que se documentó la remisión en los pacientes evaluados, encontrando que los pacientes con remisión al día 7 presentaron una supervivencia del 100% al momento actual, con disminución de la sobrevida al presentar remisión en los días 14, 21 y 28 o incluso en pacientes en los que no se documentó claramente la remisión.

#### **14. CONCLUSION**

Al ser la leucemia el cáncer más frecuente en la edad pediátrica es de vital importancia que los médicos tengan el conocimiento de los principales signos y síntomas de esta patología, y de esta manera llegar a sospecha clínica, que permitirá que se lleven a cabo de manera temprana un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Es importante que las instituciones en nuestro país cuenten con los recursos suficientes para poder realizar todos los estudios necesarios que permitan llegar a una determinación del riesgo de cada paciente para poder brindar el protocolo de tratamiento necesario para cada uno de ellos.

Durante esta investigación reafirmamos la importancia del expediente clínico ya que mediante el podemos obtener toda la información necesaria para realizar una evaluación de las acciones tanto diagnósticas como terapéuticas llevadas a cabo y de esta manera realizar mejoras en el proceso diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes.

El periodo terapéutico en el que centramos esta investigación es el de la inducción a la remisión, en la que podemos ver que la mayoría de los pacientes presentan una adecuada respuesta a esta fase, lo que confiere un mejor pronóstico a largo plazo y mayor sobrevida.

Durante esta investigación es importante destacar que existe una gran oportunidad en mejorar la calidad de la información de los expedientes clínicos, para contar con la información suficiente al momento de realizar una investigación basada en el análisis de los mismos.

Al ser el Hospital Infantil de México una de las sedes más importantes para el tratamiento oncológico del país y a nivel mundial es importante contar con todos los datos del expediente clínico para causar un impacto real en la epidemiología y estadística mexicana.

La importancia de este estudio radica en que a pesar de que la leucemia es el cáncer más frecuente, también es altamente curable. Por lo que en cada institución debe haber recursos suficientes para el mejor tratamiento en cada uno de los pacientes.

#### **15. LIMITACION DEL ESTUDIO**

Al ser un estudio descriptivo en el que la información fue extraída directamente de los expedientes clínicos, puede encontrarse limitación debido a que en nuestro estudio fueron excluidos 20 expedientes por falta de información e incluso un tomo completo de un expediente clínico se encontraba faltante, otros se excluyeron por no encontrar notas de evolución, certificado de defunción, laboratorios cruciales para nuestra investigación. Siendo 20 un número importante que de haber contado con el expediente clínico completo hubieran sido estos pacientes integrados al estudio y análisis estadístico.

#### **16. CRONOGRAMA**

- ☞ Octubre - Noviembre 2013: Establecer metodología
- ☞ Diciembre –Junio 2014: Consulta de expedientes, recolección información
- ☞ Junio-Julio 2014: Análisis de resultados
- ☞ Julio 2014: Entrega tesis

## 17. REFERENCIAS

1. Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, Miranda-Lora A, Medina-Sansón A., Reyes-López A., Peña del Castillo H, et. al., Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Bol Med Hosp Infat Mex* 2012; 69(3):190-196.
2. Miranda Lora A., Zapata Tarrés M., Dorantes Acosta E., Reyes López A., Marín Hernández D., Muñoz Hernández O., et. al. Estímulo iatrotópico y tiempo al diagnóstico en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(6):419-424.
3. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez, A. Bernáldez Ríos R, Martínez-Ávalos A. Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et. al., Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*: 2011 Aug 17;11:355.
4. Izraeli S. Congenital syndromes and leukemia: clues to pathogenesis. *Rev Clin Exp Hematol*. 2003 (3):246-60.
5. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010 Feb;24(1):1-18
6. Pui CH. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5121-3.
7. Mirro J, Zipf TF, Pui CH, Kitchingman G, Williams D, Melvin S, Murphy SB, Stass S. Acute mixed lineage leukemia: clinicopathologic correlations and prognostic significance. *Blood*. 1985 Nov;66(5):1115-23.
8. Dirección general de epidemiología. En: Compendio de cáncer. Mortalidad-morbilidad. México: Secretaría de Salud, 2000.
9. Oncoguía: Leucemia linfoblástica aguda, Labardini et al, *Cancerología* 6 (2011): 111 – 115
10. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica guía clínica y esquema de tratamiento. Seguro popular
11. Protocolo de manejo para pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica no tratados previamente.
12. Guía de práctica clínica SSA.061.08
13. Manuel Alfredo Ortega Sánchez,\* María Luisa Osnaya Ortega. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007;23:26-3
14. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT y cols, Proposals for the classification of the Acute Leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J. Haematol* 1976.33:451-459
15. Ching-Hon P, Robinson LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008;371:1030-43.