



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

**"CURSO CLÍNICO Y RESULTADOS DE TRATAMIENTO
DE NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN Y LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA EN UN INSTITUTO NACIONAL DE
REFERENCIA"**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dr. Sergio Rubén Cobo Ovando

Director de Tesis: Dr. Miguel Ángel Palomo Córdova



Ciudad de México

Febrero de 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

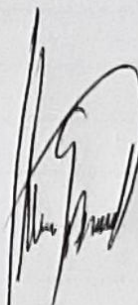
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

FIRMAS

Dr. Sarbelio Espinoza Moreno

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

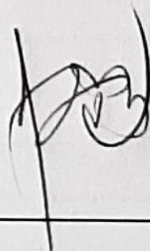
Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Miguel Ángel Palomo Colli

Médico Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica

Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Luis Enrique Juárez Villegas

Jefe de Departamento de Hematología y Oncología Pediátrica

Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez

ÍNDICE

ÍNDICE.....	3
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
Criterios de Inclusión	14
Criterios de Exclusión	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
Operacionalización de Variables	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
CONFLICTOS DE INTERÉS.....	23
REFERENCIAS.....	24
ANEXOS.....	26
Anexo 1	26
Anexo 2	27
Anexo 3	27
Anexo 4	28
Anexo 5	28
Anexo 6	29
Anexo 7	29
Anexo 8	30

Anexo 9 31
Anexo 10 32
Anexo 11 33

ANTECEDENTES

El cáncer en la edad pediátrica ha presentado de manera progresiva un aumento en la incidencia a través de los años y corresponde a una de las principales causas de mortalidad en el niño y el adolescente. En México tiene una incidencia de manera general en personas de 0-19 años de 89.6 casos por 1,000,000, y de manera específica de 111.4 en niños de 0-9 años y de 68.1 en adolescentes de 10-19 años.¹

De los cánceres en niños, las leucemias agudas corresponden al mayor porcentaje de enfermedades neoplásicas, y de éstas la mayor proporción corresponden a Leucemias Agudas Linfoblásticas (LAL).

En nuestro país, el cáncer corresponde a la 14° causa de mortalidad en menores de 1 año de edad, la 5° causa de muerte en niños de 1 a 4 años, la 2° causa en niños de 5 a 14 años y la 3° causa en adolescentes de 15 a 17 años de edad.² Las leucemias corresponden al 48.3% de los cánceres en menores de 18 años de edad; y de las leucemias agudas, las de estirpe linfoblástica corresponden a más del 75-80% de los casos.^{2,3} Tiene pico de incidencia entre los 3-5 años de edad, y ésta se ve afectada por el origen étnico teniendo una incidencia en Estados Unidos de América de 40.9 casos por millón en la raza hispana-latina.^{4,5} Se reporta un ligero predominio en el sexo masculino (55% vs. 45% en mujeres).⁴

La Leucemia Aguda Linfoblástica es una neoplasia maligna caracterizada por una sobreproducción de células inmaduras precursoras de linfocitos (blastos linfoides). Se debe a que, durante su proceso de diferenciación, algún linfoblasto que ha presentado daño genético sostenido presenta una transformación maligna que lleva a una proliferación celular descontrolada, llevando a una sobrepoblación celular a nivel de médula ósea que desplaza el lugar ocupado normalmente por células progenitoras normales de las tres líneas celulares y por lo tanto a una alteración en su producción. La transformación leucémica puede ocurrir en diferentes etapas del proceso de maduración linfoide.³

Ciertas alteraciones genéticas se relacionan con el desarrollo de LAL, como son la Neurofibromatosis, el síndrome de Schwachmann-Diamond, el síndrome de Bloom, el síndrome de Ataxia-Telangiectasia, y de manera especial el síndrome de Down.^{4,5}

El síndrome de Down (SxD), el cual es causado por una trisomía parcial o completa del cromosoma 21, es la aneuploidía más frecuente y más estudiada en el ser humano. Se reporta una prevalencia nacional de 3.73 casos por cada 10,000 nacimientos (vivos o muertes fetales).⁶ Se asocia a morbilidades bien establecidas que pueden o no estar presentes de manera simultánea; estas incluyen: cardiopatías congénitas, anormalidades del crecimiento, endocrinopatías, alteraciones oftalmológicas y retraso del desarrollo psicomotor así como déficit cognitivo.^{5,7}

La asociación entre LAL y SxD ha sido bien documentada, con la primera publicación de un paciente con SxD y LAL en 1930 y los primeros reportes de casos realizados en 1957 por Krivit et Good.^{8,9} A pesar de que los niños con SxD tienen un riesgo mayor para desarrollo de neoplasias, al no ser un síndrome de inestabilidad genómica clásico, la incidencia de tumores sólidos es menor que en la población sin la trisomía en todos los grupos de edad, sin embargo, el SxD aumenta 10-20 veces el riesgo de desarrollar LAL en comparación con la población sin ésta alteración genética.^{7,10,11} El riesgo acumulado a 5 años es de 2.1% y de 2.7% a los 30 años de edad.¹² Los niños con SxD corresponden al 3% de los pacientes con LAL.¹³ La LAL corresponde el 97% de los cánceres que se desarrollan en los niños con SxD.⁸ La proporción de desarrollo de LAL vs. Leucemia Mieloide Aguda en menores de 15 años con SxD es de 1:1.7.¹⁴

La trisomía 21 *per se* altera la hematopoyesis hepática fetal en el 2º trimestre de la gestación; aumenta la frecuencia de proliferación de células madres hematopoyéticas la cual tiene una tendencia de expresión génica hacia la línea eritroide-megacariocítica en comparación con las células madre hematopoyéticas disómicas, además de haber una proliferación de las células progenitoras eritroide-megacariocíticas; esto explica el riesgo aumentado de Leucemia

Megacariocítica Aguda hasta 500 veces el de la población sin SxD.¹⁴ De manera simultánea, hay una discapacidad de desarrollo B linfoide en el hígado fetal con SxD con una reducción de 10 veces lo habitual de células pre-pro B y del potencial de diferenciación a estirpe B de las células madre hematopoyéticas, además de disminución de expresión génica para diferenciación linfoide.⁹ Estas alteraciones pueden influir en el microambiente de las células progenitoras y favorecer la transformación leucémica.¹³

A diferencia de la Leucemia Mieloide Aguda relacionada al SxD en la cual hay bien establecida una mutación del factor de transcripción GATA1 localizado en el cromosoma X, la LAL asociada al SxD se considera como una enfermedad heterogénea con características propias que difieren de la LAL en población sin SxD.¹¹ Se han descrito alteraciones en niños con SxD y LAL que no se presentan en niños con LAL sin SxD, como lo son mutaciones en JAK2, NRAS y KRAS, CDKN2A, delección de IKZF1 y PAX5, rearrreglos de ETV6-IGH, alteraciones de la vía JAK-STAT así como sobreexpresión de CRLF2, lo que sugiere que ciertos procesos oncogénicos pueden ser exclusivos de los niños con SxD.^{7,10}

Variaciones en el locus GATA3 se han asociado con mayor riesgo de LAL en pacientes con SxD hispanos-latinos y puede reflejar un aumento en la frecuencia de LAL Ph-like en ésta población así como las anomalías del CRLF2 (en especial en menores de 10 años de edad).^{10,12}

Aproximadamente el 50% de los niños con SxD y LAL presentan una delección intersticial de la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de Xp22.3/Yp11.3 de manera generalizada, la cual involucra tres genes: P2RY8, SLC25A6 e IL3RA. La delección se presenta de manera adyacente a los genes de receptores de citosinas CSF2RA y CRLF2. El gen CRLF2 codifica para el Factor 2 Similar al Receptor de Citosina, también conocido como Receptor de Linfopoyetina Tímica Estromal (TSLPR); éste receptor de señalización linfoide forma un complejo heterodimérico con el Receptor Alfa de Interleucina-7 (IL7RA) y se une a la Linfopoyetina Tímica Estromal (TSLP). El TSLPR se encuentra de manera normal en células dendríticas, linfocitos T CD4⁺ y basófilos, y es mediador en las respuestas

alérgicas e inflamatorias a TSLP, que es secretado por células epiteliales en el árbol bronquial o el intestino y por queratinocitos. El gen P2RY8 codifica para un receptor purinérgico (P2Y, proteínaG) y se expresa de manera elevada en células leucémicas; por éstas observaciones se ha relacionado la delección de PAR1 en rearrreglos de P2RY8/CRLF2 hasta en 60% de los casos de LAL y SxD, ya que la TSLP tiene la capacidad de inducir supervivencia celular y proliferación.^{15,16}

Mutaciones activadoras de la vía de JAK se han identificado hasta en 28% de los casos de LAL y SxD, a diferencia de 10% en pacientes con LAL sin SxD. El 45%-50 de los casos de alteraciones de CRLF2 y SxD se asocian a mutaciones de JAK1 o JAK2, comparado con el 0.6% de casos en pacientes sin alteraciones de CRLF2; lo que sugiere que la presencia de ambos eventos promueve una cooperación en la leucemogénesis.¹⁵ Las alteraciones del RAS se asocian de manera virtualmente exclusiva, y a la misma frecuencia, con las alteraciones de JAK en éstos pacientes.^{14,17}

A diferencia de los niños sin SxD, los pacientes con SxD tienen un pico de presentación de LAL más tardío, con edades de diagnóstico que se extienden hasta la adolescencia y adultez temprana.¹⁶ La incidencia por edad para LAL en SxD se ha reportado en 56 para edades entre 0-4 años y de 10 para edades entre 5-29 años.¹¹ Es prácticamente nula la posibilidad de presentación en edad menor a 12 meses en los niños con SxD.

En cuanto a la presentación, el 40% de los niños con SxD y LAL se presentan con cariotipos normales, en comparación con 10-20% de los pacientes sin SxD. Los inmunofenotipos se caracterizan por ser CD10+, CD19+ y CD79a+, antígenos comunes de fenotipo pre-B, con escasos casos reportados de inmunofenotipo T.^{11,18,19} No se ha reportado diferencia significativa en el conteo leucocitario al diagnóstico.²⁰

Los factores pronósticos se dividen en aquellos relacionados con el hospedero y aquellas relacionadas con las células leucémicas. Los relacionados con el hospedero (paciente) se consideran principalmente las complicaciones

relacionadas a tratamiento, como son la inmunosupresión, los procesos infecciosos, y susceptibilidad aumentada a toxicidad con daño a mucosas, hemorragias y convulsiones.¹⁴ Los relacionados a las células leucémicas son poca frecuencia de anomalías de buen pronóstico como lo son la hiperdiploidía y ETV6-RUNX1 y mayor expresión de anomalías de mal pronóstico como LAL Ph-like y alteraciones del CRLF2.²¹

Los niños con SxD corresponden al 2-3% del total de niños registrados en un protocolo para tratamiento de LAL.¹⁶ Los resultados de tratamiento en éstos niños se consideran aún menos favorables que los resultados obtenidos en pacientes sin SxD (Supervivencia Libre de Enfermedad [SLE]: 50-70% vs. 63-88%).^{17,21} La diferencia en cuanto a resultados de tratamiento se debe a Mortalidad Relacionada a Toxicidad y un aumento en el riesgo de recaída.¹⁶

La resistencia intrínseca al tratamiento es la principal causa de falla al tratamiento en éstos pacientes, por lo que se sugiere intensificación del tratamiento.

Si bien, los resultados en cuanto a remisión clínica son similares en pacientes con SxD y aquellos sin el síndrome para el final de la inducción a la remisión, si hay un aumento en la tasa de falla a la inducción en pacientes con SxD tratados con esquemas de riesgo bajo o intermedio.⁸ Se considera que la quimiosensibilidad de los blastos linfoides en pacientes con SxD es menor que aquella de los blastos mieloides en las afecciones mielodisplásicas en éstos pacientes.¹⁴ Las deleciones de IKAROZ, presentes hasta en 30% en pacientes con SxD y LAL se asocian a una baja supervivencia.¹³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer los datos clínicos y paraclínicos de los pacientes con Síndrome de Down para poder normar conductas, aumentar la calidad de vida y mejorar la supervivencia global de éste grupo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica y Síndrome de Down que son tratados en el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez obtienen los mismos resultados de tratamiento medidos por supervivencia global y libre de eventos que los comparados con reportes de series a nivel mundial?

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica es de las principales demandas de atención de consulta pediátrica de nuestra institución. Se dará seguimiento a los datos obtenidos por el estudio:

- Síndrome de Down y leucemia aguda linfoblástica en niños: características clínicas y resultados de tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez¹¹

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la supervivencia global y libre de eventos de los pacientes pediátricos con Síndrome de Down y Leucemia Aguda Linfoblástica en el período 01/01/2011-31/12/2019 en el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez

Objetivos Específicos

Describir características clínicas, citogenéticas y de inmunofenotipo al diagnóstico.

Describir características de laboratorio al diagnóstico.

Evaluar la evolución de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica y Síndrome de Down.

Calcular la sobrevida global y libre de eventos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recabaron expedientes físicos del archivo general del Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez de los pacientes con diagnósticos de Leucemia Aguda Linfoblástica y Síndrome de Down de Enero de 2011 a Febrero de 2020.

Se describieron variables con medidas de tendencia central de acuerdo a normalidad de las mismas.

Se realizaron curvas de Kaplan-Meyer para supervivencia global y libre de eventos, así como porcentaje de mortalidad en éstos pacientes.

Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y Síndrome de Down atendidos en éste hospital en los períodos de tiempo: Enero de 2011 a Febrero de 2020.

Criterios de Exclusión

Imposibilidad para recabar datos completos del Archivo General del Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Operacionalización de Variables

Variable Dependiente:

- Resultado:
 - Cualitativa Nominal Politémica
 - Vivo con Enfermedad
 - Vivo sin Enfermedad
 - Muerto sin Enfermedad
 - Muerto con Enfermedad

Variables Independientes:

- Edad al Diagnóstico
 - Cuantitativa Continua
 - Variable de Razón
 - Medición en: años y fracción decimal de meses
- Género
 - Cualitativa Nominal Dicotómica
 - Medición en: Masculino o Femenino
- Edad en última valoración clínica
 - Cuantitativa Continua
 - Variable de Razón
 - Medición en: años y fracción decimal en meses
- Hemoglobina al Diagnóstico
 - Cuantitativa Continua
 - Variable de Razón
 - Medición en: g/dL

- Cuenta Leucocitaria al Diagnóstico
 - Cuantitativa Continua
 - Variable de Razón
 - Medición en: células/mm³
- Cuenta Plaquetaria al Diagnóstico
 - Cuantitativa Continua
 - Variable de Razón
 - Medición en: células/mm³
- Presencia de Síndrome de Lisis Tumoral
 - Cualitativa Nominal Dicotómica
 - Medición en: Sí o No
- Inmunofenotipo
 - Cualitativa Nominal Dicotómica
 - Pre-B
 - T
- Citogenética
 - Cualitativa Nominal Dicotómica
 - Medición en: Positiva o Negativa
- Riesgo de Recaída
 - Cualitativa Ordinal Dicotómica
 - Medición en: Estándar o Alto
- Complicaciones (Infecciones, Mucositis, Hemorrágicas, Trombosis)
 - Cualitativa Nominal Politómica
 - Infecciones
 - Mucositis
 - Hemorrágicas
 - Trombosis
- Tiempo entre Diagnóstico y Recaída
 - Cuantitativa Discreta
 - Medición en: Meses

RESULTADOS

En el período estudiado se encontraron 12 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down y Leucemia Aguda Linfoblástica.

De los 12 pacientes se excluyó a uno por dificultades técnicas para la revisión de expediente físico y obtención de datos del mismo.

Se diagnosticaron 2 casos nuevos en los años 2011 y 2012, sin casos en 2013, un caso en 2014, sin casos en 2015, un caso en 2016, uno en 2017 y uno en 2018, 2 en 2019 y uno en 2020. (Anexo 1).

Se obtuvo una edad en promedio de 7.73 años, con mediana de 6.64 con rango intercuartílicos 1 y 3 de 5.54 a 9.06 años respectivamente. Observamos predominio de diagnóstico en sexo femenino con un 54.54%, relación hombre:mujer 1:1.2. El tiempo promedio desde el diagnóstico a la remisión fue de 28.33 días, con una mediana de 28 días con rangos intercuartílicos 1 y 3 de 23 y 33 días. (Anexo 2).

El riesgo establecido para recaídas al momento del diagnóstico se dividió en: 54.54% de pacientes con riesgo estándar y 45.46% de pacientes con alto riesgo de recaída. (Anexo 2).

Hubo dos recaídas en los pacientes estudiados, lo que corresponde al 18.18% de los pacientes. El tiempo entre el diagnóstico y la recaída tuvo una mediana en meses de 33 con rangos intercuartílicos 1 y 3 de 25 a 41 meses. (Anexo 2).

El tiempo entre el diagnóstico y las recaídas tuvo un promedio de 33 meses, con una mediana de 33 meses y rangos intercuartílicos 1 y 3 de 25 y 41 meses. (Anexo 2).

El porcentaje de linfoblastos en médula ósea al diagnóstico fue en promedio de 92%, con una desviación estándar de +/- 4.21%. (Anexo 2).

Las complicaciones se agruparon en 4 grupos principales: En promedio cada paciente presentó 4.3 complicaciones infecciosas (mediana de 4 eventos, con rangos intercuartílicos 1 y 3 de 2 a 6.5 eventos), 2.18 complicaciones por mucositis (mediana de 2 con rangos intercuartílicos 1 y 3 de 0.5 a 3 eventos), 0.63 complicaciones por hemorragias (mediana de 1 con rangos intercuartílicos 1 y 3 de 0 a 1 eventos) y 0.27 complicaciones por trombosis (mediana de 0 con rangos intercuartílicos 1 y 3 de 0 a 0.5 eventos). (Anexo 2 y 3).

Al diagnóstico, los parámetros de laboratorio de Biometría Hemática reportaron:

- Hemoglobina: Promedio de 6.58 g/dL con mediana de 5.5 y rango intercuartílico 1 y 3 de 4.35 a 8.8 g/dL. (Anexo 9).
- Hematócrito: Promedio de 19.26% con mediana de 15.1% y rango intercuartílico 1 y 3 de 13.2 a 25.75%. (Anexo 9).
- Cuenta Leucocitaria: Promedio de 2500 céls/mm³, con mediana de 7400 céls/mm³ y rango intercuartílico 1 y 3 de 2800 a 13400 céls/mm³. (Anexo 9).
- Cuenta Plaquetaria: Promedio de 31545 céls/mm³, con mediana de 12000 céls/mm³ y rango intercuartílico 1 y 3 de 9500 a 27000 céls/mm³. (Anexo 9).

Al diagnóstico, los parámetros para valoración de Síndrome de Lisis Tumoral reportaron:

- Deshidrogenasa Láctica: Promedio de 433 mg/dL con mediana de 422 mg/dL y rango intercuartílico 1 a 3 de 320.5 y 520.5 mg/dL. (Anexo 9).
- Creatinina: Promedio de 0.74 mg/dL con mediana de 0.7 mg/dL y rango intercuartílico 1 y 3 de 0.55 a 0.835 mg/dL (Anexo 9).
- Ácido Úrico: Promedio de 8.3 mg/dL con mediana de 9.2 mg/dL y rango intercuartílico 1 y 3 de 6.4 a 10.4 mg/dL. (Anexo 9).
- Calcio: Promedio de 8.75 mg/dL con mediana de 8.8 mg/dL y rango intercuartílico 1 y 3 de 8.3 a 9 mg/dL. (Anexo 9).

-Fósforo: Promedio de 5.1 mg/dL con mediana de 5.1 mg/dL con rango intercuartílico 1 y 3 de 4.65 a 5.85 mg/dL. (Anexo 9).

-Potasio: Promedio de 4.06 mEq/dL con mediana de 4.1 mEq/dL y rango intercuartílico 1 y 3 de 3.95 a 4.2 mEq/dL. (Anexo 9).

Tres pacientes presentaron síndrome de lisis tumoral al diagnóstico. (Anexo 9).

Ningún paciente presentó masa mediastinal al diagnóstico.

El inmunofenotipo demostró predominio de estirpe B, realizando puntaje EGIL de acuerdo a los inmunofenotipos obtenidos sin encontrar datos de bifenotipia. (Anexos 5, 6, 7 y 8).

Todos los pacientes presentaron buena respuesta a la prefase citorreductora con esteroide (menos de 1000 blastos totales en sangre periférica al día 8 de iniciada la prefase con esteroide).

Dos pacientes presentaron recaída de la enfermedad. Un paciente con recaída aislada a Sistema Nervioso Central a los 17 meses del diagnóstico y el otro paciente con una primera recaída a Médula Ósea y Sistema Nervioso Central a los 49 meses del diagnóstico y una segunda recaída a Médula Ósea 44 meses posterior a primer recaída.

Se reportaron 2 defunciones, ambas reportadas como secundarias a la Leucemia Aguda Linfoblástica.

La supervivencia libre de eventos a 8 años es de 72% y la supervivencia global a 8 años es de 81% (Anexos 10 y 11).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio reporta como principal resultado la supervivencia global, la cual de manera comparativa con el estudio del grupo Ponte di Legno¹⁷, obtuvimos una supervivencia del 81% a 8 años vs. 71% que reporta el grupo italiano. La supervivencia libre de eventos de nuestro estudio se reportó de igual manera superior en 72% vs. 64% del grupo italiano. Esto puede ser explicado por nuestra cohorte de 11 pacientes vs la cohorte italiana de 653 pacientes. De nuestros pacientes el 18.18% presentó afección extramedular a Sistema Nervioso Central, vs. 2.5% reportado por el grupo de Ponte di Legno. La edad al diagnóstico reportada por ellos tuvo una mediana de 5 años y un rango intercuartílico 1 y 3 de 1.2 y 17.9 años, a diferencia de nuestro grupo donde encontramos una mediana de 6.64 y rangos intercuartílicos 1 y 3 de 5.54 a 9.06 años.

Las características de citogenética correspondieron a Leucemias Agudas Linfoblásticas Pre-B en su totalidad, sin leucemias bifenotípicas, que corresponde con lo reportado por Zawitowska et al. donde ellos reportan 97% con 3% de estirpe T.²² La respuesta a esteroide reportada por éste grupo también es cercana a la reportada por nuestro grupo (97% vs 100%).

CONCLUSIONES

Se demostró la concordancia de los resultados obtenidos en el tratamiento de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica y Síndrome de Down entre el Hospital Infantil de México y los reportes mundiales.

Una limitante de nuestro estudio es la falta de realización de cariotipo en células blásticas para evaluar la diploidía, factor que se usa como predictor de riesgo de recaída y pronóstico para la supervivencia libre de eventos y global.

Este estudio sirve de base para continuar la cohorte de pacientes con Síndrome de Down y Leucemia Aguda Linfoblástica, y en un futuro poder realizar pruebas para detección de mutaciones descritas a nivel internacional en éste grupo de pacientes e y valorar a aquellos que se pudieran beneficiar de alguna terapia blanco.

ASPECTOS ÉTICOS

Se realizó firma de cláusula de confidencialidad para uso de datos personales en el Archivo General del Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener conflictos de interés durante la realización de este protocolo.

REFERENCIAS

1. Vega-Vega L. Cáncer en la infancia y adolescencia. *Gac Mex Oncol*. 2018;17(1):1-2. doi:10.24875/j.gamo.M18000134
2. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014. *Prevención y Trat del Cáncer en la Infanc y la Adolesc*. 2016;(Secretaría de Salud México).
3. Odenike OM, Michaelis LC, Stock W. Acute lymphoblastic leukemia. *Oncol An Evidence-Based Approach*. 2006:1182-1209. doi:10.1007/0-387-31056-8_64
4. Hunger SMC. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
5. Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, Miranda-Lora A, 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 Infant Mex*. 2012;69(3):190-196.
6. Sierra Romero M del C, Hernández EN, Serrano SC, Pablo AER, Hernández JV. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(5):292-297. doi:10.1016/j.bmhmx.2014.09.002
7. O'connor. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
8. Maloney KW. Acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome: An updated review. *Br J Haematol*. 2011;155(4):420-425. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08846.x
9. Maloney KW, Taub JW, Ravindranath Y, Roberts I, Vyas P. Down syndrome preleukemia and leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):121-137. doi:10.1016/j.pcl.2014.09.009
10. Kubota Y, Uryu K, Ito T, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Cancer Sci*. 2019;110(10):3358-3367. doi:10.1111/cas.14160
11. Palomo-Colli MÁ, Gaytán-Morales JF, Villegas-Juárez LE, Meza-Miranda JL, Arroyo AP, Medina-Sanson A. Síndrome de Down y leucemia aguda linfoblástica en niños: Características clínicas y resultados de tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gac Mex Oncol*. 2013;12(3):156-161.
12. Brown AL, De Smith AJ, Gant VU, et al. Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in down syndrome. *Blood*. 2019;134(15):1227-1237. doi:10.1182/blood.2018890764

13. Pennella CL, Rossi JG, Baialardo EM, et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4):500-507. doi:10.5546/aap.2018.e500
14. Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr*. 2015;4(2):76-92. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.03
15. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LAA, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor-and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(11):1243-1246. doi:10.1038/ng.469
16. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, Whitlock J. How I treat all in down's syndrome: Pathobiology and management. *Blood*. 2014;123(1):35-40. doi:10.1182/blood-2013-07-453480
17. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: A retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014;123(1):70-77. doi:10.1182/blood-2013-06-509463
18. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, et al. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: Clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child*. 2001;85(4):321-325. doi:10.1136/adc.85.4.321
19. Agarwal B, Calaminus G, Diller L, Egeler M. *SIOP Education Book 2019*.; 2010. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
20. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: Presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer*. 2008;113(3):515-521. doi:10.1002/cncr.23587
21. Rheingold SR. *Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. Vol 33.; 2019. doi:10.5005/jp/books/12680_40
22. Zawitkowska J, Odój T, Drabko K, et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome—Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34(4):199-205. doi:10.1080/08880018.2017.1363837

ANEXOS

Anexo 1



Gráfica de casos nuevos de Leucemia Aguda Linfoblástica y Síndrome de Down en períodos Enero-2011 a Febrero-2020 en el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Anexo 2

n = 11

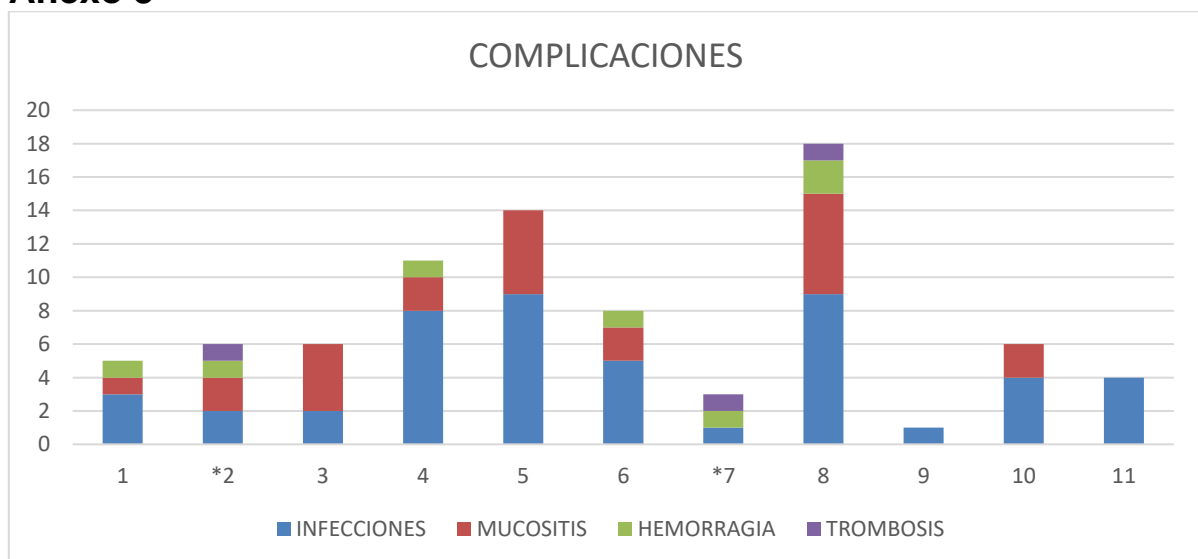
Edad*		6.64 (5.54-9.06)
Sexo	Femenino	54.55%
	Masculino	45.45%
Tiempo Entre Diagnóstico y Remisión (días)*		28 (23-33)
Recaídas		18.18%
Riesgo de Recaída	Estándar	54.54%
	Alto	45.46%
Tiempo Entre Diagnóstico y Recaída (meses)*		33 (25-41)
Porcentaje de Linfoblastos en Médula Ósea al Diagnóstico**		92% (+/-) 4.21
Complicaciones por Eventos*	Infecciosas	4 (2-6.5)
	Mucositis	2 (0.5-3)
	Hemorrágicas	1 (0-1)
	Trombóticas	0 (0-0.5)

Datos referidos en porcentajes

*: Datos referidos en mediana y rangos intercuartílicos 1 y 3

** : Datos referidos en media y desviación estándar

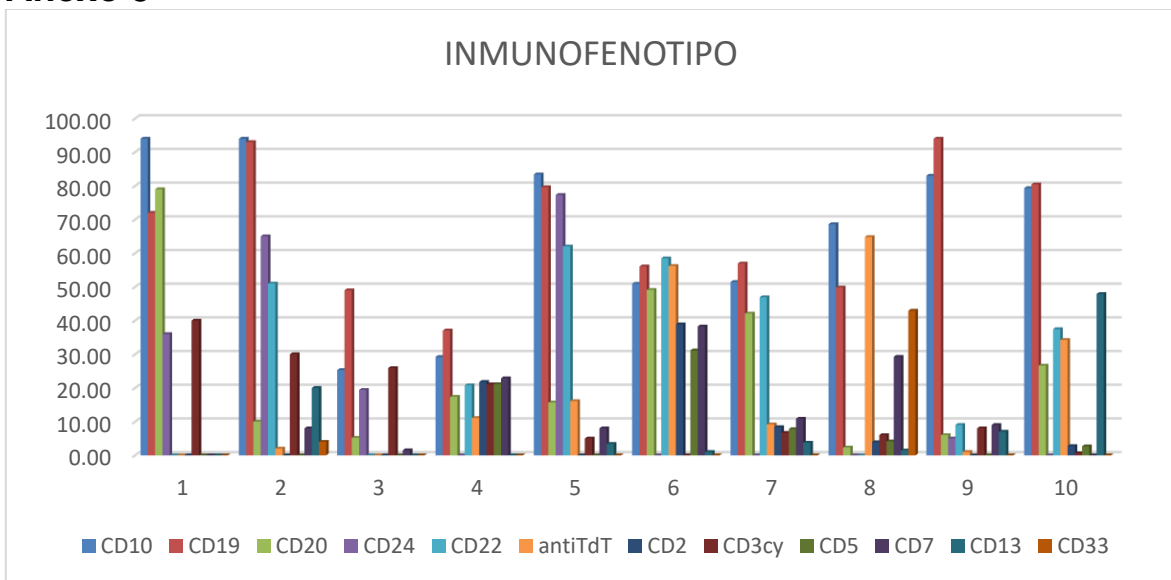
Anexo 3



Anexo 4



Anexo 5



Anexo 8

	CD10	CD19	CD20	CD24	CD22	antiTdT	CD2	CD3cy	CD5	CD7	CD13	CD33
1	94.00	72.00	79.00	36.00	0.00	0.00	0.00	40.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	94.00	93.00	10.00	65.00	51.00	2.00	0.00	30.00	0.00	8.00	20.00	4.00
3	25.30	49.00	5.20	19.40	0.00	0.00	0.00	25.90	0.00	1.50	0.00	0.00
4	29.20	37.05	17.36	0.00	20.78	11.08	21.79	21.08	21.11	22.87	0.00	0.00
5	83.40	79.60	15.70	77.30	62.00	16.10	0.00	5.00	0.00	8.00	3.40	0.00
6	50.93	56.07	49.10	0.00	58.48	56.21	38.88	0.00	31.15	38.25	1.00	0.00
7	51.44	56.95	42.10	0.00	46.93	9.20	8.36	6.66	7.78	10.86	3.75	0.00
8	68.62	49.83	2.33	0.00	0.00	64.80	3.89	6.00	4.14	29.24	1.44	42.93
9	83.00	94.00	6.00	5.00	9.00	1.00	0.00	8.00	0.00	9.00	7.00	0.00
10	79.34	80.45	26.63	0.00	37.46	34.26	2.75	0.60	2.67	0.00	47.90	0.00

Anexo 9

	AL DIAGNÓSTICO										
	Hb	Hto	Leu	Plaquetas	DHL	AcUr	Creat	Ca	P	K	Masa Mediastinal
1	2.5	4.1	2500	4000	240	10.4	0.8	7.9	4.4	4.7	NO
2	4.5	14.3	8100	12000	372	8.1	0.51	8.9	6.3	4.2	NO
3	3.4	9.7	2100	34000	269	4.4	0.7	8.2	5.3	3.5	NO
4	5	15.1	5900	8000	410	4.2	0.5	8.8	4.5	4.2	NO
5	12.5	39.5	16000	197000	468	6	0.51	9.9	6.2	4	NO
6	8.1	22.9	37600	2000	573	10.9	0.7	8.9	4.8	4.2	NO
7	4.2	12.1	2200	20000	422	6.8	0.6	8.2	4.2	4.4	NO
8	10.9	31.7	10800	13000	741	10.4	0.8	9.1	5.5	3.9	NO
9	5.5	15.1	7400	35000	453	9.2	0.87	8.4	4.9	4.1	NO
10	6.3	18.8	71400	11000	597	11.7	1.1	8.4	5.1	3.4	NO
11	9.5	28.6	3100	11000	219	9.2	1	9.5	6.9	4.1	NO

Anexo 10

Number in trial= 11					
Year	Number died	Number censored	Survival probability	95% confidence interval	Number surviving
1	1	0	0.909090	(1.08727; to 0.730909)	10
2	0	0	0.909090	(1.08727; to 0.730909)	10
3	0	0	0.909090	(1.08727; to 0.730909)	10
4	0	0	0.909090	(1.08727; to 0.730909)	10
5	0	0	0.909090	(1.08727; to 0.730909)	10
6	0	0	0.909090	(1.08727; to 0.730909)	10
7	1	0	0.818181	(1.07016; to 0.566190)	9
8	0	0	0.818181	(1.07016; to 0.566190)	9

Supervivencia Global a 8 años

Anexo 11

Number in trial= 11

Year	Number died	Number censored	Survival probability	95% confidence interval	Number surviving
1	1	0	0.9090909	(1.0872727 to 0.7309090)	10
2	0	0	0.9090909	(1.0872727 to 0.7309090)	10
3	0	0	0.9090909	(1.0872727 to 0.7309090)	10
4	1	0	0.8181818	(1.0701689 to 0.5661946)	9
5	0	0	0.8181818	(1.0701689 to 0.5661946)	9
6	0	0	0.8181818	(1.0701689 to 0.5661946)	9
7	1	0	0.7272727	(1.0358926 to 0.4186527)	8
8	0	0	0.7272727	(1.0358926 to 0.4186527)	8

Supervivencia Libre de Eventos a 8 años