



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Comportamiento hematológico evaluado por biometría hemática, en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA), durante la fase de inducción a la remisión.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:
NICOLÁS OLIVA RUIZ

ASESOR: Dra. Jessica Denise Santillán Juárez
COASESOR: M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2021.



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
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Comportamiento hematológico evaluado por biometría hemática en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) durante la fase de inducción a la remisión.

Que presenta el pasante: Nicolás Oliva Ruiz

Con número de cuenta: 413007375 para obtener el título de: Licenciado en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Marzo de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	
VOCAL	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	
1er. SUPLENTE	Dra. Betsabé Rodríguez Pérez	
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/javg



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Comportamiento hematológico evaluado por biometría hemática en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) durante la fase de inducción a la remisión.

Que presenta el pasante: Nicolás Oliva Ruiz
Con número de cuenta: 413007375 para obtener el título de: Licenciado en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Marzo de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	
VOCAL	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	
1er. SUPLENTE	Dra. Betsabé Rodríguez Pérez	
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/javg



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Comportamiento hematológico evaluado por biometría hemática en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) durante la fase de inducción a la remisión.

Que presenta el pasante: Nicolás Oliva Ruiz
Con número de cuenta: 413007375 para obtener el título de: Licenciado en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Marzo de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	_____
VOCAL	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	_____
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	<i>[Firma]</i>
1er. SUPLENTE	Dra. Betsabé Rodríguez Pérez	_____
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	_____

NOTA: los síndicos suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional [art. 127].

LMC/javg



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Comportamiento hematológico evaluado por biometría hemática en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) durante la fase de inducción a la remisión.

Que presenta el pasante: Nicolás Oliva Ruiz

Con número de cuenta: 413007375 para obtener el título de: Licenciado en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Marzo de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	_____
VOCAL	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	_____
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	_____
1er. SUPLENTE	Dra. Betsabé Rodríguez Pérez	
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMC/jev



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Comportamiento hematológico evaluado por biometría hemática en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) durante la fase de inducción a la remisión.

Que presenta el pasante: Nicolás Oliva Ruiz
Con número de cuenta: 413007375 para obtener el título de: Licenciado en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Marzo de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	_____
VOCAL	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	_____
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	_____
1er. SUPLENTE	Dra. Betsabé Rodríguez Pérez	_____
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	_____

NOTA: los sindocales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/javg

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mis padres Urcisia Ruiz y Bernardo Oliva, porque han sido, son y serán por siempre ese motor que me da vida.

A la Dra. Jessica Santillán por la confianza y todo el apoyo brindado.

A la maestra Idalia por la asesoría y el apoyo para lograr este trabajo, por su tiempo y sus enseñanzas en las clases, por transmitirme el amor por la hematología.

A mis sinodales y a todos esos maestros que aportaron parte de su conocimiento y esencia en mi formación como estudiante y profesionista.

A mis hermanos (Rom, Miriam, Delfino y Rivaldo), a papá Vico (†) y mamá Ocha(†), a la abue Romelia, a mis tíos Siria y Arturo Oliva, por ser pilares esenciales y una fuente de inspiración en todo momento y en todas las formas.

A mis primos Neri Oliva (Ivone, Nancy, Elsa, Juan Carlos, Ángeles y Alejandra), a Sarita y mi tío Marce por el refugio, el ejemplo y el apoyo brindados, por hacer de este complejo camino un sendero lleno de calor de hogar y alegrías.

Al personal del laboratorio del Hospital 1° de Octubre, en especial a Daniela Barzalobre, Pilar Aguilar, Patricia Águila, Ale Máximo, Ale Magos, Karla, Jovita, Perla, Javier y Roberto Magdaleno.

A mi FES Cuatitlán y mi amada UNAM.

A Ernesto de Jesús López, por ese corazón tan noble.

A Ramón Lozano, Lorena Huerta, Beatriz Hernández, Marilith Bueno e Isabel Navarrete; a todos aquellos que he conocido en mi vida y que han dejado una huella positiva en mi camino... ¡GRACIAS!

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen	2
Abstract	2
Introducción	4
Antecedentes	6
Justificación	7
1.Marco teórico	9
1.1 Generalidades de las leucemias	9
1.1.1 Etiología	9
1.1.2 Clasificación	10
1.1.3 Manifestaciones clínicas	11
1.1.4 Hallazgos de laboratorio	12
1.1.5 Diagnóstico	13
1.1.6 Tratamiento	15
1.2 Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	16
1.2.1 Definición	16
1.2.2 Epidemiología	16
1.2.3 Causas	16
1.2.4 Fisiopatología	18
1.2.5 Cuadro clínico	19
1.2.6 Hallazgos de laboratorio	19
1.2.7 Características morfológicas presentes en el frotis sanguíneo	20
1.2.8 Diagnóstico y clasificación	21
1.2.9 Pronóstico y grupos de riesgo	23
1.2.10 Tratamiento	24
1.2.11 Inducción a la remisión	25
1.2.12 Efectos del tratamiento	28
1.2.13 Mielosupresión	29
2.Objetivos	32
2.1 Objetivo general	32
2.2 Objetivos particulares	32
3.Metodología	33
4.Resultados	35
5.Análisis de resultados	48
6.Conclusiones	53
7.Referencias	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características morfológicas de la LLA descritas por la FAB.	20
Tabla 2. Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides. Revisión 2016 de leucemias agudas.	22
Tabla 3. Demográficos de los pacientes estudiados, frecuencia y porcentaje de los Mismos.	35
Tabla 4. Resultados de las medición de leucocitos durante las 8 semanas por paciente.	36
Tabla 5. Resultados de las medición de plaquetas durante las 8 semanas por paciente.	36
Tabla 6. Resultados de la medición de hemoglobina durante las 8 semanas por paciente.	36
Tabla 7. Promedio de las variables de estudio obtenidas a partir del histórico de la biometría hemática de cada paciente	41
Tabla 8. Comportamiento hematológico. Frecuencia y porcentaje de las citopenias medidas en sangre periférica por biometría hemática	46
Tabla 9. Complicaciones clínicas	47
Tabla 10. Tiempo estimado de la restauración de la hematopoyesis	47

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Comportamiento de la línea leucocitaria.	38
Gráfica 2. Comportamiento de la línea plaquetaria.	39
Gráfica 3. Comportamiento de los niveles de hemoglobina.	40
Gráfica 4. Comportamiento del conteo promedio de los eritrocitos ($10^6/\mu\text{L}$) de los pacientes.	42
Gráfica 5. Comportamiento del conteo promedio de los leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$) de los pacientes	42
Gráfica 6. Comportamiento del conteo promedio de las plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$) de los pacientes.	43
Gráfica 7. Comportamiento de los niveles de hemoglobina promedio (Hb g/dL) en los pacientes.	44
Gráfica 8. Comportamiento del conteo promedio de los monocitos ($10^3/\mu\text{L}$) en los pacientes.	45
Gráfica 9. Comportamiento del conteo promedio de linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$) en los pacientes.	45
Gráfica 10. Comportamiento de la medición promedio del hematocrito (%) en los pacientes.	46

ABREVIATURAS

ADN	Acido Desoxirribonucleico.
PAS	Ácido Peryódico de Schiff.
ARN	Acido Ribonucleico.
HLA-DR	Antígeno Leucocitario Humano DR, por sus siglas en inglés.
BH	Biometría Hemática.
CMN	Centro Médico Nacional.
CD	Grupo de diferenciación, por sus siglas en inglés.
cols.	Colaboradores.
DI	Decilitro.
EMR	Enfermedad Mínima Residual.
FAB	Franco Americano Británica.
BCR-ABL	Gen de fusión: ABL del cromosoma 9 se une al gen BCR del cromosoma 22.
TCF3-PBX1 o E2A-PBX1	Gen de fusión: E2A y PBX1, localizados en los cromosomas 19 y 1, respectivamente.
ETV6-RUNX1 o TEL-AML1	Gen de fusión: ETV6 localizado en el cromosoma 12 y el RUNX1 en el cromosoma 21.
Hb	Hemoglobina.
FISH	Hibridación Fluorescente In Situ, por sus siglas en inglés.
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social.
NCI	Instituto Nacional de Cáncer, por sus siglas en inglés.
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda.
LLA-T	Leucemia Linfoide Aguda de linaje T.
LMA	Leucemia Mieloide Aguda.
MO	Médula Ósea.
µL	Micro litro.
MPO	Mieloperoxidasa.
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con transcriptasa inversa, por sus siglas en inglés.
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa, por sus siglas en inglés.
SP	Sangre Periférica.
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
SNC	Sistema Nervioso Central.
Sc	Superficie corporal.
t(1;19)	Traslocación de los cromosomas 1 y 19
t(12;21)	Traslocación de los cromosomas 12 y 21
t(9;22)	Traslocación de los cromosomas 9 y 22
UFC-GEMM	Unidad Formadora de Colonias - Granulocitos, Eritrocitos, Monocitos y Megacariocitos.
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana.

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más común que afecta a la población infantil con una tasa de prevalencia entre los 2 y 5 años; la enfermedad se caracteriza por la proliferación de una clona maligna de células linfoides, los linfoblastos, que pueden ser de linaje B o T. En este contexto, la hematología moderna exige la clasificación de los subtipos de leucemia haciendo uso de la inmunología, la citogenética y la biología molecular, además de las técnicas tradicionales, con el objetivo de dar una terapia dirigida, y de mayor efectividad a los pacientes, de acuerdo al grupo de riesgo en que se clasifican tomando en cuenta características biológicas, estudios de laboratorio y hallazgos clínicos. El tratamiento de la LLA se divide en 3 etapas, de las cuales destaca la Inducción a la Remisión, es la primera y es la de mayor importancia pues el éxito de esta terapia garantiza la supervivencia, el buen pronóstico del paciente y su cura al eliminar las células cancerígenas. Los efectos del tratamiento son vastos y muchos complican tanto el estado del paciente que, en algunos casos, lo conduce a un desenlace fatal. La mielosupresión es el principal efecto y es consecuencia directa de la toxicidad farmacológica, lo que provoca una hematopoyesis ineficaz que se ve reflejada en la sangre periférica. El comportamiento de las citopenias puede ser monitoreado como un reflejo indirecto de la respuesta al tratamiento, pero sobre todo para determinar en qué momento se reactiva la hematopoyesis normal, que ayuda a favorecer el pronóstico del paciente, correlacionando estos datos con el aspirado de médula ósea. En este estudio descriptivo se realizó una estimación de la recuperación hematológica reflejo de la hematopoyesis normal, analizando el comportamiento de las citopenias mediante el histórico de la Biometría hemática, además de la revisión de las principales complicaciones que se presentan en los pacientes. Se obtuvo la semana promedio de inducción a la remisión, en la que 8 pacientes de 9 alcanzaron la Recuperación Hematológica en SP, y se analizó una comparación con la literatura, sobre todo del paciente 9 que cursó con más complicaciones.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common neoplasm that affects the infant population with a prevalence rate between 2 and 5 years; the disease is characterized by the proliferation of a malignant clone of lymphoid cells, lymphoblasts, which can be of line B or T. In this context, modern hematology requires the classification of leukemia subtypes using immunology, cytogenetics and molecular biology, in addition to traditional techniques, with the aim of giving targeted therapy, and greater effectiveness to patients, according to the risk group in which they are classified taking into account biological characteristics, laboratory studies, and clinical findings. The treatment of ALL is divided into 3 stages, of which Remission Induction stands out, it is the first and is the most important because the success of this therapy guarantees survival, the good prognosis of the patient and its cure by kill cancer cells. The effects of the treatment are vast and many

complicate the patient's condition so much that, in some cases, it leads to a fatal outcome. Myelosuppression is the main effect and is a direct consequence of pharmacological toxicity, causing ineffective hematopoiesis that is reflected in peripheral blood. The behavior of cytopenias can be monitored as an indirect reflection of the response to treatment, but above all to determine when normal hematopoiesis is reactivated, which helps to favor the patient's prognosis, correlating these data with the bone marrow aspirate. In this descriptive study, an estimate of the reflex hematological recovery of normal hematopoiesis was made, analyzing the behavior of cytopenias through the history of hematic biometry, in addition to the review of the main complications that occur in patients. The average week of induction to remission was obtained, in which 8 patients out of 9 reached Hematological Recovery in SP, and a comparison with the literature was analyzed, especially of patient 9 who had more complications.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético en la médula ósea, la sangre y otros tejidos.¹

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), representa un trastorno maligno de proliferación de células progenitoras del linaje linfoide, que se encuentran bloqueadas en una etapa temprana del proceso de maduración y que afecta tanto a niños como a adultos, con un pico de prevalencia entre los 2 y 5 años de edad.²

La proliferación e infiltración de las células inmaduras se manifiesta clínicamente con fiebre, palidez, fatiga, hematomas, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías, además de dolor (sobre todo dolor óseo). En la mayoría de los pacientes, los recuentos celulares muestran anemia, trombocitopenia y granulocitopenia con o sin leucocitosis concomitante.³

El tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda, consiste típicamente en una fase de inducción a la remisión, seguida de una fase de intensificación (o consolidación) y finalmente la fase o terapia de continuación para eliminar la enfermedad residual. El tratamiento también se dirige al SNC en una etapa temprana de la enfermedad durante el curso clínico, para prevenir recaídas atribuibles a células leucémicas secuestradas en este sitio.²

Los niños con LLA se tratan, con frecuencia, según los grupos de riesgo definidos, tanto por características clínicas, como de laboratorio. La intensidad del tratamiento necesario para lograr un desenlace favorable varía sustancialmente entre los subgrupos de niños con LLA, definiéndose la intensidad como el aumento de las dosis y la frecuencia de administración de las mismas; tal es así, que el esquema de tratamiento dependerá del grado de infiltración de las células blásticas en la médula ósea y otros tejidos, sobre todo en sangre periférica.

El tratamiento según la asignación de riesgo se usa en niños con LLA a fin de que los pacientes con características clínicas y biológicas favorables, y probabilidades de tener un desenlace muy positivo con un tratamiento moderado, puedan evitar someterse a un tratamiento más intensivo y tóxico, mientras que a los pacientes con menores probabilidades de supervivencia a largo plazo, se les puede administrar tratamiento más intensivo y, posiblemente, más tóxico.⁴

El progreso constante en el desarrollo de tratamientos efectivos ha conducido a una tasa de curación de más del 80% en niños quienes logran sobrevivir², se ha estimado que en los

Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 640 adultos entre las edades de 20 y 39 años es un sobreviviente de cáncer pediátrico. Sin embargo, tres décadas después del diagnóstico de cáncer, casi el 75% de los sobrevivientes tienen una afección crónica. En consecuencia, los efectos secundarios tardíos del tratamiento del cáncer han recibido una mayor atención y el seguimiento a largo plazo de los sobrevivientes se ha convertido en una parte importante de su atención médica general.⁵

El monitoreo continuo de los pacientes sometidos al tratamiento de LLA permite evaluar el estado de salud de los mismos y la restauración y progreso de la hematopoyesis normal, valorándose, paralelamente con ello, el éxito del tratamiento.

En la práctica clínica, el comportamiento hematológico como respuesta al tratamiento, puede ser evaluado en el paciente a través de la biometría hemática, un estudio de rutina que se halla al alcance de cualquier laboratorio de salud y que nos informa de manera sencilla la respuesta que el paciente está presentando al tratamiento y su evolución; de esta manera, centrando el análisis en parámetros sencillos como la hemoglobina, el hematocrito, el recuento eritrocitos, plaquetas y leucocitos, y el conteo diferencial de éstas últimas, podemos hacer un seguimiento preciso del paciente.

En el Hospital Regional 1° de octubre del ISSSTE, ubicado en la delegación Gustavo A. Madero de la Ciudad de México, existen diversos pacientes con diagnóstico establecido de LLA, tanto adultos como niños. El presente trabajo se centra en hacer una evaluación del comportamiento de la sangre periférica, como un reflejo directo de la actividad de la médula ósea en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA de células B, sometidos al protocolo de tratamiento TOTAL THERAPY STUDY XV FOR NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (TOTAL XV), revisando de manera indirecta la efectividad de la hematopoyesis, a través de la biometría hemática en SP como respuesta al tratamiento en la fase de inducción a la remisión, que es clave para el éxito de la quimioterapia y la supervivencia de los pacientes; además de las complicaciones más frecuentes secundarias a la administración del tratamiento.

ANTECEDENTES

Es bien sabido que los efectos de la quimioterapia son amplios y severos en la mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento contra el cáncer, debido a la naturaleza de los fármacos empleados y su mecanismo de acción, pues muchos de ellos, principalmente los antimetabolitos como el metotrexato, están dirigidos a inhibir la síntesis o la producción de células nuevas, lo que conduce a alteraciones y desequilibrios en el organismo del paciente.

En el caso de la LLA, como en las demás neoplasias hematológicas, se han descrito diversas complicaciones tanto a nivel hematológico, metabólico y cardiovascular por mencionar las principales, siendo las complicaciones hematológicas las de mayor relevancia puesto que se presentan de manera inmediata y ponen en riesgo la vida del paciente.

En México, en el 2012, se publicó en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México el trabajo: *Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda*; en el cual se describen las complicaciones infecciosas causadas por la neutropenia, así como los eventos hemorrágicos derivados de la trombocitopenia.¹⁰ Otro trabajo más reciente es el publicado en el 2016 en la Gaceta Mexicana de Oncología: *Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo*; en este los autores describen la disminución de esta línea celular como secuela de la quimioterapia y resalta su impacto en la calidad de vida del paciente. Otro trabajo similar fue realizado en el CMN LA RAZA del IMSS, en el cual, Aguilar-Hernández y cols., reportaron las principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del 2009 al 2014.^{7,8,31}

Por otro lado, en el 2012, se publicó: *Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood*, en el que describe los impactos negativos del tratamiento contra la LLA, haciendo énfasis en la obesidad y otras comorbilidades metabólicas y cardiovasculares a largo plazo.⁶

Sin embargo, más allá de la evaluación de las complicaciones derivadas de las citopenias y las alteraciones bioquímicas y metabólicas, no existen registros que evalúen específicamente el comportamiento de la médula ósea y la hematopoyesis como consecuencia de los fármacos antineoplásicos durante las fases del tratamiento antileucémico, específicamente en la etapa de inducción a la remisión, que es clave para determinar la efectividad del tratamiento y evaluar el estado de salud del paciente, la respuesta a la terapia y su supervivencia.

JUSTIFICACIÓN

La LLA, es una neoplasia que afecta a células progenitoras hematopoyéticas que, inmunológica e inmunofenotípicamente, coinciden con precursores del linaje linfóide de tipo B y T⁷, esta neoplasia afecta tanto a niños como a adultos con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad.⁶

El tratamiento de la LLA fue uno de los grandes sucesos de la medicina del siglo XX, ya que a partir de ello, la tasa de supervivencia de los infantes con LLA aumentó a un 80-90% aproximadamente.⁸

A pesar de las altas tasas de curación en la LLA infantil, formas resistentes de esta enfermedad aún representan una de las principales causas de muertes relacionadas con el cáncer en niños y plantean desafíos formidables para el futuro. Si bien se están realizando esfuerzos para identificar nuevos agentes anti leucémicos eficaces o nuevos enfoques de la terapia, el tratamiento actual enfatiza la evaluación temprana y vigorosa del riesgo de recaída en pacientes individuales, de modo que los pacientes no reciban un tratamiento insuficiente o excesivo. En este sentido, el protocolo Total XV aplica la clasificación de riesgo más completa hasta la fecha, que combina el inmunofenotipo y genotipo de células blásticas, con las características clínicas y la respuesta temprana al tratamiento. En consecuencia, los casos se dividen en tres grupos de riesgo: bajo, estándar y de alto riesgo (correspondiente a las categorías de riesgo estándar, alto y muy alto en otros protocolos).⁹

El inicio clínico de la LLA suele ser agudo, aunque un pequeño porcentaje de los casos puede evolucionar de manera insidiosa durante varios meses. Los síntomas y signos de presentación se correlacionan con la carga de células leucémicas y el grado de reemplazo de la médula, lo que produce citopenias.⁷

Las complicaciones que sufren los niños con LLA son tratadas con éxito a medida que ha mejorado el soporte oportuno con hemoderivados, terapia intensiva, antibióticos y equipo médico capacitado.¹⁰

Se ha demostrado que la supervivencia de los niños con LLA, además del tratamiento oportuno y multidisciplinario, depende del cumplimiento de estándares internacionales y de contar con la infraestructura necesaria.¹⁰

Sin embargo, muchas veces los recursos y la infraestructura no se hallan al alcance de todos, por lo que es necesario, emplear las herramientas básicas y útiles con las que se cuentan para poder monitorear oportunamente a los pacientes que se hallan bajo el tratamiento, puesto que las complicaciones son diversas y comprometen la vida del enfermo.

Entre las principales complicaciones, por orden de frecuencia, son las infecciones por microorganismos oportunistas debido a las neutropenias, seguida de la anemia y la

trombocitopenia que pueden ser secundarias a la LLA o a la toxicidad de la quimioterapia.¹⁰

Por lo anterior, se plantea la realización del presente estudio en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LLA sometidos al tratamiento del protocolo TOTAL XV en el Hospital Regional 1° de octubre del ISSSTE, en quienes se realizará un estudio de tipo retrospectivo, evaluando el comportamiento hematológico a través de los resultados de la biometría hemática que se les practica periódicamente durante el tiempo que se someten al tratamiento y centrando el análisis en la evolución de las citopenias, para determinar de manera indirecta la efectividad del tratamiento en la eliminación de las células cancerosas y la restauración de la hematopoyesis normal del paciente; además de hacer una revisión de las principales complicaciones secundarias asociadas a la mielosupresión y una estimación del tiempo en que la médula ósea lleva a cabo su reactivación normal; finalmente, se pretende evidenciar que con la oportuna realización y la correcta interpretación de los resultados de la biometría hemática, se puede 1) hacer un seguimiento del paciente en su evolución, 2) evaluar la efectividad del tratamiento y 3) pueden detectarse recaídas tempranas y ejecutar un plan de acción acertado y eficaz para el paciente.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Generalidades de las leucemias

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades cuya manifestación común es la proliferación no regulada y maligna de células endógenas de la médula ósea ¹¹. Las células neoplásicas, producto de la proliferación, invaden la médula ósea y se infiltran además en la sangre y otros tejidos, causando complicaciones dependiendo del grado de infiltración y del tejido invadido; por ejemplo, en la médula causará una hematopoyesis disfuncional o anormal que traerá serias consecuencias a la persona afectada.

Las leucemias son enfermedades neoplásicas que se deben a una mutación somática en las células progenitoras hematopoyéticas que difieren respecto a su agresividad, célula de origen, características clínicas y respuestas al tratamiento.¹³

La falla de los mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a una sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente.¹⁵

1.1.1 Etiología

Se han descrito diversas causas que pueden dar origen a un proceso leucémico, sin embargo se ha mencionado también que se trata de un proceso multifactorial, es decir, la acumulación de diversos factores en el individuo, para que se desarrolle la enfermedad.

Es bien conocido que la exposición a diversas sustancias químicas y a la radiación puede inducir cáncer en animales de experimentación. Estos agentes también se han vinculado con cáncer en el ser humano.¹³ Así, se han sugerido factores leucemógenos que se considera desempeñan una función causal en la leucemia: 1) susceptibilidad genética; 2) mutación somática; 3) infección viral y 4) disfunción hereditaria.

Sea cual sea el mecanismo planteado, todos conllevan un proceso que implica una alteración o mutación somática en genes reguladores lo que conduce a la proliferación descontrolada de las células inmaduras por cambios en los mecanismos de regulación.¹⁵ La mayor parte de los mecanismos incluyen la activación de oncogenes inducida por los factores anteriormente mencionados, como lo son virus u otros mutágenos, o por roturas, deleciones y traslocaciones cromosómicas, lo que da lugar a la expresión aberrante de proteínas¹³ que están implicadas en las divisiones sucesivas a partir de una célula progenitora.¹⁵

La susceptibilidad genética hace referencia a algunas anormalidades genéticas vinculadas con anormalidades cariotípicas, los cuales incluyen extracromosomas de tinción homogénea, inversiones, deleciones y traslocaciones que tienen una alta probabilidad de desarrollar leucemia aguda. Dentro de estas anormalidades se halla en primer sitio la trisomía 21 o Síndrome de Down; además existen otros trastornos genéticos relacionados con un aumento en el riesgo de padecer leucemia como el Síndrome de Fanconi, Síndrome de Bloom, Síndrome de Wiskott-Aldrich y la anemia de Blackfan-Diamond.¹³

Los factores que inducen mutación somática, a través del daño directo al ADN, y que están implicados en la leucemogénesis, son la exposición a la radiación y a sustancias químicas o la ingesta de fármacos que producen mutaciones en el material genético de células somáticas; dentro de las radiaciones, las ionizantes son las más peligrosas; sustancias químicas como los derivados del benceno. Fármacos como aquellos agentes alquilantes y otros empleados en quimioterapia de enfermedades diferentes a la leucemia.^{13,15}

La infección viral por retrovirus, implica que estas partículas son capaces de generar copias de ADN a partir de su ARN viral, mismo que pueden emplear para generar nuevas copias de partículas virales, o bien, introducirlo dentro del material genético de la célula infectada causando en este último caso, alteraciones que conducen a la generación de leucemia. El virus, del cual se tiene evidencia clara, que puede causar leucemia en los humanos, es el retrovirus humano tipo C, conocido como virus de leucemia/linfoma de células T humana (HTLV-I) o virus linfotrópico T humano tipo I y II¹³ que tiene semejanzas con el virus HIV-1, agente causal del SIDA.¹⁵

1.1.2 Clasificación

La leucemia originalmente se clasificó en dos sistemas que vinculan la agresividad de la enfermedad y el origen de la célula; así, de acuerdo a la agresividad, tenemos 1) leucemias agudas, una forma de la enfermedad que si no se trata a rápida y oportunamente, conduce a la muerte en un promedio de dos meses, 2) leucemias crónicas, una variante menos agresiva y que con tratamiento oportuno se cura, pero de lo contrario causa la muerte en meses o años.^{13,15,26}

Los dos grupos anteriores se clasifican, también, de acuerdo con el origen de la clona de la célula progenitora leucémica, de esta manera tenemos a las mieloides con un predominio de células mielocíticas o cualquier otra derivada de la célula progenitora UFC-GEMM, y por otro lado tenemos a las leucemias linfocíticas con predominio de células linfoides.^{12,13,26} De acuerdo con lo anterior tenemos:

- ✓ LMA: leucemia mieloblástica aguda.
- ✓ LMC: leucemia mielocítica crónica.

- ✓ LLA: leucemia linfoblástica aguda.
- ✓ LLC: leucemia linfocítica crónica.

Con el paso de los años y el uso de nuevas herramientas diagnósticas del área de inmunología y genética, se han ido creando nuevos sistemas de clasificación con base en características morfológicas, inmunoquímicas y citogenéticas, como sucedió con la clasificación FAB creada en 1976, en donde las leucemias agudas fueron clasificadas con base en la propuesta de un grupo internacional de investigadores (franceses, estadounidenses y británicos) empleando ciertos criterios morfológicos, basados en características observadas en los frotis sanguíneos teñidos con Romanowsky y en resultados de las tinciones citoquímicas, dando como resultado 9 variantes de linaje mieloide y 3 variantes de linaje linfoide.^{12,15}

El uso de citometría de flujo, técnicas de biología molecular y el análisis de los rearrreglos citogenéticos ha permitido actualmente una forma más precisa de clasificar a las leucemias, asegurando diagnósticos más certeros y, con ello, terapias dirigidas y de mayor efectividad, teniendo como ejemplo las clasificaciones de la OMS para las neoplasias hematológicas, siendo la más actual la actualización de 2016.

1.1.3 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas van a variar dependiendo del tipo de leucemia (aguda o crónica), además de ciertos factores propios del paciente, sin embargo, de manera general existen síntomas característicos de la patología que se pueden manifestar en cualquier tipo de leucemia como la fatiga, la astenia y la adinamia.

Esas son las manifestaciones clínicas básicas de toda leucemia sin importar la estirpe; sin embargo esos síntomas son bastante inespecíficos y pueden deberse a cualquier otra patología, por lo que siempre es importante hacer uso de la sintomatología junto con la información del laboratorio para llegar a un diagnóstico adecuado.

De acuerdo con el tipo de leucemia van a aparecer otros síntomas más específicos, mismos que van a depender de la gravedad de la enfermedad y, en gran medida, de la extensión de la infiltración leucémica en la médula ósea y en los sitios extramedulares,³ como en el caso de la LLA, en donde los síntomas serán en su mayoría un reflejo del grado de insuficiencia de la médula ósea y de la agudeza de la enfermedad;¹ tal es así que éstos pacientes presentarán comúnmente fiebre, hemorragia, dolor óseo o articular, linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia.

Las leucemias crónicas son de curso indolente y hasta un 50% de los casos se descubren en una revisión clínica de rutina o de laboratorio en voluntarios que se consideran sanos y

acuden a donar sangre, sin embargo, conforme progresa la enfermedad, se presentan las manifestaciones inespecíficas pero ahora son específicas.¹²

1.1.4 Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en las leucemias en general, dependerán del tipo de leucemia: mieloide o linfoide, para el caso de la morfología; y de la gravedad: aguda o crónica. De manera general, estos datos iniciales serán reflejados en la biometría hemática, que será el examen de laboratorio básico, y la piedra angular, a partir del cual se procederá a realizar otros exámenes complementarios; los hallazgos primordiales de la biometría hemática que nos darán las alarmas son:

✓ Anemia.

De manera general, independientemente del tipo de leucemia que se trate, al momento del diagnóstico hay una anemia normocítica (ocasionalmente macrocítica) normocrómica. (En las leucemias crónicas puede no haber anemia al inicio, pero se desarrolla invariablemente durante la progresión de la enfermedad). A veces está presente anemia refractaria meses antes de que la leucemia sea evidente.¹³

La anemia es secundaria siempre al proceso leucémico y se produce debido a la inhibición de la hematopoyesis normal que se da a causa de la infiltración de los leucoblastos, lo que conduce a una eritropoyesis ineficaz contribuyendo esto al desarrollo del síndrome anémico, y que se evidencia por la presencia de características megaloblásticas y sideroblastos en anillo en los eritrocitos precursores en la médula ósea.¹³

✓ Leucopenia o leucocitosis (predominio de una línea celular).

La cifra de leucocitos puede ser normal, estar aumentada o disminuida. Independientemente de la cifra de leucocitos, en la mayor parte de los casos se encuentra un aumento de los precursores inmaduros. Los blastos son especialmente notables en las leucemias agudas. La monocitosis, tanto absoluta como relativa, es una característica común de las leucemias mieloides agudas.¹³

✓ Trombocitopenia.

La trombocitopenia suele estar presente en el diagnóstico de la leucemia aguda. Este hallazgo, como el de anemia, suele presentarse durante la progresión de la enfermedad en la leucemia crónica. La morfología y función de las plaquetas también pueden ser anormales. Son especialmente comunes las formas hipogranulares grandes. Ocasionalmente hay micromegacariocitos.¹³

✓ Combinaciones: bicitopenia o pancitopenia.

La bicitopenia hace referencia a la disminución de dos líneas celulares, generalmente se da de tipo eritroide y plaquetaria; mientras que la pancitopenia, hace alusión a una disminución de las tres líneas celulares. Estos casos generalmente suceden en pacientes de modalidad aguda (LLA o LMA) y en una etapa avanzada de la enfermedad, aunque en los casos de pacientes con LLA se observa a menudo bicitopenia de serie roja y plaquetas y leucocitosis pero de origen blástica, pues predominan en su mayoría células inmaduras (blastos).

Estas alarmas nos conducirán a la realización de un frotis sanguíneo, mismo que será revisado minuciosamente y por personal con experiencia en la detección de anomalías celulares y sobre todo leucémicas.

Cuando en la biimetría hemática se reporta la presencia de leucocitosis o linfocitos atípicos, pueden ser blastos leucémicos, por lo que debe tenerse especial cuidado y realizar una revisión de frotis sanguíneo.¹²

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de las neoplasias hematológicas requiere de un análisis minucioso y certero, que inicia con exámenes de rutina como la biimetría hemática, que nos dará las primeras alarmas y sospechas de la presencia de un problema oncohematológico, mismas que serán confirmadas con la revisión minuciosa del extendido de sangre periférica, en donde encontraremos blastos de la serie leucocitaria en sus diferentes estadios de maduración y que dependerán del linaje celular afectado: linfoide o mieloide.

Lo anterior, en conjunto con el cuadro clínico del paciente, nos conducirá a una primera impresión y nos orientará al tipo de leucemia de la cual se trata de acuerdo a la morfología. Sin embargo, la leucemia debe ser diagnosticada con exámenes más específicos que nos den una clasificación del tipo y subtipo, pues el tratamiento depende de ello; así pues se realizarán otras pruebas de mayor especificidad, dentro de las cuales se halla el inmunofenotipo que se hace a partir del aspirado de médula ósea analizada por citometría de flujo multiparamétrica.

Otros estudios que nos ayudarán al diagnóstico son las pruebas citogenéticas para la búsqueda de anomalías cromosómicas, las pruebas moleculares para la búsqueda de anomalías genéticas específicas y las tinciones citoquímicas.

A continuación se describe el fundamento de las diferentes pruebas de diagnóstico:

- ✓ Citometría de flujo

La citometría de flujo multiparamétrica es una técnica por medio de la cual es posible analizar características estructurales y funcionales de células o partículas en suspensión que atraviesan una fuente de luz (láser), basándose en propiedades físico-químicas para identificar moléculas de expresión en la superficie celular llamados CD (*Cluster Differentiation* o *Cluster Designation*).^{11,13,28}

El análisis por citometría de flujo es especialmente útil en el diagnóstico de neoplasias hematológicas malignas como el caso de la leucemia. Las muestras analizadas con mayor frecuencia son la médula ósea, la sangre periférica y los tejidos linfoides. Además la inmunofenotipificación a menudo se realiza en líquidos de cavidades corporales y tejidos sólidos cuando se sospecha que estos albergan una neoplasia hematológica.^{11,28}

La citometría de flujo emplea anticuerpos monoclonales (AcMo) unidos a fluorocromos, que son detectados y visualizados mediante un sistema informático apropiado y de forma rápida. Esta técnica posee una sensibilidad superior a 1×10^{-4} , es decir, es capaz de detectar una célula tumoral entre 10 000 células normales, por otro lado, la citometría de flujo también se usa para estimar la cantidad de ADN en las células leucémicas, es por eso que también se emplea para la medición de enfermedad mínima residual (EMR).²⁸

✓ Pruebas citogenéticas

La citogenética permite actualmente identificar alteraciones características en la mayor parte de las leucemias, sobre todo en las agudas.¹³ Los novedosos avances en las técnicas han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas.¹⁴

De este modo, realizando un correcto análisis citogenético, podemos detectar alteraciones que afectan el número total de cromosomas y algunas anomalías estructurales (traslocaciones)¹⁴ y que algunas de ellas dan origen a algunos síndromes que conllevan a la generación de un proceso leucémico, como en el caso del síndrome de Down, o trisomía 21, en donde se da un aumento del número de cromosomas.

✓ Pruebas moleculares

En estas pruebas se hace uso de la tecnología del DNA para la búsqueda e identificación de defectos genéticos a nivel molecular.

El uso de técnicas de biología molecular permite la detección de oncogenes implicados en problemas oncohematológicos.¹³

Las pruebas de ADN de las células leucémicas pueden también detectar la mayoría de las traslocaciones que son visibles bajo el microscopio en las pruebas citogenéticas. Las pruebas de ADN, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la hibridación *in*

situ fluorescente (FISH), también pueden detectar algunas traslocaciones que afectan partes de cromosomas demasiado pequeñas para poderse ver bajo el microscopio con las pruebas citogenéticas usuales.

✓ Citoquímica

En hematología, la citoquímica se refiere a la tinción *in vitro* de células, la cual permite el examen microscópico de la composición química celular. La morfología de la célula no se altera significativamente en el proceso de tinción. La mayor parte de los marcadores citoquímicos celulares representa enzimas y otras proteínas vinculadas con orgánulos. Las células se incuban con sustratos que reaccionan con elementos constitutivos celulares específicos. Si el elemento constitutivo específico está presente en la célula, su reacción con el sustrato se confirma por la formación de un producto colorido dentro de ella.

Los resultados de estas reacciones celulares, en estados normales y patológicos están bien establecidos. La citoquímica es particularmente útil para diferenciar la línea celular de los blastos en las leucemias agudas, especialmente cuando es imposible la identificación morfológica en frotis teñidos con Romanowsky.

Existen otras pruebas de apoyo que nos ayudan a orientar el diagnóstico, como la medición del ácido úrico, la β -2-microglobulina y enzimas como la deshidrogenasa láctica.

1.1.6 Tratamiento

La quimioterapia es el tratamiento de elección de la leucemia. El objetivo de este tipo de terapéutica consiste en erradicar todas las células malignas dentro de la médula ósea para permitir la repoblación con precursores hematopoyéticos normales.¹³

La Quimioterapia es el tratamiento oral o parenteral contra el cáncer con compuestos que tienen propiedades antitumorales. Los métodos de acción de los fármacos quimioterapéuticos varía de manera considerable y se clasifican en dos grupos: por su efecto sobre el ciclo celular y por su mecanismo de acción bioquímico. Algunos fármacos son ciclo celular específicos, es decir, afectan ciertas fases del ciclo celular, mientras que los inespecíficos de ciclo afectan a cualquier célula sin tomar en cuenta el ciclo celular, atacando así células en reposo y teniendo una curva dosis-respuesta lineal (a mayor dosis, más células muertas).^{11,13}

Los avances que se han dado en el diagnóstico de la leucemia y la experiencia adquirida con los distintos protocolos de tratamiento, favorecen que el paciente tenga la oportunidad de someterse a una terapia oportuna y específica para el subtipo de leucemia que le fue diagnosticada, con una probabilidad de remisión completa si se elige el tratamiento adecuado.

1.2 Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

1.2.1 Definición

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), se define como un desorden maligno de células progenitoras hematopoyéticas del linaje linfoide, que se encuentran bloqueadas en una etapa temprana del proceso de diferenciación y que afecta tanto a niños y adultos con un pico de prevalencia entre los 2 y 5 años de edad. Actualmente la LLA es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas pediátricas.^{2,3,14}

1.2.2 Epidemiología

La incidencia de LLA en infantes se mide anualmente en cada país y se registran los casos en los diferentes institutos, con base en esta información, se sabe que la LLA es el cáncer más diagnosticado en infantes menores de 15 años, representando un 25% de los diagnósticos por cáncer en este grupo de edad. En Estados Unidos, de acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), la tasa anual es de 41 casos por millón de personas de 0 a 14 años, diagnosticándose al año alrededor de 3100 casos de LLA en niños y adolescentes menores de 20 años, además, se ha observado que desde 1975, la incidencia ha ido aumentando gradualmente.⁴

En México su incidencia es de 2 a 4 casos por 100, 000 habitantes al año. De acuerdo con el GLOBOCAN y la *International Agency for Research on Cancer* de la Organización Mundial de la Salud, el número estimado de nuevos casos de leucemias en menores de 18 años en el 2018, fue de 2127 casos, siendo esta la cifra más actualizada. En publicaciones científicas del Hospital Infantil de México, se señala que anualmente se diagnostican aproximadamente de 2600 a 3120 nuevos casos de cáncer en menores de 18 años, de los cuales el 25% se deben a LLA.^{17,26, 33}

En cuanto a grupos de edad, la prevalencia se da entre los 2-5 años; por género, la incidencia más alta se da más en niños que en niñas, mientras que la distribución por razas, la LLA se da más en niños hispanos, habiendo una incidencia más alta en niños blancos que en niños negros.^{4,7,26}

1.2.3 Causas

Los acontecimientos exactos que conducen al desarrollo de la LLA son desconocidos, únicamente unos pocos casos (<5%) se asocian con herencia, predisposición por síndromes genéticos como el síndrome de Down, el síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia,

síndrome de Nijmegen Breakage, neurofibromatosis, síndrome de Klinefelter o con radiación ionizante y/o exposición a fármacos quimioterapéuticos específicos.^{2,14}

Sin embargo, la búsqueda de las causas específicas para la LLA, así como para todas las leucemias, ha logrado demostrar que existen diversas circunstancias que pueden dar origen a la enfermedad y que se requiere, muchas veces, de la interacción de varias de ellas para que la patología se desarrolle. Se ha propuesto en muchas publicaciones, que el elevado peso al nacer es un factor de riesgo para la LLA infantil, sin embargo, existen informes que sustentan que son otros los factores que contienen un mayor riesgo para esta enfermedad, dentro de los que se hallan, la ocupación parental, la historia maternal reproductiva, el consumo parental de alcohol o tabaco, la dieta maternal y del niño, el consumo de vitaminas prenatales y la exposición a pesticidas, solvente o productos químicos naturales, los gases del tráfico y los modificadores inmunológicos.^{2,16}

Dentro de los factores ambientales que influyen en la leucemogénesis, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes y no ionizantes. El aumento de incidencia de leucemia entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, se relacionó con la proximidad a la explosión.¹⁴ Por otro lado se han evidenciado los riesgos ligeros, pero significativos, asociados con la pelvimetría de rayos X durante el embarazo.⁶

Algunos científicos argumentan que la exposición a la radiación natural podría ser importante. Así también, se propone que la exposición a los niveles más altos (>0.3 o 0.4 μ T) de campos magnéticos residenciales, (por ejemplo, a través de líneas eléctricas, teléfonos móviles, torres de alta tensión, etc.), se asocia con riesgo ligeramente mayor en la generación de LLA, sin embargo, aún no se cuenta con evidencia suficiente para sustentarlo.^{2,6}

El incremento de casos de LLA con predominio entre los 2-5 años de edad se ha observado que tiene una asociación con procesos de industrialización y el desarrollo de sociedades modernas, que han contribuido al fortalecimiento de dos hipótesis basadas en la infección y propuestas por los investigadores británicos Kinlen y Graves.^{2,16}

Por otro lado, exposiciones dietéticas, médicas y ambientales a sustancias que inhiben topoisomerasas, y la capacidad reducida de los fetos o sus madres para desintoxicar tales agentes, podría conducir al desarrollo de leucemia infantil. Lo anterior se propone a partir de la evidencia de las traslocaciones de MLL, gen de Linaje Leucémico Mixto (*Mixed Lineage Leukemia*, también llamado ALL-1 o HRX) que son comunes en un grupo de pacientes con leucemia: leucemias iatrogénicas inducidas por la quimioterapia contra otros tipos de cáncer, sobre todo, tumores sólidos.^{6,16}

El papel de las infecciones virales en la leucemogénesis es de gran importancia, esto debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento, el virus de Epstein-Barr, en la LLA-L3, y los HTLV I y II, han sido los únicos con una clara asociación.¹⁴

Finalmente podemos decir que las causas implicadas en la generación de leucemia son diversas, algunas de ellas sustentadas con diversos estudios, pero por otro lado, muchas de ellas no han sido demostradas por completo; sin embargo, todas ellas contribuyen a través de diferentes mecanismos al desarrollo de mutaciones o rearrreglos en el material genético, que conducen a la expresión de la enfermedad a través de la activación de oncogenes que conllevan a la proliferación descontrolada de la clona maligna.

1.2.4 Fisiopatología

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfocítica. Estos precursores linfocíticos presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna.¹⁴

La LLA pediátrica comprende genéticamente distintos subtipos incluyendo leucemias B progenitoras con traslocaciones t (9; 22) [BCR-ABL1], t (1; 19) [TCF3-PBX1], t (12; 21) [ETV6-RUNX1], reordenamientos de MLL, cariotipos hiperdiploide e hipo diploide y leucemia de linaje T (LLA-T). Estas lesiones genéticas son importantes en la iniciación de la leucemia, pero por sí solas son insuficientes para generar un fenotipo leucémico completo, lo que indica que se requieren lesiones oncogénicas en cooperación.¹⁶

La traslocación cromosómica es uno de los mecanismos esenciales en el desarrollo de un tumor y es muy común en la leucemia. Esta alteración determina la activación de oncogenes mediante la fusión de genes, lo que habitualmente origina productos reguladores de la transcripción. Dentro de los subtipos de leucemia aguda se han descrito asociaciones específicas con alteraciones cromosómicas que se utilizan como factor pronóstico y para estratificar grupos de riesgo, aspecto importante para definir alternativas de tratamiento.

Uno de los puntos de quiebre cromosómico más frecuentes en la LLA, se ubica en el cromosoma 11 banda q23, gen MLL; se ha descrito su presencia en más de 60 genes fusionados, por lo que se dice que es un oncogén “promiscuo”. Los rearrreglos del gen MLL se detectan en 6% de los casos de LLA y 80% de éstos ocurren en menores de un año

deedad (leucemia del lactante). Su presencia constituye un factor de mal pronóstico, que empeora en relación inversa con la edad del paciente.²⁷

1.2.5 Cuadro clínico

Los síntomas y signos más comunes incluyen fatiga o debilidad (92%) dolor óseo o articular (80%), pérdida de peso (66%), y masas anormales (62%); a menudo el paciente busca atención médica por púrpura (51%), hemorragia (27%) o infección (17%). En cuadros clínicos más graves los signos más comunes son la esplenomegalia (86%), adenomegalia (76%), hepatomegalia (74%) y dolor a la presión esternal (69%).

Casi todos los pacientes presentan palidez y los niños pequeños (lactantes) manifiestan irritabilidad. Por otro lado es altamente frecuente la fiebre (causada por la leucemia o por infecciones graves secundarias a la presencia de neutropenia), anemia en su mayoría normocíticanormocrómica, petequias, equimosis, linfadenopatías, infiltración al mediastino y al testículo^{17,23}

1.2.6 Hallazgos de laboratorio

En el apartado anterior se describió el cuadro clínico más común que se presenta en los pacientes; todos los signos clínicos son explicables por la disminución de la hemoglobina y el hematocrito, y por la trombocitopenia y la neutropenia acompañante, todo esto sumado al aumento del porcentaje de linfoblastos en médula ósea, sangre, bazo, hígado y ganglios. La LLA puede afectar al SNC hasta en un 2% al momento del diagnóstico, pudiendo llegar a infiltrarlo hasta en un 70%.

De esta manera, los hallazgos de laboratorio que encontraremos serán en la biometría hemática, destacando los siguientes como indicios clave:

- Hemoglobina baja (anemia generalmente normocíticanormocrómica)
- Conteo de eritrocitos bajo
- Hematocrito bajo
- Leucocitosis (en el 60% de los casos) con un alto porcentaje de linfoblastos
- Trombocitopenia

Junto con el análisis de la sangre periférica a través de la biometría hemática, se analiza la médula ósea para evaluar el compromiso medular de la leucemia aguda por medio del microscopio óptico, definiéndose como sigue:

- M1: menos de 5 % de linfoblastos.
- M2: de 5 a 25 % de linfoblastos.

- M3: más de 25 % de linfoblastos.

Casi todos los pacientes de LLA presentan al inicio una médula M3.

Además, se evalúa también el LCR (líquido cefalorraquídeo), para determinar el estatus del SNC al diagnóstico y clasificarlo de acuerdo a la cantidad de blastos encontrados por centrifugación del LCR, como se muestra a continuación:

- SNC1: ausencia de blastos.
- SNC2: < 5 leucocitos/ μ L con evidencia de blastos en el examen de citocentrífugación.
- SNC3: > 5 leucocitos/ μ L con evidencia de blastos en el examen de citocentrífugación o parálisis de pares craneales.

1.2.7 Características morfológicas presentes en el frotis sanguíneo

De acuerdo con la clasificación de la FAB, se describen características individuales de los linfoblastos y el grado de heterogeneidad de estas características dentro de la población de células leucémicas, (ver tabla 1).

Tabla 1. Características morfológicas de la LLA descritas por la FAB. Tomado de Rodak, F. Hematología, fundamentos y aplicaciones.

Características morfológicas	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	Grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	Fina	Fina
Forma nuclear	Regular, puede tener hendidura o muescas	Irregular, puede tener hendidura o muescas	Regular oval o redonda
Nucléolos	Indistinto o no visible	Uno o más por célula; grande, prominente	Uno o más por célula, grande, prominente
Cantidad de citoplasma	Escaso	Moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplásmica	Ligera	Ligera	Prominente
Vacuolas citoplásmica	Variable	Variable	Prominente
Citoquímica:			
MPO	Negativa	Negativa	Negativa
PAS	Negativa o fragmentos positivos	Negativa o fragmentos positivos	Negativa o fragmentos positivos

Otros hallazgos de laboratorio complementarios de gran importancia incluyen los trastornos metabólicos resultantes de la hiperproducción anormal de las células malignas y el aumento de la apoptosis,¹² como la acidosis, el aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL), la hiperkalemia, la hiperuricemia y el aumento de la β -2-microglobulina.

1.2.8 Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de sospecha de LLA deberá iniciarse presuntivamente con los hallazgos de la biometría hemática (laboratorio de rutina) y seguidamente correlacionarse con las manifestaciones clínicas y exploración física; mientras que el diagnóstico certero será establecido con base en los hallazgos en médula ósea, a través de técnicas convencionales como un extendido y tinción observados al microscopio por personal experto; análisis citogenético, análisis inmunológico y, hasta de ser necesario, un análisis con técnicas de biología molecular. El diagnóstico diferencial de la LLA se establece con base en las propiedades de tinción citoquímica (negativas a mieloperoxidasa, Sudán negro B, alfa-naftil acetato esterasa) y al inmunofenotipo de las células leucémicas.

La LLA presenta tres variantes morfológicas definidas por la FAB: L-1, L-2 y L-3. La diferencia entre un grupo y otro se basa en el tamaño, el grado de maduración del núcleo y la presencia de nucléolos y vacuolas. La L-1 es la más uniforme de todas y la menos indiferenciada, con células de tamaño pequeño y escaso citoplasma; la L-2 consiste en linfoblastos de tamaño variable, nucléolos más evidentes y menos diferenciados; la L3 (tipo Burkitt) se distingue por células grandes, indiferenciadas, con nucléolos notorios y numerosas vacuolas que incluyen el núcleo y el citoplasma similares a las observadas en el linfoma de Burkitt.

En la hematología moderna el diagnóstico se basa prácticamente en el inmunofenotipo que la clasifica en subtipos, tomando en cuenta su origen inmunológico y las características genéticas de la diferenciación del linfoblasto. La LLA pre-B se caracteriza principalmente por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas (cIg) y marcadores como CD79a, CD19, HLA-DR y CD10; la LLA cél-B por expresión de inmunoglobulinas de superficie (sIg) y cadenas pesadas μ ; finalmente, la LLA cél-T se caracteriza por la expresión de CD3 citoplasmático, CD7, CD5 o CD2. Además, existe un subgrupo de LLA denominada pre-B transicional, que se caracteriza por la expresión citoplasmática de cadenas pesadas μ en las inmunoglobulinas y una débil expresión de estas cadenas en superficie, sin presencia de cadenas ligeras λ o κ . Un pequeño grupo (<5%) de casos de LLA son de linaje ambiguo, es decir, expresan marcadores linfoides y mieloides (bifenotípica) o presentan dos poblaciones celulares (bilineal).

En 2008 la OMS clasificó a las neoplasias hematológicas empleando las nuevas herramientas de laboratorio para proporcionar un mejor diagnóstico y con ello, mejores tratamientos de acuerdo al inmunofenotipo y a las alteraciones genéticas en cada variante; tal es así que, en 2016, se volvieron a reclasificar, siendo esta última la más vigente (ver tabla 2).

Tabla 2 Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides. Revisión 2016 de leucemias agudas.

Tomado de Agrilleo y cols. Leucemias agudas.⁴⁰

Leucemia/linfoma linfoblástico B
Leucemia/linfoma linfoblástico B no especificado de otra manera
Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22) (q34.1q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento <i>KMT2A</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); <i>IL3-IGH</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23.13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
<i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like</i>
<i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con <i>Iamp21</i></i>
Leucemia/linfoma linfoblástico T
<i>Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana</i>
<i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK</i>

De manera resumida la LLA quedará clasificada en los siguientes aspectos:

- Morfológico: la clasificación se hará basándose en los criterios de la FAB en L1, L2 y L3.
- Inmunológico: las leucemias agudas linfoblásticas serán clasificadas de acuerdo a la positividad de los anticuerpos monoclonales mediante la citometría de flujo multiparamétrica
 - ✓ Precusores de células B (pre B tempranas, pre B y pre B transicionales)
 - ✓ B maduras
 - ✓ Células T
- Citogenético
 - ✓ Alteraciones numéricas: ploidías (incluye hiperdiploides y hipo diploides).
 - ✓ Alteraciones estructurales: incluyen traslocaciones (que son las más frecuentes), deleciones, inversiones, etc.

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, a través del cariotipo.
- 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 ADN: es un indicador indirecto de las ploidías, puede ser determinado por citometría de flujo y es complementario al estudio citogenético.

1.2.9 Pronóstico y grupos de riesgo

Hablar de pronóstico en pacientes con LLA, es hacer el análisis de toda la información generada a partir de las pruebas realizadas al paciente, así como algunas características del paciente mismo, encaminado todo esto, a proporcionar una terapia dirigida, individual a cada uno de los pacientes y con ello lograr una tasa de recuperación y supervivencia elevada.

El buen o mal pronóstico en los pacientes con LLA, viene dado por varios factores dentro de los cuales hallamos la edad, el sexo, la raza, y el conteo de leucocitos, además de la presencia o ausencia de enfermedad extramedular; esos factores han sido históricamente empleados para clasificar o estadificar a los pacientes en uno de los grupos de estudio o protocolos de tratamiento, conocidos éstos como grupos de riesgo.

Los pacientes con LLA se pueden clasificar en grupos de riesgo: bajo, intermedio o alto; en otros países las categorías bajo y medio se clasifican en uno solo como riesgo estándar, mientras que en otros, se adiciona un cuarto grupo más, conocido como de muy alto riesgo.

La asignación de un grupo de riesgo a los pacientes, como ya se ha mencionado antes, será dada empleando criterios previamente mencionados, pero actualmente, de acuerdo con publicaciones basadas en protocolos de estudio e institutos de diversos países, el factor pronóstico de mayor relevancia es la respuesta precoz al tratamiento cuantificado por la EMR. La respuesta precoz al tratamiento refleja las características genéticas de los linfoblastos, las características farmacodinámicas y farmacogenéticas del paciente y el efecto de la quimioterapia sobre las células. Por otro lado, los resultados de las pruebas diagnósticas empleadas como son el aspirado de médula ósea, el inmunofenotipo y el análisis citogenético nos ayudan a dirigir el pronóstico para cada paciente, todo esto además con ayuda de las pruebas complementarias como la biometría hemática, la química sanguínea y pruebas de gabinete como los rayos x, todos en conjunto con la única finalidad de hacer la mejor clasificación y de cada uno de los pacientes para conseguir una tasa alta de recuperación y eliminación total de la enfermedad.

A continuación, se describen los tres grupos de riesgo en general y los criterios en los que se basan:

Riesgo bajo: LLA de precursores B, edad entre 1 a 9 nueve años, conteo leucocitario menos a $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiper diploidía (trisomía 4,10 y/o 17) e índice de ADN menor a 1.6.

Éstos son los que presentan un pronóstico excelente, aunque además, no deberán tener un SNC 3, leucemia testicular en caso de masculinos, ni ninguna característica genética adversa o fusión BCR-ABL, t(1:19) con fusión E2A-PBX1, hipodiploidía; o pobre

respuesta temprana (5% de linfoblastos en el día 19 o 26 de la inducción a la remisión, 0.01% de linfoblastos por métodos moleculares o inmunológicos en la fecha de remisión).

Riesgo intermedio: todos los casos LLA de células T y esas de precursores de células B que no conocen o aplican los criterios para bajo o alto riesgo.

Riesgo alto: todos los demás casos de LLA de células T y B. Esto incluye ciertas características como: t(9:22) o fusión BCR-ABL, falla en inducción o 1% o más de linfoblastos leucémicos en la médula ósea en la fecha de remisión; 0.1% o más de linfoblastos leucémicos en la médula ósea en la semana 7 del tratamiento de continuación.

Enfermedad extramedular.

Si las células leucémicas se encuentran en el líquido cefalorraquídeo o si los testículos están agrandados debido a la acumulación de células leucémicas, la probabilidad de cura es más baja.³¹

1.2.10 Tratamiento

El tratamiento de la LLA, ha sido uno de los avances más importantes en el estudio de las neoplasias malignas de la sangre. Los esfuerzos por encontrar agentes antileucémicos han dado resultados exitosos, pues actualmente las tasas de curación de la LLA infantil y la supervivencia a más de 5 años han aumentado considerablemente, pasando de un 10% en sus inicios hasta alcanzar un 80-90% con los protocolos modernos.

El tratamiento de la LLA dura generalmente de 2 a 2.5 años y se compone de tres fases: inducción a la remisión, terapia de intensificación o consolidación; y terapia de continuación o mantenimiento.⁶ El tratamiento también está dirigido de manera temprana al sistema nervioso central (SNC), durante el curso de la clínica para prevenir recaídas atribuibles a células leucémicas secuestradas en este sitio.²

La inducción a la remisión consiste en erradicar más del 99% de la carga inicial de células leucémicas, para restaurar la hematopoyesis y mejorar el estado de salud del paciente.

Por su parte, el tratamiento de consolidación o intensificación sigue a la fase de inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo en varones), empleando altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis, por lo tanto va dirigido a eliminar las células leucémicas residuales resistentes a los fármacos, una vez restaurada la hematopoyesis y el funcionamiento normal del cuerpo, para reducir el riesgo de recaídas.

Finalmente, la fase de continuación mantenimiento, tiene como finalidad, eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y la intensificación y erradicar la clona leucémica.

En el caso de la LLA de células B maduras, ésta es la única excepción que es tratada con quimioterapia intensiva a corto plazo (incluyendo altas dosis de metotrexate, citarabina y ciclofosfamida).

La mayoría de los fármacos empleados para el tratamiento de LLA, se desarrollaron entre 1950 y 1970, sin embargo, sus dosificaciones y horarios combinados durante la quimioterapia se han optimizado con base en las características biológicas de las células leucémicas, la respuesta al tratamiento de enfermedad mínima residual, y hallazgos farmacodinámicos y farmacogenómicos en pacientes, lo que ha resultado últimamente en una alta tasa de supervivencia. Sin embargo, los esfuerzos para identificar nuevos agentes antileucémicos se han intensificado, pues a pesar de las altas tasas de curación en la LLA infantil, formas resistentes de esta enfermedad aún representan una de las principales causas de muertes relacionadas con el cáncer en niños y plantean desafíos formidables para el futuro.^{2,6,9}

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una opción para pacientes de muy alto riesgo.⁶ En pacientes con LLA de células B maduras, se administran regímenes a corto plazo (2-8 meses) de quimioterapia intensiva que incluye dosis altas de ciclofosfamida, metotrexate, citarabina, además de la terapia intratecal, lo que actualmente dan como resultado tasas de cura del 74-87%.^{2,18}

La edad, el inmunofenotipo y algunas características o reordenamientos genéticos en las células leucémicas del paciente, reflejan o causan diferencias en los factores de resistencia a los medicamentos. Estos pueden ser factores farmacocinéticos que determinan la cantidad de fármacos a los que están expuestas las células leucémicas o diferencias en la farmacodinámica celular, que determinan la sensibilidad de las células a las drogas. No hay datos que sugieran que la resistencia farmacocinética pueda explicar el peor resultado de la LLA infantil; los bebés simplemente no muestran una mayor eliminación de medicamentos antileucémicos.¹⁹

1.2.11 Inducción a la remisión

En los últimos 30 años, la tasa de curación en la LLA infantil aumentó al 80%. La terapia de inducción de remisión generalmente consiste en una combinación de tres o cuatro fármacos, un glucocorticoide (prednisona o dexametasona), vincristina, y al menos una tercera droga (L-asparaginasa, antraciclina o ambas), la decisión de administrar uno o ambos de los dos últimos fármacos, se define según la clasificación de riesgo en el

momento del diagnóstico. El régimen de 3 drogas se ha visto que es suficiente para la mayoría de los casos de riesgo estándar o intermedio, siempre que ellos reciban un tratamiento post remisión intensificado. Los niños con LLA de alto o muy alto riesgo, son tratados con 4 o más drogas durante la inducción a la remisión. Esta terapia multiagente logra la remisión completa (RC) en la gran mayoría (95%) de los niños con LLA, tomando en cuenta que el objetivo de esta etapa es erradicar más del 99% de las células leucémicas, para poder decir que se tiene una RC y tener una supervivencia prolongada.^{2,3,6,7,9}

Como ya se ha mencionado, algunos protocolos internacionales incluyen más fármacos como la adición de ciclofosfamida a un tratamiento intensivo con asparaginasa que se considera ampliamente beneficiosos para aquellos pacientes con LLA de linaje T. Por otro lado, los inhibidores de la tirosina quinasa como imatinib, (además de los nuevos inhibidores como dasatinib o dilotinib) han aumentado la tasa de remisión, la supervivencia libre de enfermedad o de eventos y la calidad de vida en aquellos pacientes de LLA con cromosoma Filadelfia positivo.^{2,7}

Los enfoques de tratamiento actuales para la LLA infantil apuntan a una inducción de la remisión inicial y la restauración de la hematopoyesis normal en aproximadamente 4 a 6 semanas. Tras el ingreso inicial (aproximadamente 10-15 días), el paciente acude casi a diario al hospital para recibir la quimioterapia IV, mientras en casa recibe quimioterapia oral. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, se logra alcanzar la tasa de RC.

El correcto seguimiento de la terapia de inducción consiste en medir la enfermedad mínima residual (EMR) después de dos semanas de la inducción a la remisión, para evaluar la efectividad de la terapia y, en caso de una respuesta no favorable, intensificar el tratamiento en aquellos pacientes con altas cantidades de linfoblastos residuales (más de 1%); este seguimiento nos ayuda a evaluar también el pronóstico del paciente y a reubicarlo en un grupo de riesgo o, en casos desfavorables, detectar una falla en la inducción. Después de la intensificación hecha a partir de la medición de EMR, la remisión clínica puede ahora ser inducida en un 96-99%.^{2,7,9}

Decimos que un paciente está en remisión completa, cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea, esto incluye también la ausencia de afectación al SNC o de afectación extramedular, puesto que de ello depende la supervivencia prolongada. La falla en la RC después de la terapia de inducción, presagia un resultado extremadamente malo, y los niños con falla de inducción leucémica (LIF) tienen alta tasa de recaída y baja tasa de supervivencia.¹⁹

Aún con el considerable progreso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia, la recaída de la enfermedad es un problema persistente y difícil de resolver, sobre

todo si se toma en cuenta que la clasificación de riesgo al diagnóstico está lejos de ser suficientemente precisa como para resultar confiable, dado que un considerable número de recaídas sucede en niños a los que se asignó un riesgo bajo o intermedio al momento del diagnóstico; lo anterior constituye un problema heterogéneo y complejo, pues además de verse influidas por las características clínicas y de laboratorio iniciales, la respuesta al tratamiento y la eficiencia de su vigilancia por métodos contemporáneos –que incluyen la respuesta a esteroides a los ocho días de tratamiento, el análisis de la citomorfología de la médula ósea durante la terapia de inducción a la remisión para evaluar la persistencia de linfoblastos, así como la determinación de la enfermedad mínima residual y la búsqueda de células malignas en el líquido cefalorraquídeo por medio de citometría de flujo– carecen de la sensibilidad y especificidad óptimas para evaluar con certeza la recaída de la enfermedad cuando está no ha ocurrido clínicamente.

La etapa de inducción es decisiva en la eliminación de la enfermedad y, por consiguiente, de la recuperación total de la salud del paciente; sin embargo, se ha encontrado durante la práctica y la búsqueda de la terapia ideal, que existen muchas fallas en dicha etapa, mismas que derivan en la muerte de los pacientes durante el tratamiento. En el manejo de la LLA infantil el 5% de las fallas y las muertes relacionadas con el tratamiento, son debidas a la terapia de inducción. De 1981 a 1999, fueron inscritos 896 niños en cinco ensayos diseñados por Austria y el grupo Berlín-Frankfurt-Munster (BFM), en este estudio retrospectivo se analizó la incidencia, los patrones de las causas de muerte y factores de riesgo. En términos generales, ellos obtuvieron una reducción significativa de muertes durante la terapia de inducción. De 31 pacientes, 21 (68%) murieron de infecciones y 10 (32%) murieron de complicaciones no infecciosas. En cuanto a factores de riesgo, obtuvieron que la edad de los infantes y el género femenino fueran predictores independientes de un mayor riesgo de muerte; además encontraron que la reducción de las muertes podría ser explicada por el incremento de experiencia en los centros de especialización hemato-oncológica.²²

En los protocolos BFM, en general, la inducción de la remisión se inició con una mono terapia de 7 días con prednisona administrada por vía oral (y una dosis intratecal de metotrexate en el día 1), que es particularmente útil para evitar complicaciones relacionadas con la lisis celular tumoral extensa. Sin dudas, la intensidad de la dosis de la fase de inducción puede tener un impacto significativo sobre el resultado global del tratamiento. Sin embargo, en subgrupos específicos de LLA infantil, la necesidad de un régimen de inducción de cuatro fármacos está sujeta a debate y permanece, por ejemplo, poco claro si la adición de una antraciclina a un medicamento en el régimen de inducción es de beneficio real en ciertos pacientes de riesgo bajo o intermedio.³

Una vez que tiene lugar una recaída de LLA, otros factores participan en distinto grado para determinar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, como el sitio de la

recaída (la que sucede en la médula ósea es más grave que la del sistema nervioso central), el tiempo de la recaída, ya sea muy temprana, temprana o tardía, periodos que tienen, además, definición variable según los distintos grupos de expertos; la respuesta a la re inducción a la remisión en la primera recaída, los tratamientos adicionales de los que se dispone en el centro hospitalario en particular, y la respuesta del paciente al evento de la recaída y su tratamiento, es decir, las características biológicas del clon leucémico y el estado inmunológico del paciente, que le confieran la posibilidad de eliminar los linfoblastos quimio resistentes que dieron lugar a la recaída. La probabilidad de curación en niños con recaída de leucemia linfoblástica aguda es alrededor de 25%.³²

En el *Prognostic Factors for Leukemic Induction Failure in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Outcome After Salvage Therapy: The FRALLE 93 Study*, se tuvo como objetivo, identificar los factores pronósticos y la evaluación de la salida de los niños de LLA con falla después de la terapia de inducción. Con esto Caroline Oudot et al, publicaron sus resultados, identificando durante la realización del protocolo, tres categorías de riesgo para falla en inducción leucémica, en niños con LLA; una tercera parte de sus pacientes que presentaron alguna falla, fueron tratados con una nueva terapia de salvación, concluyendo con ello, que era obligatoria una remisión completa para la cura del paciente, luego de la inducción por terapia de salvación, de lo contrario el desenlace es fatal.²⁰

Schrappé et. al., publicaron en 2012 resultados después del fracaso de la inducción a la remisión en LLA infantil, donde ellos describen que la falla en la inducción es rara, sin embargo, como evento adverso, es altamente peligroso para los pacientes; por esta razón, identificaron falla en inducción definida como la persistencia de linfoblastos leucémicos en sangre, médula ósea y sitios extramedulares, después en 4 a 6 semanas de terapia de inducción a la remisión. 1041 pacientes de un total de 44 017 registraron falla en inducción, pero encontraron que con frecuencia presentaron características de alto riesgo, desde la edad, el conteo leucocitario alto, el fenotipo de células T y rearrreglos genéticos 11q23, además del cromosoma filadelfia. Concluyeron que la falla en la inducción es altamente heterogénea.²¹

1.2.12 Efectos del tratamiento

Las complicaciones en el tratamiento de las leucemias en pediatría conforman un grupo de morbilidad esperada, con reportes en la literatura que comunican un poco más de un tercio de causas de muerte atribuidas a complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con LLA.

Durante las 10 primeras semanas el paciente puede presentar complicaciones, siendo la intensidad de la quimioterapia la condicionante de defectos como pancitopenia ó disminución en la quimiotaxis y capacidad bactericida de los neutrófilos, predisponiendo al

paciente a distintas complicaciones, reportándose, en la literatura, la infección como la más importante causa de morbimortalidad en estos pacientes.^{23,24}

La toxicidad de los agentes quimioterapéuticos y sus efectos en el organismo de los individuos sometidos a ellos, son variados, y se relacionan principalmente con los mecanismos de acción que dichos fármacos presentan; tal es así, que los principales efectos y daños se observan en aquellos tejidos que tienen una alta tasa de renovación, es decir, aquellas que donde el ciclo celular es activo, ya que los agentes quimioterapéuticos afectan potencialmente la reproducción celular que, en el caso de las neoplasias malignas de la sangre, representan un blanco específico.^{11,24}

La gran mayoría de los agentes quimioterapéuticos afectan negativamente al sistema hematopoyético, bien directamente a la médula ósea, bien indirectamente al influir en el microambiente de la misma o al interactuar con las células o los factores que regulan la hematopoyesis. Los fármacos citostáticos pueden aumentar el riesgo de infecciones graves, de fenómenos tromboembólicos o hemorrágicos, o de anemia, dependiendo si afectan a la serie granulomonocítica, la serie megacariocítica, o a la serie roja. También pueden producir neoplasias secundarias en la médula ósea a largo plazo.

1.2.13 Mielosupresión

La mielosupresión es uno de los principales efectos que la quimioterapia provoca en los pacientes sometidos a estos tratamientos, los agentes quimioterapéuticos lesionan preferentemente el compartimiento de células precursoras y progenitoras hematopoyéticas, que proliferan activamente y en teoría respetan las células maduras ya diferenciadas, que no se dividen, y las germinales totipotenciales, que se encuentran en fase G0.^{23,24}

Como resultado de la acción tóxica de los quimioterapéuticos, se producirá una parada súbita en la producción de células sanguíneas, con la consiguiente aparición de pancitopenia periférica. La intensidad, la rapidez de instauración y la duración de la insuficiencia medular y, por tanto, de las citopenias son variables para cada agente citotóxico, dependiendo de múltiples factores, entre los que destacan su mecanismo de acción y la reserva medular de progenitores normales.²⁴

Una vez administrado el quimioterapéutico, existe una parada en la producción de plaquetas, pero la trombocitopenia se manifiesta a partir de los 7 días de la instauración del tratamiento, ya que ésta es la vida media de las plaquetas previamente formadas. De igual modo, aunque la vida media de los granulocitos es de horas, existe una reserva medular suficiente para mantener sus niveles circulantes entre 9 y 10 días, por lo que la neutropenia aparecería normalmente entre 7-9 días de la administración del medicamento, adquiriendo

su máxima expresión (nadir), durante los 10-15 días y revierte a los 18-21 días; cabe aclarar que el nadir hace referencia a una aplasia medular severa en el paciente, tras recibir un ciclo de quimioterapia y se produce a los 7-14 días de someterse a un ciclo, por el cese de producción normal de células de la sangre (leucocitos, plaquetas y eritrocitos), lo que aumenta el riesgo de sangrado y/o infecciones. A pesar del riesgo de neutropenia, un estudio reciente ha identificado que la intensidad del nadir leucocitario es un marcador biológico de la eficacia del tratamiento de quimioterapia.^{23,24,29}

Por último, como la vida media de los eritrocitos es de 120 días, la anemia será el último signo en aparecer. La anemia que aparece en los pacientes refleja a menudo la gravedad de la enfermedad. Aunque muchos tratamientos pueden ser responsables de la anemia, numerosos pacientes la presentan mucho antes de la administración del tratamiento citostático, por la hemólisis, el sangrado, la malnutrición con deficiencia de elementos esenciales (hierro, vitamina B12, ácido fólico) o la ocupación medular como ocurre en la LLA.²⁹

Obviamente, la pancitopenia puede ser mucho más precoz, dependiendo del grado de alteración de la función medular ya establecido por la enfermedad de base, siendo en este caso, la leucemia.

Aunque algunos fármacos citotóxicos como la vincristina, la bleomicina, L-asparaginasa y los esteroides producen escasa o nula mielosupresión, la toxicidad medular es el efecto secundario más importante de la gran mayoría de los agentes antineoplásicos. Además, es el que con más frecuencia limita el uso óptimo de estos fármacos, puesto que la mielosupresión es dependiente de dosis (proporción directa dosis-toxicidad). Para emplear dosis muy altas de citotóxicos sin provocar una aplasia medular irreversible, se precisaría un rescate con la médula de un donante (trasplante de médula ósea). Con las dosis habitualmente empleadas en los ciclos de quimioterapia estándar, con ello la función medular se recupera entre 4-6 semanas.^{24,29}

Sin embargo, algunos fármacos, como los agentes alquilantes, tienen un efecto acumulativo y pueden dañar la médula irreversiblemente, y dar lugar a hipoplasias medulares de larga duración, a veces irrecuperables, y también al desarrollo de neoplasias secundarias.

Las células de las mucosas están continuamente recambiándose, por lo que son muy sensibles a los efectos de los quimioterapéuticos, especialmente la mucosa del tubo digestivo. Los síntomas varían según el fármaco y las dosis utilizadas; generalmente el signo más precoz es la mucositis, que suele aparecer a la semana del inicio del tratamiento.

Las lesiones ulcerosas pueden producirse en la cavidad bucal, en el esófago, en el intestino delgado y en el colon, y dar lugar a disfagia, odinofagia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, rectorragias y hematemesis.^{29,38}

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el comportamiento hematológico de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de precursores B en el Hospital Regional 1° de octubre, a través del análisis de la biometría hemática y sus parámetros para valorar la evolución de las citopenias y, con ello, determinar en qué semana posterior al tratamiento se da la reactivación normal de la médula ósea y de la hematopoyesis reflejada en las mediciones en sangre periférica.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de LLA sometidos al tratamiento del protocolo TOTAL XV modificado, del 2016 al 2018, analizando y comparando el resultado de los diferentes parámetros de la biometría hemática a lo largo del tratamiento de LLA en pacientes menores de 18 años, para evaluar la frecuencia y el tipo de citopenias que se presentan durante la fase de inducción a la remisión.
- Hacer una revisión de las principales complicaciones o efectos secundarios en los pacientes con LLA, a través del registro de los resultados en el expediente de cada uno, para hacer una correlación con los resultados de laboratorio y una comparación con la bibliografía.
- Estimar el tiempo promedio en que se lleva a cabo la reactivación de la médula ósea una vez instaurado el tratamiento, mediante el análisis de los resultados hematológicos reportados en la biometría hemática y la correlación del aspirado de médula ósea, para comprobar la eficacia del tratamiento en la inducción a la remisión.

3. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo para evaluar el comportamiento de la hematopoyesis, a través del análisis de los resultados de las biometrías hemáticas, realizadas a los pacientes sometidos al tratamiento antileucémico en la fase de inducción a la remisión, de acuerdo con el protocolo TOTAL XV modificado en su esquema original y ajustado de acuerdo a la población pediátrica atendida en este hospital.

Se decidió utilizar la BH como herramienta de estudio, evaluación y seguimiento de estos pacientes debido a la falta de herramientas y recursos para monitorear a los pacientes con estudios de citometría de flujo, ya que el laboratorio del hospital fue privado de los insumos necesarios para el citómetro y obligado a subrogar las pruebas especiales a laboratorios externos, causando con ello retraso y dificultades en la evaluación de los pacientes.

La muestra de estudio se compuso de 9 pacientes de LLA, menores de 18 años, registrados entre el periodo de septiembre de 2016 a enero de 2018, a los cuales se les realizaron estudios de biometría hemática durante la fase de tratamiento de inducción a la remisión.

Sólo fueron estudiados los pacientes con diagnóstico de LLA de linaje B, hecho por inmunofenotipo con citometría de flujo multiparamétrica. Los pacientes fueron clasificados en el grupo de riesgo estándar de acuerdo a los resultados de los estudios de laboratorio y las características clínicas al momento del diagnóstico. La población de estudio se redujo al excluir pacientes con pronóstico grave y riesgo alto, además de aquellos con diagnóstico de LLA de otro linaje diferente al B y que no se ajustaban para el protocolo modificado.

Los pacientes recibieron quimioterapia de inducción a la remisión, con los siguientes fármacos: Dexametasona 8 mg/m²sc del día 1 al 28, doxorubicina 25 mg/m²sc los días 7, 14, 21 y 28, L-asparaginasa 10,000 unidades/m²sc 2 veces por semana por 6 a 9 dosis de acuerdo al resultado de médula ósea del día 14 de inducción; ciclofosfamida 1000 mg/m²sc en el día 28, citarabina 75 mg/m²sc los días 28,29,30, 31, 36, 37, 38 y 39.

Se realizó la recolección de datos a través de la revisión del histórico de biometrías hemáticas de la base de datos del laboratorio, para obtener los valores de las mediciones realizadas en cada biometría hemática y, a través de la revisión del expediente clínico, se obtuvieron datos de las complicaciones presentadas durante la fase de inducción a la remisión.

Se consideró recuperación hematológica en sangre periférica cuando la cifra de hemoglobina fue igual o mayor a 9 g/dL, neutrófilos totales mayores a 500 células/ μ L y plaquetas mayores o iguales que 100,000/ μ L.

Los criterios de recuperación (hemoglobina, neutrófilos y plaquetas) fueron definidos por los médicos hematólogos, con base en la experiencia adquirida en los años de tratamiento

de los pacientes pediátricos con este protocolo. Cuando los pacientes logran y mantienen valores por arriba de los límites de recuperación establecidos, mejoran considerablemente la sintomatología y enfrentan con mejor pronóstico la enfermedad, además que son estos parámetros de la BH los que reflejan de manera directa la respuesta al tratamiento e, indirectamente, el comportamiento de la MO; de aquí que sean las principales variables de estudio tomadas en cuenta.

Los datos fueron organizados y concentrados en tablas para su posterior tratamiento en una base de datos de EXCEL, a partir de la cual se obtuvieron las gráficas que describen el comportamiento que se desea estudiar.

Las variables de estudio principales fueron: hemoglobina, leucocitos, y plaquetas; además del uso de otros parámetros como eritrocitos, hematocrito, linfocitos, neutrófilos, y monocitos.

Se evaluó la remisión hematológica en cada paciente a través de la biometría hemática, hasta la confirmación por aspirado de médula ósea que corrobore menos de 5% de linfoblastos (hecho por médicos hematólogos). Los datos del aspirado de médula ósea no se presentan como parte de los resultados, debido a que no se me concedieron los permisos para extraerlos ya que se procesaban en laboratorios subrogados.

Con el análisis y tratamiento de los datos de la BH se realizó una aproximación y evaluación teórica del comportamiento de la médula ósea posterior al tratamiento, dando pie con ello a que en futuros trabajos, se profundice y amplíen los conocimientos en la comparación entre MO y BH de este tipo de pacientes desde un enfoque experimental.

Finalmente se hizo una revisión y descripción de las secuelas derivadas de las citopenias como la anemia, problemas de hemostasia e infecciones.

4. RESULTADOS

En la tabla siguiente se concentran los datos demográficos de los pacientes que son necesarios para la clasificación de los grupos de riesgo y la determinación de la prevalencia de acuerdo al sexo y edad, además de la evaluación del comportamiento de la enfermedad de acuerdo a las mismas variables; estos datos fueron recabados de la base de datos del laboratorio central.

Tabla 3 Demográficos de los pacientes estudiados, frecuencia y porcentaje de los mismos.

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SEXO		
femenino	3	33.33%
masculino	6	66.66%
EDAD		
1-10 años	3	33.33%
11-18 años	6	66.66%

Se muestran las tablas con los resultados de las tres principales variables evaluadas durante las 6 semanas que dura la inducción a la remisión, más 2 semanas adicionales, para determinar la recuperación hematológica en sangre periférica; posterior a ello, se muestran las gráficas construidas con esos datos.

Se tomó la decisión de resumir los datos de los pacientes calculando los promedios de cada variable de estudio por paciente, para construir una tabla (Tabla 7) y gráficas más sencillas, finalmente con toda esa información se determinó la semana en la que los pacientes alcanzaron la recuperación hematológica en sangre periférica (Tabla 10) de acuerdo con los 3 criterios establecidos:

- Leucocitos $>0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Plaquetas $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Hemoglobina $>9.0 \text{ g/dL}$

Tabla 4 Resultados de las mediciones de leucocitos de los 9 pacientes durante 8 semanas de evaluación. S = Semana, P = Paciente. Leucocitos 103/ μ L.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
P1	1.36	1.37	3.94	3.28	2.85	1.49	2.18	3.77
P2	1.23	2.5	1.77	4.57	2.17	2.95	2.02	2.77
P3	0.38	1.64	3.02	3.41	3.03	2.84	0.82	3.13
P4	1.48	4.77	2.78	1.91	2.8	2.82	2.99	1.5
P5	2.56	5.73	12	10	10.3	9.6	9.7	7.8
P6	3.89	5.52	3.4	7.36	3.26	2.44	3.6	3.4
P7	6.67	6.02	6.16	2.39	4.07	4.85	7.84	5.65
P8	0.33	4.37	5.46	4.98	0.91	1.34	1.86	2.43
P9	2.02	0.19	0.54	0.28	0.13	0.37	5.56	0.82

Tabla 5 Resultados de las mediciones de plaquetas de los 9 pacientes durante 8 semanas de evaluación. S = Semana, P = Paciente. Plaquetas 103/ μ L.

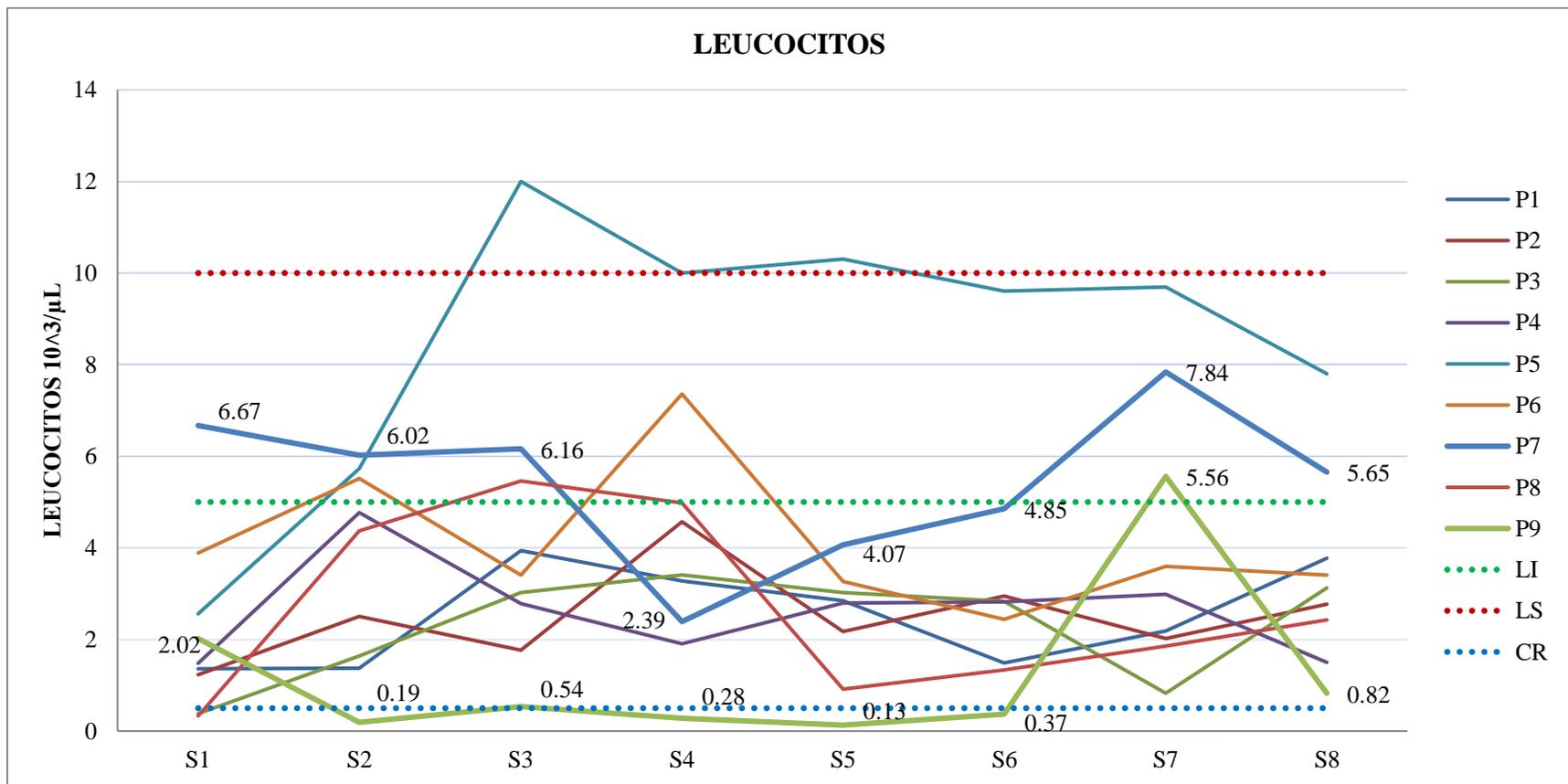
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
P1	138	99	653	299	257	326	204	385
P2	138	368	242	235	105	341	285	123
P3	111	388	546	162	248	253	220	282
P4	432	457	173	68	395	360	226	179
P5	33	90	291	176	164	182	126	91
P6	242	241	314	310	392	394	409	323
P7	297	127	143	163	176	306	387	161
P8	65	421	203	194	116	233	242	138
P9	89	15	32	32.4	7	10	15	48

Tabla 6 Resultados de las mediciones de hemoglobina de los 9 pacientes durante 8 semanas de evaluación. S = Semana, P = Paciente. Hemoglobina g/dL.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
P1	11.1	10.6	10.9	12.4	13.5	11.1	9.8	11.6
P2	11.4	13.1	14	12.9	12.2	11.9	11.9	10.7
P3	11.4	13.3	14.2	13.4	12.2	12.2	13	15.1
P4	9.3	12.9	12.3	10.3	10.3	13.3	12.6	10.7
P5	12.6	13.3	4.3	4.6	2.75	2.17	2.8	2.07
P6	13.6	12.4	12.7	11.9	12	12.4	12.3	10.3
P7	10.3	14.6	16.1	13.9	12.3	13.3	13.6	12
P8	10	11.8	11	10.9	10.3	12.6	13.8	13.8
P9	10.06	8.9	9.5	10.3	7.2	9.1	10.08	8.3

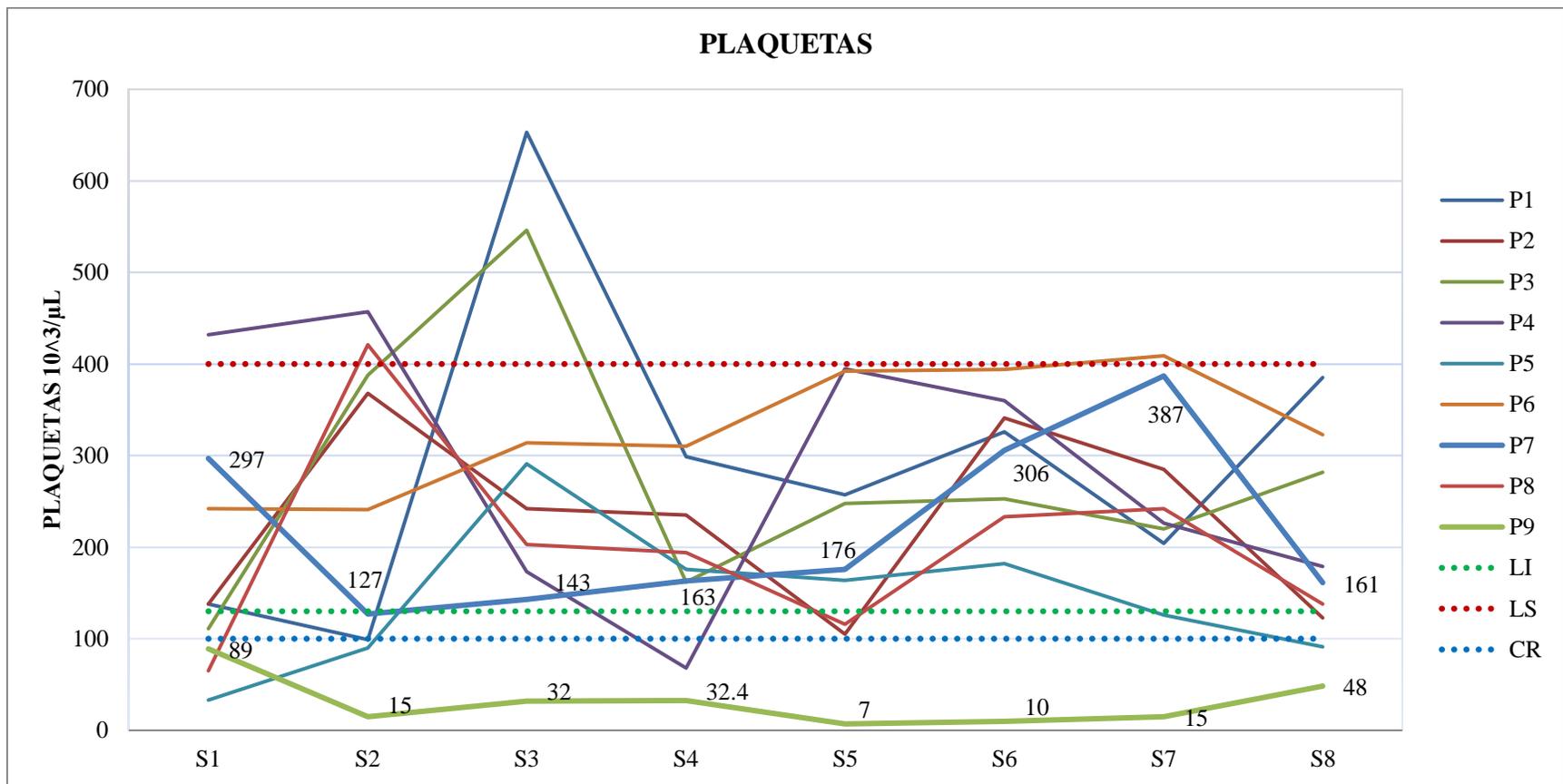
A continuación, se presentarán las gráficas (Grafica 1, 2 y 3) que describen el comportamiento de las mediciones hechas durante las 8 semanas evaluadas, que fueron construidas con los datos de las tablas 3,4 y 5 correspondientes cada una a leucocitos, plaquetas y hemoglobina. Se decidió presentar de esta manera, únicamente estas tres variables, porque fueron las principales tomadas en cuenta como criterios de recuperación en sangre periférica, por lo tanto, era importante visualizar cada medición hecha en cada paciente durante las 8 semanas para evaluar el comportamiento.

Posterior a estas 3 gráficas, se muestra una tabla (Tabla 7) que concentra los resultados promedios, tanto de las variables primarias (leucocitos, plaquetas y hemoglobina) como de las secundarias (eritrocitos, hematocrito, linfocitos, y monocitos) y, con los cuales, se construyeron las gráficas correspondientes (gráficas 4 a10) que reflejan el comportamiento de las mediciones promedio de cada paciente evaluado, con las que se describe mejor el comportamiento de la hematopoyesis reflejada en sangre periférica.

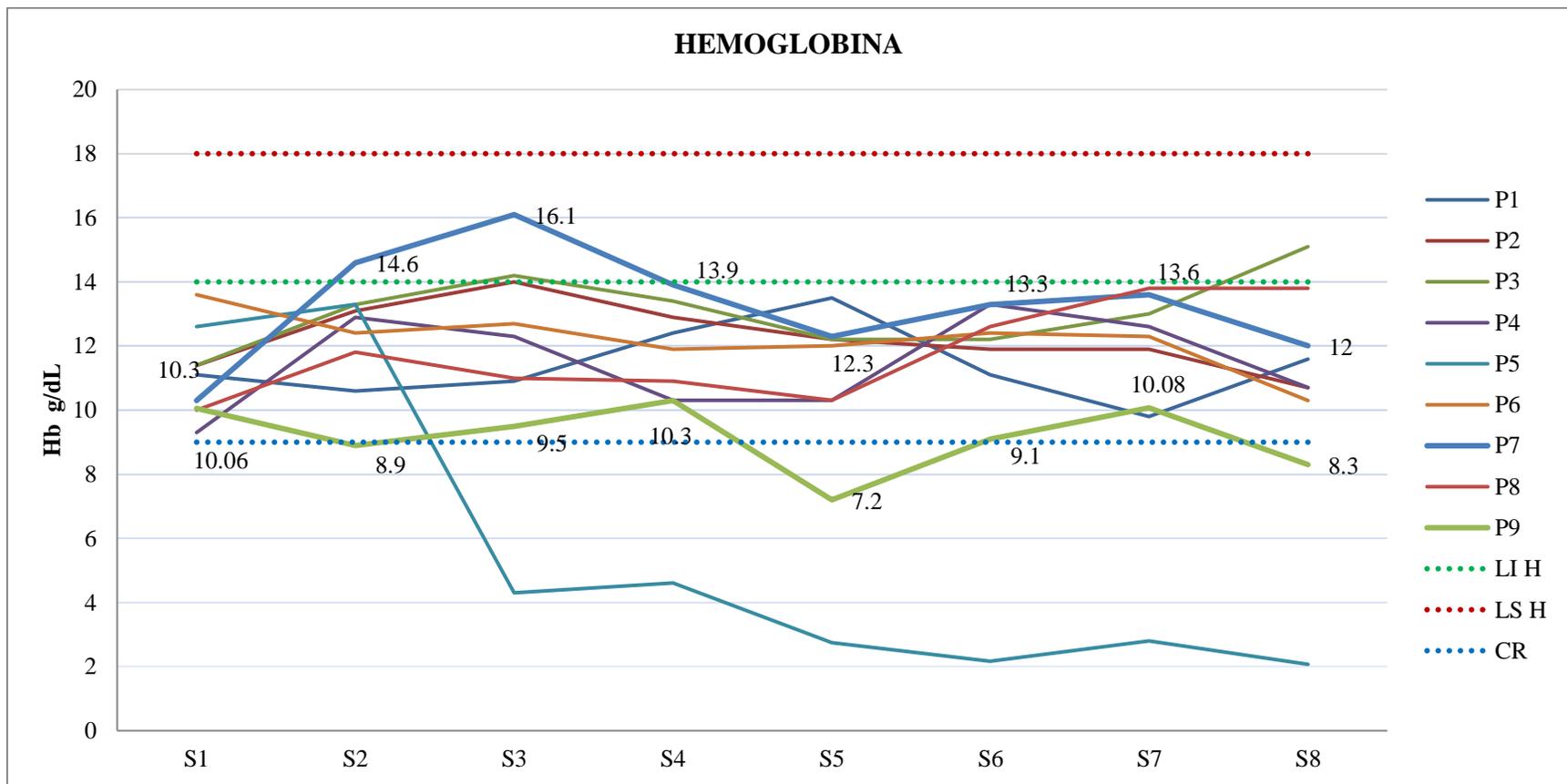


Gráfica 1. Comportamiento de la línea leucocitaria por paciente, durante 8 semanas evaluadas. Las mediciones se realizaron al tiempo 0 y a partir de ahí cada 7 días durante las 6 semanas que duró la fase de inducción, además de 2 semanas adicionales. Se resaltan en ella los valores del paciente 7 que fue el que tuvo la mejor evolución y el paciente 9 que fue el lado opuesto con el peor pronóstico. Visualmente puede observarse que, con excepción del paciente 9, todos logran recuperar y mantener niveles de leucocitos por encima del criterio de recuperación a partir de la semana 2.

P= paciente, S= semana, LI= límite inferior ($5 \times 10^3/\mu\text{L}$), LS= límite superior ($10 \times 10^3/\mu\text{L}$), CR= criterio de recuperación ($0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$).



Gráfica 2. Comportamiento de la línea plaquetaria por paciente, durante 8 semanas evaluadas. Las mediciones se realizaron al tiempo 0 y a partir de ahí cada 7 días durante las 6 semanas que duró la fase de inducción, además de 2 semanas adicionales. Se resaltan en ella los valores del paciente 7 que fue el que tuvo la mejor evolución y el paciente 9 que fue el lado opuesto con el peor pronóstico. Visualmente puede observarse que, con excepción del paciente 9, todos logran mantener niveles de plaquetas por encima del criterio de recuperación a partir de la semana 5. P= paciente, S= semana, LI= límite inferior ($130 \times 10^3/\mu\text{L}$), LS= límite superior ($400 \times 10^3/\mu\text{L}$), CR= criterio de recuperación ($>100 \times 10^3/\mu\text{L}$).

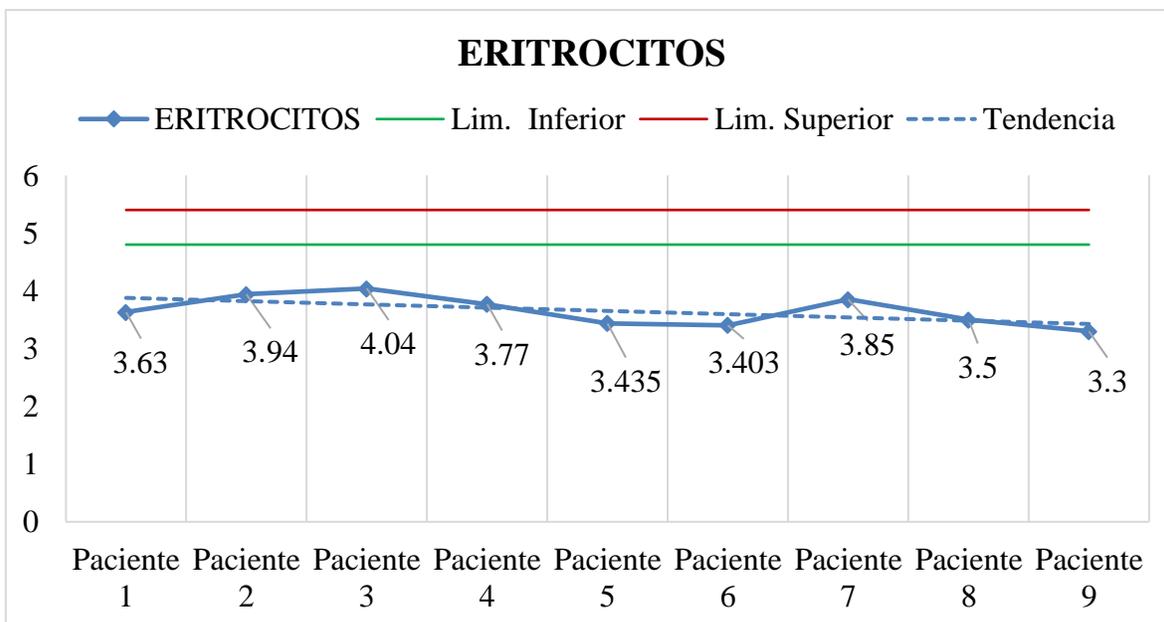


Gráfica 3. Comportamiento de los niveles de hemoglobina por paciente, durante 8 semanas evaluadas. Las mediciones se realizaron al tiempo 0 y a partir de ahí cada 7 días durante las 6 semanas que duró la inducción, además de 2 semanas adicionales. Se resaltan en ella los valores del paciente 7 que fue el que tuvo la mejor evolución y el paciente 9 que fue el lado opuesto con el peor pronóstico. Visualmente puede observarse que, con excepción de los pacientes 5 y 9, todos logran mantener niveles de hemoglobina por encima del criterio de recuperación desde el inicio del tratamiento, a pesar de cursar con anemia la mayor parte de éste. P= paciente, S= semana, LI H= límite inferior hombres (14 g/dL), LS H= límite superior hombres (18 g/dL), CR= criterio de recuperación (>9.0 g/dL).

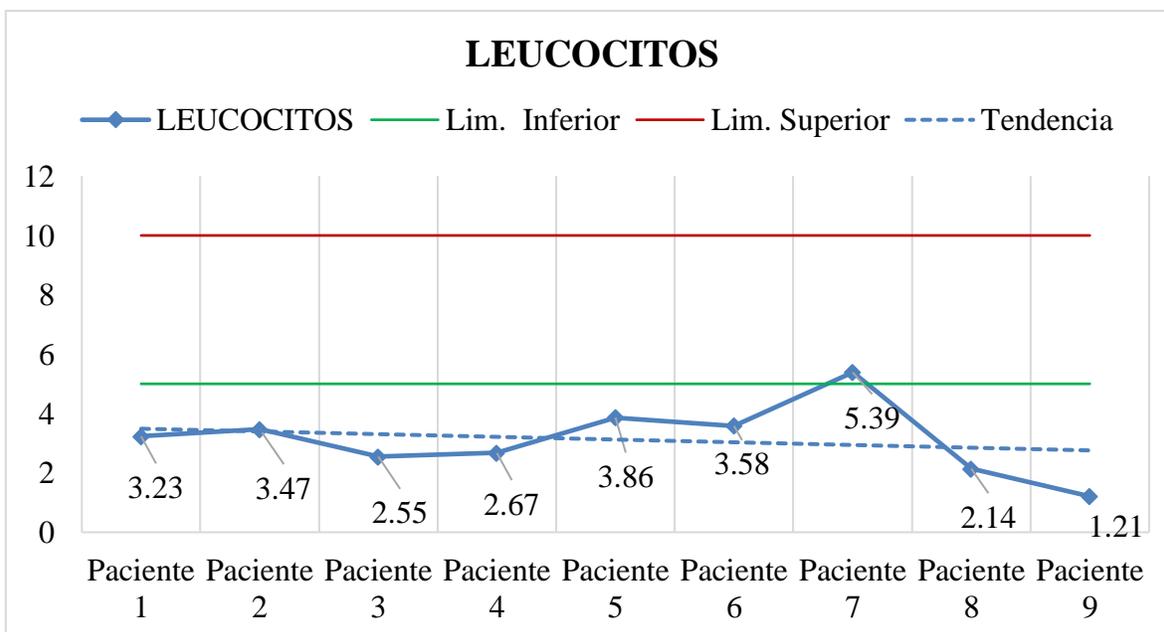
Tabla 7 Promedio de las variables de estudio, obtenidas a partir de la revisión del histórico de la biometría hemática de cada paciente.

Variable/ Valor de referencia	Eritrocitos 4.80 - 5.40	Hemoglobina 14.00 - 18.00 H 12.00 - 16.00 M	Leucocitos 5.00 - 10.00	Plaquetas 130.00 - 400.00	Monocitos 0.16 - 1.0	Linfocitos 0.90 - 5.20	Hematocrito 42.00 - 52.00
Paciente							
1	3.63	11.3	3.23	290.36	0.31	0.86	34.38
2	3.94	13.27	3.47	254.47	0.4	0.93	40.19
3*	4.04	13.14	2.55	263.45	0.48	0.86	39.27
4	3.77	11.86	2.67	351.86	0.29	1.11	35.97
5*	3.43	10.73	3.86	150.08	0.53	1.98	32.76
6*	3.40	12.56	3.58	331.3	0.4	0.39	38.18
7	3.85	13.52	5.39	213	0.65	0.95	40.37
8	3.5	11.64	2.14	176.94	0.26	0.8	34.38
9	3.3	9.53	1.21	35.24	0.14	0.24	28.5

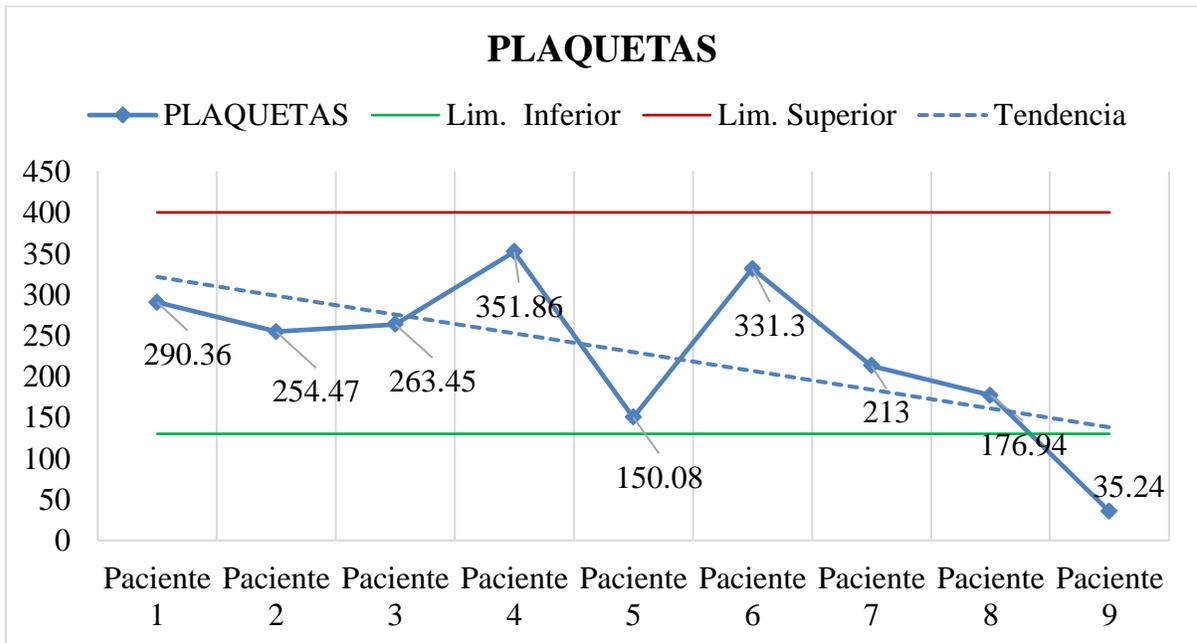
Mujeres (M). Hombres (H). Eritrocitos ($10^6/\mu\text{L}$). Leucocitos, plaquetas, linfocitos y monocitos ($10^3/\mu\text{L}$). Hemoglobina (g/dL). Hematocrito (%). *Sexo femenino.



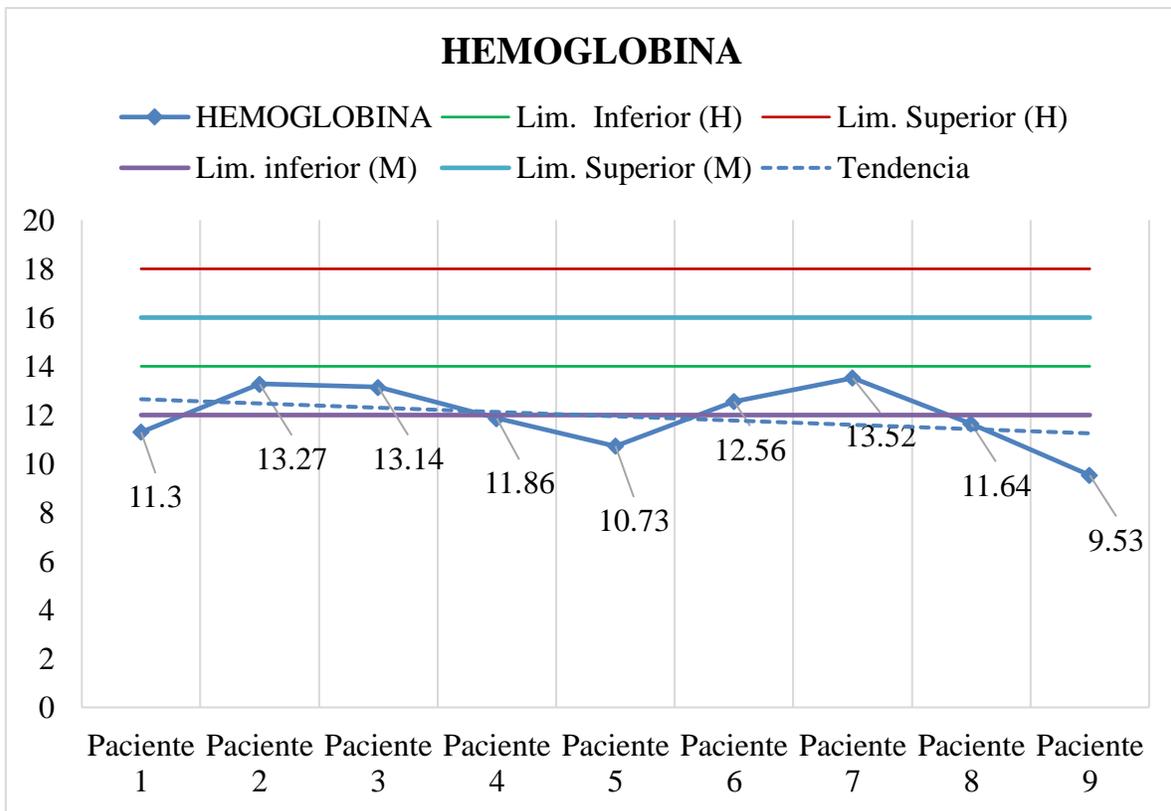
Gráfica 4. Comportamiento del conteo promedio de los eritrocitos ($10^6/\mu\text{L}$) de los pacientes. Se observa cómo todos cursaron con eritrocitopenia. Límite inferior (4.80), límite superior (5.40).



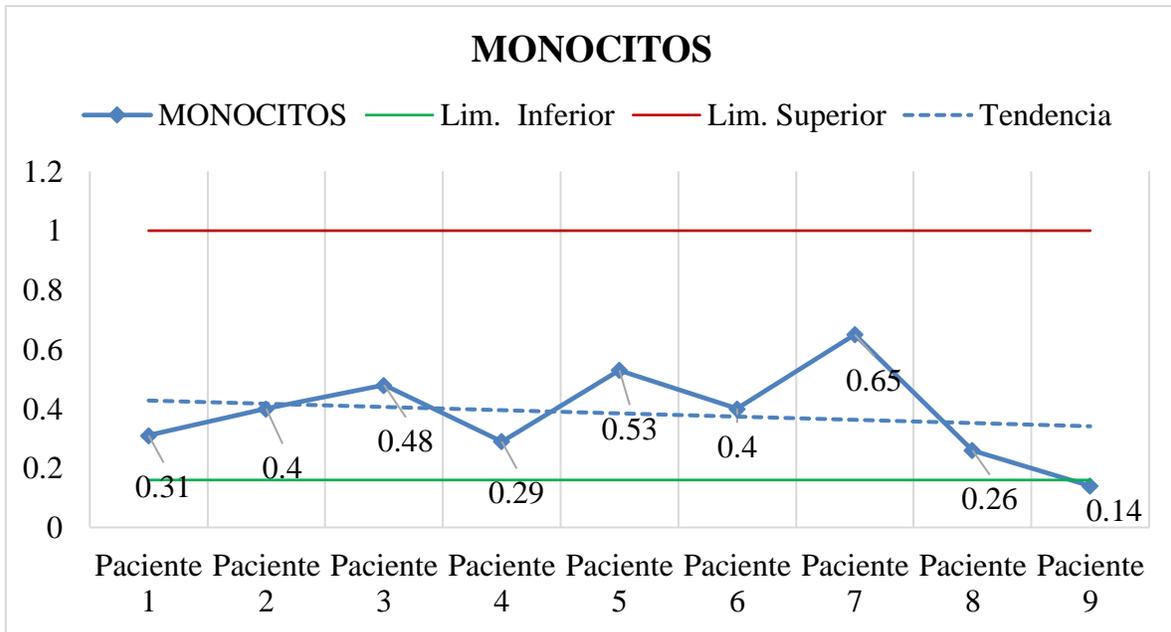
Gráfica 5. Comportamiento del conteo promedio de los leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$) de los pacientes. Se observa cómo todos superaron el valor establecido como índice de recuperación hematológica (leucocitos $>500/\mu\text{L}$). Límite inferior (5.00), límite superior (10.00).



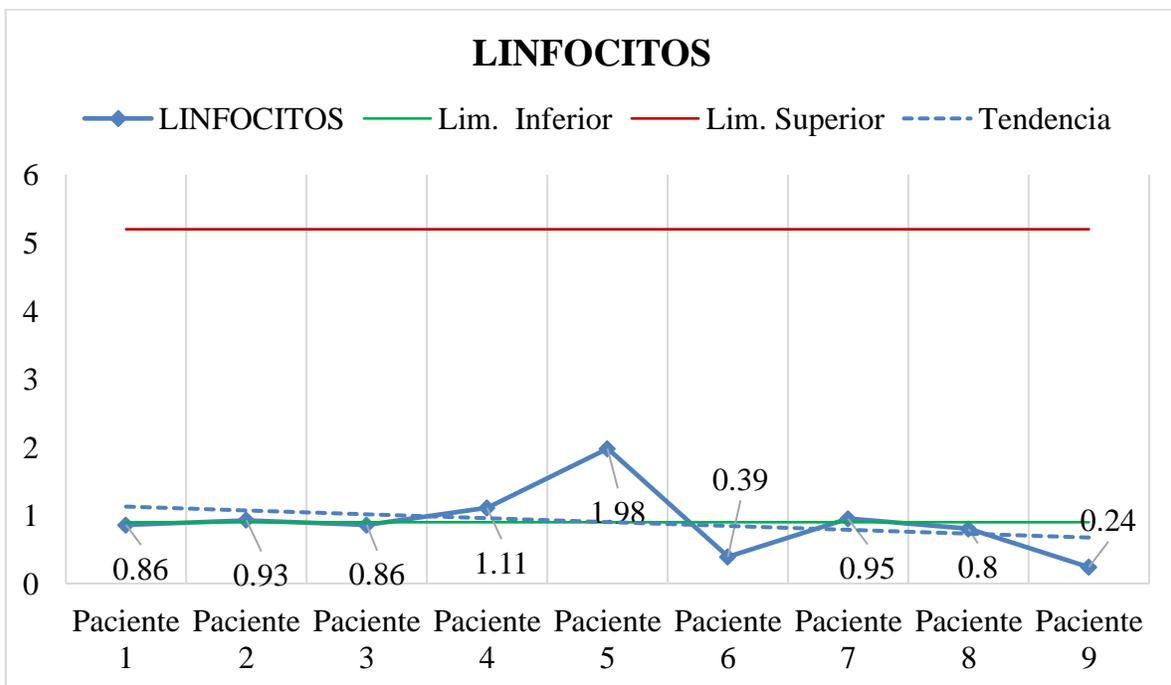
Gráfica 6. Comportamiento del conteo promedio de las plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$) de los pacientes. Se observa que 8 pacientes lograron niveles normales de plaquetas superando el valor mínimo establecido como recuperación hematológica (plaquetas $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$), mientras que el paciente 9 cursó con trombocitopenia severa durante toda la fase de inducción. Límite inferior (130.00), límite superior (400.00).



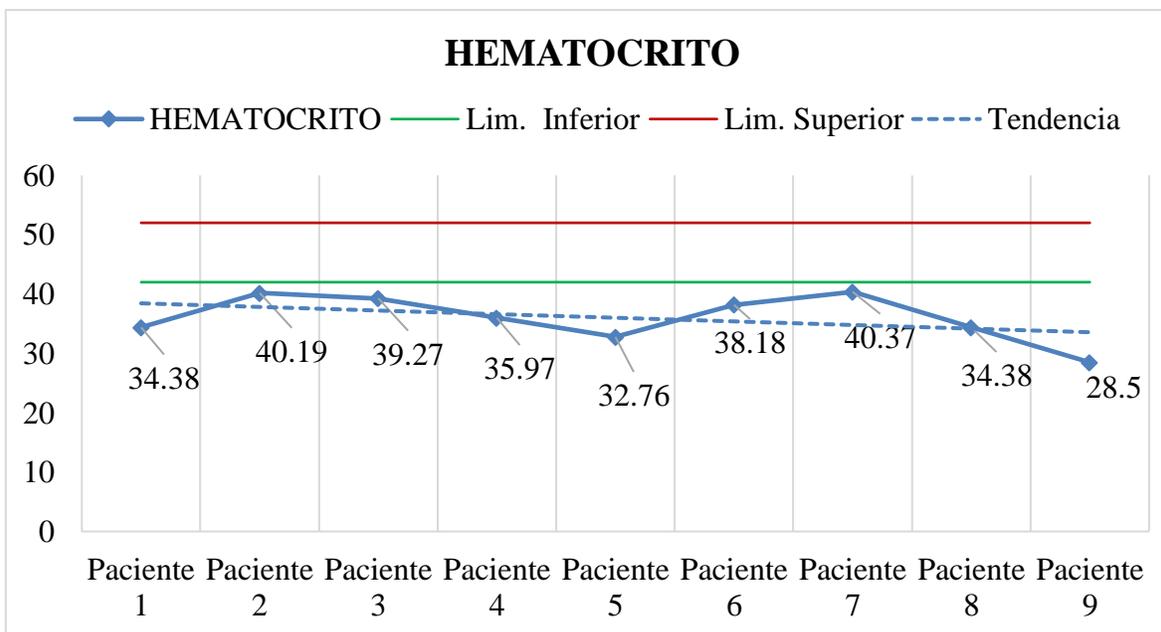
Gráfica 7. Comportamiento de los niveles de hemoglobina promedio (Hb g/dL) en los pacientes. Dos pacientes femeninas (pacientes 3 y 6) lograron niveles normales, el resto cursó con anemia. Todos los pacientes alcanzaron el nivel mínimo establecido como índice de recuperación hematológica (Hb 9.0 g/dL). Límite inferior y superior para hombres (H) (14.00-18.00) y mujeres (M) (12.00-16.00).



Gráfica 8. Comportamiento del conteo promedio de los monocitos($10^3/\mu\text{L}$) en los pacientes. Se observa cómo todos los pacientes mantuvieron niveles dentro de los límites normales, descartándose monocitosis que son de mal pronóstico en la enfermedad. Límite inferior (0.16), límite superior (1.00).



Gráfica 9. Comportamiento del conteo promedio de linfocitos($10^3/\mu\text{L}$) en los pacientes. Se observa que no hubo registro de linfocitosis en ningún paciente. Se detectó linfopenia en 3 pacientes. Límite inferior (0.90), límite superior (5.20).



Gráfica 10. Comportamiento de la medición promedio del hematocrito (%) en los pacientes. Todos los pacientes cursaron con niveles bajos a causa de la eritrocitopenia.

La tabla siguiente concentra los datos de las citopenias encontradas en los pacientes estudiados y que se dividieron en aisladas (una sola línea celular afectada) y combinadas (dos o las 3 líneas celulares afectadas). Estos datos fueron establecidos a partir de los resultados de las biometrías hemáticas,

Tabla 8 Comportamiento hematológico. Frecuencia y porcentaje de las citopenias medidas en sangre periférica por biometría hemática.

CITOPENIA	FRECUENCIA (n=9)	PORCENTAJE
AISLADA		
Eritrocitopenia	1	11.11%
Leucopenia	0	0%
Trombocitopenia	0	0%
COMBINADA		
Bicitopenia	7	77.77%
Pancitopenia	1	11.11%

La tabla 9 muestra las complicaciones principales que se presentaron en los pacientes y que fueron registradas en los expedientes, con base en las evaluaciones clínicas hecha por los médicos y su correlación y sustento con los exámenes de rutina practicados, como la química clínica, pruebas de coagulación y estudios de microbiología, además de la BH.

Tabla 9 Complicaciones clínicas. Frecuencia y porcentaje de las complicaciones clínicas halladas en los pacientes.

COMPLICACIÓN	FRECUENCIA (n=9)	PORCENTAJE
Anemia	7	77.77%
Infecciones	1	11.11%
Alteraciones de hemostasia	5	55.55%
Alteraciones metabólicas:		
Dislipidemias	6	66.66%
Hiperglucemia	3	33.33%
Aumento de enzimas hepáticas	7	77.77%

Por último, la tabla 10 muestra la semana en que cada paciente logró alcanzar y mantener los criterios de remisión establecidos, determinándose con ello, de manera teórica, el momento en que se da la posible reactivación y restauración de la hematopoyesis.

Tabla 10 Tiempo estimado de la restauración de la hematopoyesis. Recuperación hematológica reflejo de la reactivación de la médula ósea medida en SP.

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	PROMEDIO
SEMANA	4	4	4	6	5	4	7	7	NA	5.1

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El comportamiento de la hematopoyesis y su restauración normal en los pacientes de LLA sometidos a tratamiento, varía de acuerdo con cada paciente debido a la respuesta al tratamiento, a factores biológicos y variables como la farmacocinética, la farmacodinamia, la edad, el sexo y la estirpe celular, que en este caso todos los inmunofenotipos de los 9 pacientes correspondían a un linaje B. Por otro lado, los rearrreglos genéticos en el ADN de los linfoblastos, favorecen muchas veces la resistencia a ciertos fármacos quimioterapéuticos; todos estos factores hacen que la población estudiada y sus resultados mostraran mucha heterogeneidad.

Se estudiaron 9 pacientes derechohabientes del Hospital 1° de octubre del ISSSTE, todos menores de 18 años, quienes fueron diagnosticados con LLA de linaje B y fueron tratados con los regímenes del protocolo TOTAL XV modificado por los médicos hematólogos de acuerdo con la población atendida en ese hospital. El 66.6% (n=9) fueron del sexo masculino, mientras que el 33.3% fueron del sexo femenino, con una relación Hombre:Mujer de 2:1. La media de edad fue de 11.8 años, estos resultados nos ponen de manifiesto lo que ya se ha venido reportando en la bibliografía internacional respecto a la prevalencia en cuanto al sexo masculino²⁻⁴, sin embargo, respecto a la edad tenemos que la prevalencia es de >11 años, considerando esto como un factor de alto riesgo pero, a pesar de ello, la respuesta de la mayoría de los pacientes fue favorable con el protocolo.

En cuanto a la estimación de la recuperación hematológica en SP, se obtuvo que 8 pacientes (88.88%) lograron alcanzar la recuperación completa; mientras que 1 paciente (11.11%) no la alcanzó al no lograr los niveles mínimos establecidos para ello, cabe mencionar que ese mismo paciente fue quien cursó con pancitopenia durante toda la etapa de evaluación.

La reactivación de la médula ósea se estimó de acuerdo con los criterios y variables propuestos para la recuperación hematológica, tomando en cuenta los parámetros en SP, obteniéndose un promedio de 5.1, con el que se estableció que aproximadamente la semana 5 es el tiempo promedio considerable en que la hematopoyesis medular empieza a restablecerse y a reflejarse directamente en los resultados de la BHen SP. Estos datos fueron correlacionados por los médicos hematólogos con el aspirado de MO que se realizó en la semana 3 y 6 para evaluar la eficacia del tratamiento. El nadir en la línea leucocitaria y el posterior conteo semanal de los leucocitos, eritrocitos y plaquetas de los pacientes mostró, al menos en 8 pacientes, que los ciclos de quimioterapia iban siendo exitosos. La disminución de los linfoblastos y de otros elementos celulares como eritroblastos que indican eritropoyesis extramedular y se relaciona con el cuadro de hepato-esplenomegalia, así como la disminución de plaquetas gigantes y de anomalías en eritrocitos, todos ellos indicios de una hematopoyesis ineficaz, nos lleva a confirmar que la MO está siendo

desocupada, es decir, está eliminando la clona celular anormal que la invadía para ir recuperando su funcionamiento normal y empezar a producir células que alcancen la maduración y salgan a la circulación periférica, recuperando poco a poco los parámetros normales de la BH, o al menos a niveles que permitan al paciente mantener un buen pronóstico y una evolución favorable hasta alcanzar la remisión completa en un futuro.

En el análisis individual de las citopenias se encontró que 1 paciente (11.11%) cursó con pancitopenia durante toda la fase evaluada; 7 pacientes (77.77%) cursaron con bicitopenia asociada a leucopenia y eritrocitopenia durante casi todo el tiempo de evaluación, puesto que de éstos 7 pacientes, 4 tuvieron pancitopenia al inicio del diagnóstico y durante las primeras mediciones de BH, sin embargo, posteriormente lograron aumentar y mantener niveles de plaquetas dentro de los valores normales; finalmente 1 paciente (11.11%) cursó con pancitopenia.

Los resultados obtenidos y las observaciones realizadas, concuerdan con los reportes de la bibliografía, puesto que todos nuestros pacientes cursaron con citopenias tanto aisladas (eritrocitopenia, leucocitopenia y trombocitopenia), así como combinadas (bicitopenias o pancitopenia).^{31,37,39} Dentro de los hallazgos de laboratorio reportados en protocolos y publicaciones de revistas, la mielosupresión es una de las principales causas de la quimioterapia, y sobre todo de la empleada en la fase de inducción a la remisión en la LLA^{20-22,30-39}, que tiende a ser aún más agresiva cuando el paciente tiene pobre respuesta al tratamiento o presenta recaídas tempranas y requiere, por lo tanto, un nuevo esquema de quimioterapia o el mismo, pero con mayor intensidad, a fin de erradicar los linfoblastos y sus formas resistentes que siguen empeorando la salud del paciente y su pronóstico.

A través del análisis de los datos individuales del histórico la biometría hemática, se encontró que 6 pacientes (66.66%) cursaron con anemia desde el momento del diagnóstico y durante toda la etapa evaluada; 2 pacientes (22.22%) tuvieron anemia al inicio y posteriormente ya no hubo evidencia de ella, 1 paciente (11.11%) presentó anemia al inicio, sin embargo, este último podría considerarse como refractario, puesto que la volvió a presentar después de varias mediciones de haber mantenido niveles de hemoglobina normales. Los niveles de hemoglobina de estos 3 últimos pacientes no fueron significativamente bajos, puesto que en las mediciones en que se halló anemia, solamente se encontraban 0.1 o 0.2 g/dL por debajo del valor de referencia para el cual se considera anemia.

Tomando en cuenta los niveles de hemoglobina como medidor principal de la anemia, podemos argumentar que nuestros pacientes tuvieron buena respuesta, esto debido a que todos lograron niveles superiores a 9 mg/dL. En la bibliografía se reporta que la anemia es uno de los principales hallazgos en este tipo de pacientes, misma que puede empeorar o mejorar, o incluso ser refractaria dependiendo de la respuesta al tratamiento y al grupo de riesgo del paciente; reflejando al mismo tiempo el mejoramiento o empeoramiento del

pronóstico, pues la anemia que aparece en este tipo de pacientes refleja a menudo la gravedad de la enfermedad.

La trombopoyesis fue la que mejor respuesta presentó con el tratamiento en 8 pacientes de 9 estudiados, la respuesta fue bastante favorable, con lo que se pudo prevenir que los pacientes presentaran complicaciones relacionadas con las plaquetas como hemorragias, petequias, y hematomas que son las principales complicaciones reportadas que se pueden presentar en los pacientes durante el tratamiento con quimioterapia. El riesgo de hemorragia se correlaciona de forma lineal con el grado de trombocitopenia hasta las 10-20.000 plaquetas/mm³. Debido a que la trombocitopenia en un paciente con cáncer es típicamente secundaria al tratamiento administrado de quimioterapia o radioterapia, o al síndrome infiltrativo, en este caso de la médula ósea, los resultados normales de plaquetas en 8 pacientes de 9, confirman la buena respuesta de la trombopoyesis y la efectividad de la quimioterapia en la eliminación de los linfoblastos y, con ello, la desaparición del síndrome infiltrativo.^{30,37} Por otro lado quizá favoreció el tiempo en que se produce la trombopoyesis, recordemos que esta requiere de 5-7 días para la producción y el recambio de plaquetas en SP.

Respecto a los resultados de leucopenia encontramos que concuerdan con la bibliografía, pues se tienen registros que en los pacientes es el hallazgo de laboratorio más frecuente.^{31-34,38,39} En nuestro análisis de datos de leucocitos, vemos que 7 pacientes manejaron niveles de leucocitos arriba de 2000/μL, uno mantuvo niveles alrededor de los 1000/μL mientras que un paciente logró mantener niveles dentro de los rangos normales, con esto vemos que la respuesta de la hematopoyesis es favorable y tiende a restablecerse adecuadamente en relación a la línea leucocitaria.

Ligado a la leucopenia se halla el riesgo de infección, mismo que depende de la intensidad y duración de la inmunosupresión, especialmente cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500/μL y se mantiene más de 5 días. Un estudio ha demostrado que el 100% de pacientes con neutropenia severa (<100 granulocitos/μL) desarrollan una infección documentada. A pesar del riesgo de neutropenia, un estudio reciente ha identificado que la intensidad del nadir leucocitario es un marcador biológico de la eficacia del tratamiento de quimioterapia.^{30,36,37}

La hiperleucocitosis al diagnóstico ha sido reportada previamente en un estudio realizado en México, donde mencionan que cuando el conteo de leucocitos es $>200 \times 10^9 /L$ al diagnóstico, la toxicidad del tratamiento es asociada con la presencia de enfermedades infecciosas que conducen muchas veces a la muerte en remisión por choque séptico.³⁴ Haciendo una comparación con nuestro paciente que no alcanzó la remisión, encontramos que este paciente cursó con hiper leucocitosis $>294 \times 10^9 /L$ cuando ingresó al hospital por un probable cuadro de faringitis aguda..

Sólo el paciente que no logró la recuperación hematológica en SP padeció infecciones recurrentes a causa de las leucopenias severas que presentó (<500 leucocitos/ μ L), éstas infecciones tuvieron como agentes causales, cocos gran positivos del género *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococos*; bacilos Gram negativos oportunistas del género *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas*; hongos de tipo levaduriforme del género *Cándida* y hongos filamentosos del género *Aspergillus*. Haciendo correlación con la literatura, hallamos que estas complicaciones son comunes en los pacientes, quienes muchas veces llegan a morir por la gravedad de la infección.^{31,35,39}

Los datos de linfocitos mostraron que 7 pacientes (77.77%) se mantuvieron dentro de los valores de referencia normales del conteo absoluto de linfocitos, mientras que 2 pacientes (22.22%) manejaron niveles ligeramente bajos de linfocitos; se encontró además que 6 pacientes (66.66%) mantuvieron reporte de linfocitos atípicos reportados por apreciación de escasa a moderada aparición durante la etapa de evaluación. En cuanto al conteo absoluto de monocitos, los 8 pacientes (88.88%) se mantuvieron dentro de los valores de referencia normales y 1 paciente (11.11%) presentó una monocitopenia mínima.

No existen reportes del monitoreo específico de los monocitos, pero se sabe que la monocitosis va ligada en su mayoría a la linfocitosis en la LLA, así también se ha asociado a las neutropenias, sobre todo en la fase de recuperación de la misma.³⁵

El comportamiento del hematocrito para los 9 pacientes (100%) fue con niveles bajos del mismo, siendo más marcada la disminución en el paciente que cursó con pancitopenia. El hematocrito *per se* nos va orientando respecto al volumen del concentrado eritrocitario y, por ende, la producción del mismo mediante eritropoyesis.³⁵

Dentro de las demás secuelas a causa de la quimioterapia de inducción nuestros resultados concuerdan con la bibliografía; podemos mencionar de manera general se han documentado alteraciones en la hemostasia por la afectación en la trombopoyesis, pero además por la toxicidad hepática de los fármacos, misma que se manifiesta por la elevación de enzimas hepáticas; se reportan también dislipidemias, sobre todo por hipercolesterolemia; hiper glicemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, así como alteraciones en el metabolismo de ácido úrico, urea y creatinina, aunque éstos últimos muchas veces van relacionados a síndrome de lisis tumoral.^{34,38,39}

Se ha documentado que estas alteraciones, son consecuencia del uso de un medicamento en específico, la L-Asparaginasa, que provoca alteraciones en la coagulación como hemorragias o trombosis, eleva las enzimas hepáticas, produce pancreatitis, hipoalbuminemia y altera los tiempos de coagulación. Además, en sinergia con glucocorticoides, como la Dexametasona que también se usó en la terapia de inducción, se acentúa más la neutropenia y la hiperglucemia favoreciendo con ello la aparición de infecciones en el paciente y empeorando el pronóstico y el estado de salud; finalmente la

combinación de Dexametasona y L-Asparaginasa elevan los triglicéridos y el colesterol total.^{34,38,39}

No todos los pacientes alcanzaron la recuperación completa y quizá quienes la alcanzaron no lograron manejar valores dentro de los límites normales, aún así se puede señalar como buena respuesta, pues recordemos que el paciente está siendo sometido a una lucha de supervivencia entre los efectos de toxicidad y agresividad de todos los citostáticos, y por el otro está luchando por eliminar la enfermedad y la persistencia de aquellos linfoblastos quimiorresistentes.

6. CONCLUSIONES

Medir y monitorear continuamente las 3 líneas celulares en sangre periférica, además de los niveles de la hemoglobina como indicador de anemia, nos ayuda a conocer cómo se está llevando la restauración de la hematopoyesis normal, si es buena, si es lenta, o simplemente si no hay respuesta, para poder correlacionarlo con el estado de salud del paciente y tomar decisiones tempranas relacionadas con la realización de otros estudios más especializados y con ello, modificar o cambiar por completo el esquema de quimioterapias al que se está sometiendo al paciente.

- El 88.88% de los pacientes lograron la recuperación hematológica en SP en un promedio de 5.1 semanas, por lo que, atacando el síndrome infiltrativo y eliminando las células leucémicas, la médula ósea empieza a responder de manera favorable y se restaura la hematopoyesis normal.
- No todos los pacientes cursan con pancitopenia, sin embargo en aquellos que se llega a presentar, se ven y se confirman los hallazgos clínicos y las complicaciones descritas y reportadas en la literatura, como son las citopenias combinadas (sobre todo de leucocitos y eritrocitos) y la anemia, que fueron los hallazgos más comunes y frecuentes.
- Mantener niveles de hemoglobina mayores a 9.5g/dL, leucocitos mayores a 500/ μ L y plaquetas mayores a 100 000/ μ L puede ayudarnos a disminuir el riesgo de complicaciones y garantizar un estado de salud favorable y de buen pronóstico para los pacientes durante el tratamiento y, por lo tanto, pueden utilizarse como indicadores de recuperación hematológica en SP en los pacientes.
- La fase de inducción a la remisión en el tratamiento es la clave de toda la quimioterapia en la LLA para lograr la eliminación de la enfermedad y asegurar la supervivencia de los pacientes y su cura total, por lo tanto, evaluar el comportamiento hematológico por biometría hemática es primordial.
- Saber detectar las alarmas o cifras de alerta, es determinante para orientar al médico sobre la evolución o retroceso en el paciente, a través de la remisión de la enfermedad o agravamiento de la misma, reflejada en los parámetros cuantificables de la biometría hemática.

7. REFERENCIAS

1. Ortega Sánchez M.A., Osnaya Ortega M. L., Rosas Barrientos J. V. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex*, 23: 26-33.
2. Pui CH., Robison L., Look, T. (2008). Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 371: 1030 - 43.
3. Stanulla M. and Schrappe M. (2009). Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Seminars in Hematology*, 46(1):52–63.
4. NIH. *Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, versión para profesionales de la salud*. Recuperado de: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq/#section/ 22](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq/#section/22).
5. Lughetti et al. (2012). Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Italian Journal of Pediatrics*, 38(4).
6. Inaba, H., Greaves M., Mullighan C.G. (2013) Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 381: 1943–1955.
7. Onciu, M. (2009). Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am*, 23: 655–674.
8. Smith et al. (2014). *Declining Childhood and Adolescent Cancer Mortality*. *Cancer*; 120(16): 2497–2506.
9. Pui, C.H. et al. (2002). Total therapy study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia.
10. Zapata-Tarrés, et al. (2012). Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 69(3):218-225.
11. Rodak, B., Fritsma, E. y Keohane, E. (2012). *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas*. (4ª ed). Médica Panamericana.
12. Monroy, R., Solano, B. y Vargas P. (2012). Leucemia para el médico general. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 55(2): 11-25.

13. McKenzie,S., (2000). *Hematología clínica*. (2ª ed). El manual moderno.
14. Lassaletta, A. (2016) Leucemias. Leucemia Linfoblástica aguda. *Pediatría integral*, 20(6): 380-389.
15. Lozano J., (2002). Leucemias agudas. *Oncología*, 21(6): 117-122.
16. Wiemels, J. (2012). Perspectives on the Causes of Childhood Leukemia. *Chem Biol Interact.*, 196(3): doi:10.1016/j.cbi.2012.01.007.
17. Jiménez, S., Hidalgo, A., y Ramírez, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 74(1):13-26.
18. Pui, Ch., Campana D. y Evans, W. (2001). Childhood acute lymphoblastic leukaemia - current status and future perspectives. *The Lancet Oncology*, 2. 597–607.
19. Biondi, A., Cimino, G., Pieters, R. y Pui, Ch. (2000). Infant leukemia: biology and treatment. *Blood*, 96(1): 24-33. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.1.24>
20. Oudot, C., Auclerc., M., Levy, V., Porcher, R., Piguet, C., Perel, V., Gandemer, V., Debre, M., Vermylen, C., Pautard, B., Berger, C., Schmitt, C., Leblanc, T., Cayuela, C., Socie, G., Michel, G., Leverger, G. y Barucher, A. (2008). Prognostic Factors for Leukemic Induction Failure in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Outcome After Salvage Therapy: The FRALLE 93 Study. *Journal of Clinical, Oncology*, 26(9): 1496-1503.
21. Schrappe, M., Hunger, S., Pui, C., Saha, V., Gaynon, P., Barcherl, A., Conter, V., Otten, J., Ohara, A., Versluys, A., Escherich, G., Heyman, M. Silverman, L., Horibe, K., Mann, G., Camitta, B., Harbott, J., Riehm, H., Richards,S., Devidas, M. y Zimmermann, M, (2012). Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 366(15): 1371–1381. DOI:10.1056/NEJMoal110169.
22. Prucker, C., Attarbaschi, A., Peters, C., Dworzak, M., Potschger, U., Urban, C., Fink, F., Meister, B., Schmitt, K, Haas, O., Gadner, H., y Mann, G. (2009). Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-

Frankfurt-Mu'nster study group. *Leukemia*, 23: 1264-1269; doi:10.1038/leu.2009.12

23. Pui, Ch. (2011). Recent Advances in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Oncology*. 25(4). <https://www.cancernetwork.com/hematologic-malignancies/recent-advances-acute-lymphoblastic-leukemia>
24. Jaimes, J. y Gómez, D. (2012). *Hematología: la sangre y sus enfermedades*. (3a ed). Mc Graw Hill.
25. Moraleda, J. (2011). *Pregrado de hematología*. Luzan, 5.
26. WHO. International Agency for Research on Cancer. Globocan, Cancer today. En: <https://gco.iarc.fr/today/home>
27. Moshavash, Z., Dnyali, H. y Helfroush, M. (2018). An Automatic and Robust Decision Support System for Accurate Acute Leukemia Diagnosis from Blood Microscopic Images. *Journal of digital Imaging*, <https://doi.org/10.1007/s10278-018-0074-y>
28. Bracho, F., Claverie, X., (2009). Gen MLL y leucemia en niños. *Medwave*, 9(4): 38-55. <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3855>
29. Marsán, V., del Valle, L., Díaz, G. y Macías, C. (2015). Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Revista cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 31(3). <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/313/183>
30. Ferreriro, J., García J., Barceló, R. y Rubio, I. (2003). Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Med Bilbao*, 100: 69-74
31. Aguilar, M., Fernández, G., Núñez, M., Pérez, R., Núñez, J. (2017) Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia Linfoblástica aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 55(3):286-91
32. Tábora, J., (2017). Calidad de vida en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. (Tesis de especialidad). Universidad Autónoma de Honduras, Valle de Sula, San Pedro Sula, Honduras.

33. Jaime, J. (2017). El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. *Revista Hematología México*, 18(1):1-3.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re171a.pdf>
34. Jiménez, E., Jaimes, E., Arellano, J., García, X., Tiznado, H., Dueñas, M., Martínez, O., Sánchez, B., Bekker, V., Ortiz, M., Ortiz, A., Marín, T., y Mejía, J., (2015). Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *BioMed Research International*. <file:///C:/Users/ARMANDO/Downloads/BMRI2015-576950.pdf>
35. Huerta, J., Cela, E. (2018). Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. *Actualización en pediatría*, 3(1): 507-526.
https://www.aepap.org/sites/default/files/507-526_hematologia_practica.pdf
36. CENETEC. (2009) Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. México. Recuperado de:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/142_GPC_LEU_CEMIA_LINFOBLASTICA/Imss_RR.pdf
37. Onostre, R. y Col. (2015) Diagnóstico temprano de leucemia aguda en niños y adolescentes. *Rev Soc Bol Ped*, 54 (2): 110 –5.
http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n2/v54n2_a10.pdf
38. Ballón, D. (2014). L-Asparaginasa, un arma de doble filo pero de vital importancia. *Rev Soc Bol Ped*, 53 (1): 24 – 8.
http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v53n1/v53n1_a07.pdf
39. Alvarado, M., Peña, A. y Beckerat., R. (2004). Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematooncología pediátrica del hospital materno infantil. *Honduras Pediátrica*, 2:1-6. <http://www.bvs.hn/RHP/pdf/2004/pdf/Vol24-2-2004-3.pdf>
40. Agrilleo, E., Cazap, N., Dourisboure, R., Fernández, I., Ferrari, L., Fischman, L., Funes, M., Giménez, A., González, J., Lang, C., Mela, M., Moirano, M., Oliveira, N., Rey, I., Riccheri, C. y Zanella, L. (2017). Leucemias agudas. Guías de diagnóstico y tratamiento. *Sociedad Argentina de Hematología*. Recuperado de:
<http://sah.org.ar/docs/2017/006-Leucemias%20Agudas.pdf>