



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS

*RELACIÓN DE LA DURACIÓN DE LA VENTANA ESTEROIDEA CON LA POSITIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
MÍNIMA RESIDUAL EN EL TRATAMIENTO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA*

PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALIZACIÓN EN:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

EDNA SARAHI HUITRON SALAZAR

ASESOR DE TESIS

DR. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL

F-2019-3502-151



CIUDAD 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.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas

Matrícula 8184313

Servicio: Hematología pediátrica

Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro
Social

Dirección: Avenida Jacarandas y Vallejo s/n. Colonia La Raza. Ciudad de México

Correo electrónico: ruyperez@live.com.mx

Teléfono: 57245900

ALUMNO

Dra. Edna Sarahi Huitron Salazar

Matrícula 97362043

Residente de 3º año de la especialización en Pediatría

Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro
Social

Dirección: Calle Naranja #2 Colonia el Olivo I, Tlalnepantla, Estado de México.

Correo Electrónico: ednahuitron_salazar@hotmail.com

Teléfono: 5583697189

INDICE

Resumen	4
Marco teórico	5
Justificación	10
Planteamiento del problema	11
Objetivos	12
Hipótesis	13
Material y métodos	14
Tipo de estudio	15
Criterios de selección	16
Variables	18
Consideraciones éticas	21
Resultados	22
Discusión	24
Conclusiones	25
Bibliografía	28
Anexos	30

1. RESUMEN

TÍTULO: RELACIÓN DE LA DURACIÓN DE LA VENTANA ESTEROIDEA CON LA POSITIVIDAD DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN EL TRATAMIENTO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

ANTECEDENTES: Desde 1970 el Children's Cancer Study Group (CCG) inicio la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, mediante la ventana esteroidea y aspirado medular del día 14 en los esquemas de inducción a la remisión. Para 1983 la Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) evaluó la respuesta temprana de la ventana de esteroidea con base en el número de blastos en sangre periférica al día 8 de tratamiento. La ventana esteroidea es en sí, es una prueba estandarizada para evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, usualmente se utiliza prednisona a 40 miligramos/metro cuadrado de superficie corporal/día por 7 días, se evalúa en sangre periférica como buena o mala respuesta, dentro de la evaluación de la respuesta tras la administración del esquema de inducción a la remisión. Esta herramienta es de alto valor pronóstico de recaída en niños, adolescentes y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda.

OBJETIVO: Comparar la relación de la positividad de la enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y el número de administración de días de ventana esteroidea administrados en los esquemas de inducción a la remisión en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza".

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizará un estudio retrospectivo transversal donde se evaluarán los expedientes de los pacientes adscritos al servicio de hematología pediátrica a quienes se administró el esquema correspondiente a la inducción a la remisión del esquema CMR-02-16 como tratamiento de leucemia linfoblástica aguda durante el 2018. Se corroborará días de administración de esteroide, así como positividad o negatividad de la enfermedad mínima residual. Se llenará la hoja de captura de datos. Se analizarán los resultados y se presentarán en gráficas. Se harán conclusiones pertinentes de la investigación. Se imprimirá y se presentará como tesis para obtener el diploma de pediatría médica.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: Humanos: Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas. Tesista de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Dra. Edna Sarahi Huitrón Salazar residente de pediatría. Materiales: Los propios del tesista. Económicos: Equipo de cómputo personal de los miembros de esta investigación.

EXPERIENCIA DEL GRUPO: En nuestro país y específicamente en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General Dr. Gaudencio González Garza IMSS se tiene experiencia desde 2016 año en el que fue implementado el esquema CMR-16 como tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda.

PALABRAS CLAVE: Leucemia, aguda, pediatría, ventana esteroidea, enfermedad mínima residual.

2. MARCO TEÓRICO

Las enfermedades malignas hematológicas comprenden una gran cantidad de condiciones heterogéneas, originadas de la médula ósea (MO) o el sistema linfático; estas a su vez se subdividen en leucemias, linfomas y neoplasias de las células plasmáticas. Entre estas entidades están incluidas las leucemias agudas (LA), las cuales en la actualidad se consideran de las enfermedades más frecuentes en la edad pediátrica que dada su fisiopatología conllevan a una falla en el funcionamiento de la MO y sin tratamiento adecuado, pueden tener diferentes desenlaces: desde entidades de lento crecimiento a enfermedades de rápida evolución con resultado fatal. La leucemia aguda es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos. La leucemia linfoblástica es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje ya sea B o T, un blasto del linaje linfocítico morfológicamente hablando se define como aquella célula de tamaño pequeño a mediano con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con núcleo visible [1]. Según la epidemiología actual es la neoplasia más frecuente en niños en todo el mundo y representa 40% del total de los cánceres de origen durante la infancia [2].

Los esquemas internacionales de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda se dividen en tres etapas: Inducción a la remisión, consolidación y terapia de mantenimiento. Cada una de estas etapas del tratamiento se considera esencial para un resultado exitoso. La intensidad, tanto de la terapia de inducción como pos inducción se determina mediante factores de pronósticos clínicos y biológicos que se utilizan para las asignaciones de tratamiento basadas en el riesgo. La duración media de la terapia de mantenimiento en los niños con LLA, varía entre 2 y 3 años [3].

El objetivo de la etapa de inducción a la remisión es erradicar más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal. Por lo tanto, las drogas que deben ser incluidas en los esquemas de inducción a la remisión son: glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina, antraciclina o L-asparaginasa, las cuales se encuentran presentes en los esquemas internacionales vigentes [4].

Los protocolos de tratamiento con quimioterapia más aceptados en todo el mundo se basan en los del grupo alemán llamado Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) y del Hospital St. Jude de los Estados Unidos, y algunos otros como el del Instituto del Cáncer Dana-Farber que es el utilizado actualmente en el Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza desde 1998.

El Protocolo Dana Farber 11-001 para la Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños (CMR-2016) del cual se muestra el esquema global en la figura 1.

PROTOCOLO DANA FARBER 11-001 PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS (CMR-216)

ESQUEMA DE TRATAMIENTO GLOBAL

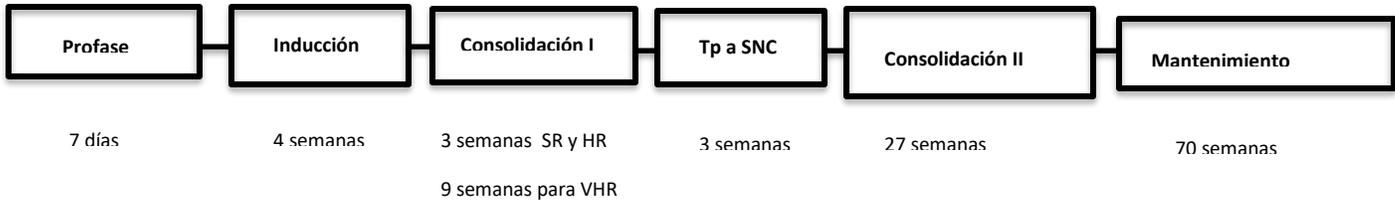


Figura 1.

A continuación, se enlistan los aspectos que conforman dicho esquema de tratamiento dentro de su profase:

Criterios de inclusión:

- Edad de 1 año a 15.11 años
- Sin terapia previa, excepto menor o igual a 1 semana de esteroide o radiación a mediastino por urgencia

Criterios de exclusión:

- Edad <1 año y >16 años
- LLA de células B maduras por la presencia de algunas de las siguientes características: morfología L3 de la FAB, t(8;14) (q24;q32), t(8;22) o t(2;8)
- Terapia previa
- Infección por VIH

Profase de prednisona día 1-7

- Prednisona 60 mg/m²/día en una sola toma a las 7 am
- Punción lumbar con metrotexate (ajustado a edad)
- Se evalúa el día 8: buena respuesta menor o igual a 1,000 blastos en sangre periférica o mala mayor de 1,000 blastos en sangre periférica

Desde el año 1970 el Children's Cancer Study Group (CCG) inicio la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento mediante la ventana de esteroidea y aspirado medular para el día 14. Continuando con las investigaciones para el año 1983 la Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) comenzó la evaluación de la respuesta temprana de la ventana de esteroidea con base en el número de blastos en sangre periférica al día 8 de tratamiento [4]. La ventana esteroidea es parte de la terapéutica inicial en la LLA, en sí, es una prueba estandarizada para evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, usualmente se utiliza prednisona a 40 miligramos / metro cuadrado de superficie corporal / día administrado por 7 días y se incluye una dosis de medicación triple intratecal ajustada a la edad, se evalúa en sangre periférica como buena o mala respuesta (presencia de <1000 blastos/μl en sangre periférica al día 8 o presencia de > de 1000 blastos / μl en sangre periférica al día 8, respectivamente). El tratamiento con glucocorticoides de la LLA es necesario ya que induce el efecto de apoptosis del blasto a través de 3 fases: iniciación,

decisión y ejecución. La ventana esteroidea ha demostrado ser un predictor de recaída por lo cual se incluye en los factores pronóstico [5].

Se han realizado diversos estudios con evaluación de la ventana esteroidea como el realizado en 2017 por Rendón, Tamayo y Covarrubias quienes en su estudio “Ventana de esteroide en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda evaluada por factores pronósticos”, realizaron un estudio transversal con muestreo no probabilístico por conveniencia para evaluar a 70 sujetos diagnosticados con LLA durante el período de enero de 2008 a junio de 2013. El estudio evaluó características clínicas para agrupar en los criterios internacionales, pronósticos de bajo y alto riesgo con los que se trata a los pacientes con LLA. Fueron incluidos sujetos que cumplieron con los siguientes criterios registrados en el expediente clínico: pacientes menores de 18 años, ambos sexos, criterio de riesgo clínico en el expediente, agrupados en bajo riesgo y alto riesgo, diagnóstico de LLA institucional, realizado por aspirado médula ósea, reportado bajo el criterio de la Federación Américo-Británica con un conteo de linfoblastos mayor a 25%, cantidad de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo de LLA, y aspirado médula ósea en el día 14. A estos pacientes se valoraron con resultados de la determinación de Enfermedad Mínima Residual por citometría de flujo en la semana 5 de tratamiento de inducción a la remisión, tras haber recibido ventana esteroidea con prednisona a 40 miligramos / metro cuadrado de superficie corporal /día por 7 días más terapia intratecal, ajustada a la edad concluyéndose que el tratamiento con glucocorticoides en la LLA ha sido considerado un componente crítico en los protocolos de quimioterapia [7]. Los casos estudiados con buena respuesta al esteroide mostraron mayor remisión de la enfermedad a 5 años. Como se ha mencionado, el riesgo de recaída por prueba de ventana de esteroidea no suele ser independiente, ya se ha demostrado la asociación de una respuesta mala en la ventana de esteroidea con leucocitos mayor a 50000 mm³ [8].

En 2008 Atsushi, Akira et al analizaron los resultados del estudio L89-12 del Grupo de estudio del cáncer infantil de Tokio (TCCSG), y encontró que un corte de 1,000 blastos / μ L después de un tratamiento de 7 días con monoterapia con prednisolona fue útil para estratificar a los pacientes. También encontraron que los pacientes sin blastos detectables en la sangre periférica tenían un pronóstico aún mejor. En el estudio 99-15, emplearon un corte de 0 blastos además de 1,000 blastos para estratificar a los niños con LLA. Dentro del estudio se eligieron 700 niños los cuales se estratificaron en 3 grupos de riesgo, basados en las características de presentación (edad y leucocitos) de igual forma al día 7 se reclasificaron de acuerdo a la sensibilidad a la monoterapia oral con prednisolona con dosis en rangos de 30-60 miligramos/metro cuadrado de superficie corporal / día. En general, los blastos no fueron detectables en 249 pacientes (33.0%), 392 pacientes (52.0%) tuvieron un recuento de blastos de 1-999 / μ L y 113 pacientes (15.0%) tuvieron un conteo de blastos de 1.000 / μ L [9].

Otra evidencia fue la encontrada en el estudio realizado entre 2004 y 2011 por Borowitz y Wood en su protocolo llamado “Importancia pronóstica de la enfermedad mínima residual en LLA-B de alto riesgo: un informe del estudio AALL0232 del Grupo de Oncología Infantil” donde se incluyó una población de entre 1 y 30 años de edad clasificados como riesgo habitual inicial con una población total de 3154 sujetos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda de células pre b los cuales fueron tratados utilizando un esquema base de quimioterapia basado en los ya descritos por la BFM aumentado por la COG, este

estudio comparo la administración de 14 días de dexametasona seguido de 28 días de prednisona en un régimen de inducción con 4 fármacos que también incluyeron vincristina, daunorrubicina, pegaspargasa con quimioterapia intratecal triple correspondiente versus otro grupo con administración inicial de 7 días de prednisona a dosis de 60mg/m²sc seguida de 28 días de prednisona a dosis de 40mg/m²sc seguida del mismo régimen de inducción con 4 fármacos, dentro de los múltiples análisis que se realizaron en este estudio se evaluó la relación de la enfermedad mínima residual y la terapia con esteroides La ERM fue pronóstica en sujetos que recibieron dexametasona (Dex) o Prednisona (Pred) en inducción: los sujetos sin ERM tratados con Dex tuvieron una SSC a 5 años de 89% ± 2% en comparación con 65% ± 4% para aquellos que fueron ERM positivos (p <0,0001); para los sujetos tratados con Pred, los sujetos con MRD negativo tuvieron una SSC a 5 años de 86% ± 2%, mientras que aquellos que fueron MRD positivos tuvieron una SSC a 5 años de 61% ± 4% (P <0,0001). Aunque no hubo una diferencia general entre Dex y Pred, Dex fue superior en un subconjunto de sujetos. 20 específicamente, los sujetos <10 años de edad que fueron tratados en el grupo de HD-MTX tuvieron un mejor resultado (88% ± 5% vs 81%). % ± 6%, P = .05) si fueron tratados con Dex. Sin embargo, esta diferencia en el resultado no se pudo predecir al observar la ERM después de la terapia de inducción. En todo caso, los sujetos menores de 10 años que recibieron el régimen superior de Dex tenían más probabilidades de ser ERM positivos (88/407, 21,6%) en comparación con los que recibieron Pred (72/416, 17,3%) [10].

Dentro de la respuesta a la terapéutica inicial se encuentra la determinación del estudio denominado Enfermedad Mínima Residual (EMR). La enfermedad mínima residual se refiere a la cantidad de células neoplásicas que persisten después de cada etapa de tratamiento y dependiendo del nivel, el método empleado y de la etapa que se determine, tiene diferente valor pronóstico o influencia en la toma de decisiones para la guía del tratamiento. De esto se deriva la siguiente pregunta: ¿Por qué es tan importante la enfermedad mínima residual? Se considera la medición in vivo de la citoreducción de la leucemia y refleja la evaluación integral de las características biológicas de las células leucémicas, su microambiente y la sensibilidad o resistencia a la quimioterapia.

Este se considera el método de elección utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente curados. Esta se refiere a la existencia de enfermedad en pacientes que parecían estar en remisión completa por estudios convencionales, es de alto valor pronóstico de recaída en niños, adolescentes y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda. Múltiples estudios en niños con leucemia linfoblástica aguda utilizan la enfermedad mínima residual para estadificar el riesgo y determinar la intensidad de la quimioterapia que se administrará después de la inducción. Se han identificado algunos factores de pronóstico que podrían predecir recaída y, de acuerdo con esto, se han introducido protocolos de tratamiento según el grupo de riesgo. Los factores de pronóstico tradicionales incluyen edad, cuenta de blastos al diagnóstico, inmunofenotipo y anomalías genéticas [11].

Los métodos de estudio para detectar EMR deben cumplir requisitos estandarizados para poder ser considerados útiles, estos incluyen: elevada sensibilidad, especificidad, reproductibilidad y aplicabilidad de la técnica. Dichos requisitos son cumplidos actualmente por la citometría de flujo, la inmuno-citología y la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que a continuación se describirán:

Citometría de flujo: herramienta utilizada para analizar y definir el perfil inmunofenotipo de las células neoplásicas y establecer si existe la presencia de fenotipos aberrantes, utilizada con mayor frecuencia en leucemias basándose en la aplicación de anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra proteínas de membrana o intra citoplasmáticas, que llevan apareado un fluorocromo para su detección y visualización [12].

Inmuno-citología: En esta técnica el objetivo principal es la identificación de estructuras antigénicas que permitan detectar células neoplásicas en un tejido (medula ósea, sangre periférica y/o productos de aféresis), mediante anticuerpos monoclonales “tumor-específicos” [14].

FISH (hibridación in situ con fluorescencia): esta técnica molecular utiliza sondas de ADN marcadas con fluorocromos, que ponen de manifiesto la presencia o ausencia de un determinado fragmento genético, así como su localización cromosómica [14].

RT-PCR (transcripción inversa acoplada a la reacción en cadena de polimerasa): dicha técnica molecular permite amplificar secuencias específicas de ADN o ARN expresado en las células tumorales, multiplicado por 100 el número de copias que podemos obtener de un determinado fragmento de ADN [14]

La definición convencional de remisión completa morfológica referida en la literatura en la leucemia aguda infantil implica la presencia de blastos inferior al 5% en una medula ósea normo celular y la recuperación hematológica completa en sangre periférica. Este procedimiento clásico, si bien es muy útil y en plena vigencia es poco sensible para detectar enfermedad residual y es principalmente operador-dependiente. Mediante el empleo de las actuales técnicas antes descritas para determinar EMR, se ha conducido a una nueva definición de remisión según la cual podría considerarse remisión hematológica cuando no se detecta EMR con un umbral de 1×10^{-4} [15].

En la leucemia linfoblástica aguda se recomienda realizar el estudio al final de la inducción a la remisión, al final de la consolidación, a los 12 meses de tratamiento y tras finalizarlo, diversos trabajos realizados con análisis de citometría de flujo ponen de manifiesto que el riesgo de recidiva en los pacientes con EMR al finalizar la inducción es superior al 60% en el curso de los tres años siguientes frente a menos del 15% en los que no se detecta EMR. La recurrencia de la enfermedad mínima residual es un indicador pronostico negativo importante en el cáncer [16].

3. JUSTIFICACIÓN

Como se ha demostrado a lo largo de múltiples estudios, así como en la estructuración de los esquemas de inducción a la remisión dentro del tratamiento de la leucemia aguda la ventana esteroidea con duración común de 7 días es uno de los aspectos más importantes como parte del éxito de la quimioterapia disminuyendo de manera significativa la incidencia de positividad en enfermedad mínima residual traduciéndose en respuesta a tratamiento a corto y largo plazo.

Esta es una importante razón por la cual debe ser estricto el número de los días ya descrita en la literatura de ventana esteroidea administrados, todos los estudios que correlacionan la duración de la misma con la incidencia de positividad en la enfermedad mínima residual coinciden en el exceso o reducción de la administración de los días y la dosis de la misma, esto se correlaciona al encontrarse positividad de la enfermedad mínima residual con la necesidad de administrar terapias de segunda línea o esquemas de consolidación aún más largos resultando en aumento excesivo de los recursos humanos y financieros así como prolongando los días de estancia hospitalaria de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Es importante resaltar que esta experiencia solo se tiene demostrada en estudios realizados en Europa y Norte América, en cuyos resultados se ha basado la estructuración de esquema de quimioterapia modificados por cada centro tratante de leucemia, con poca o nula experiencia en lugares de América latina e incluso nuestro país, al presentar modificaciones en cada población es necesario realizar este tipo de estudios para demostrar que estos resultados serán igualmente benéficos a largo plazo.

Por lo tanto consideramos necesario realizarse en la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza” una revisión de la duración de la administración de los días de ventana esteroidea y su relación con la positividad de la enfermedad mínima residual, donde se identifiquen fallos y tomar medidas correctivas, con la finalidad de mejorar el pronóstico disminuyendo la incidencia de enfermedad mínima residual, días de estancia hospitalaria y alargamiento del tratamiento. Lo que se traducirá en mejora en la atención y la sobrevivencia de los pacientes diagnosticados con dicha entidad.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado que en los últimos años ha incrementado significativamente la incidencia de enfermedades linfo-proliferativa en la edad pediátrica y que la leucemia linfoblástica aguda se considera la malignidad hematológica más común, dicha afección ha conducido a aumento en el uso de recursos y terapias específicas para dicha entidad, siendo una afección de inicio común y detección en la edad pediátrica concierne de manera directa al pediatra y subespecialista en hematología pediátrica los cuales se encargan de la vigilancia de la administración de los esquemas de quimioterapia hospitalaria donde el principal éxito radica en la administración oportuna en tiempo y dosis de los mismos, siendo uno de los principales factores modificables que influirán en el pronóstico de la enfermedad de base, determinando así buen o mal resultado con involucro de remisión o persistencia de la leucemia, complicaciones mediatas e inmediatas, prolongación de estancia hospitalaria, respuesta a largo plazo para el estadio clínico del paciente así como la necesidad de utilizar esquemas quimioterápicos prolongados o de mayor intensidad así como uso de mayores recursos humanos para administración de los mismos. Por esto, en la presente investigación se hizo la siguiente pregunta:

¿Qué relación se tiene entre la duración de la ventana esteroidea y la positividad de la enfermedad mínima residual en el esquema de inducción a la remisión del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en los pacientes del centro médico nacional “La Raza”?

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Correlacionar la prolongación en la administración de los días de ventana esteroidea en los esquemas de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” con el resultado de la enfermedad mínima residual.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a la edad como factor modificante en el curso del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con aumento de la positividad de la enfermedad mínima residual en pacientes que recibieron la ventana esteroidea como pre inducción en los esquemas de inducción a la remisión en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Identificar al sexo como factor influyente en la positividad de la enfermedad mínima residual en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibieron la ventana esteroidea como esquema de pre inducción en los esquemas de inducción a la remisión en la en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Relacionar los diferentes subtipos de leucemia linfoblástica aguda como factor modificante en a la positividad de la enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron la ventana esteroidea como pre inducción en los esquemas de inducción a la remisión en la en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Correlacionar la cifra de leucocitos al momento del diagnóstico con la positividad de la enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron la ventana esteroidea como pre inducción en los esquemas de inducción a la remisión en la en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La positividad de la enfermedad mínima residual tomada al día 28 está relacionada a la administración mayor de 7 días de la ventana esteroidea de la inducción a la remisión en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

Los grupos etarios cercanos a las edades de riesgo tendrán más positividad de la enfermedad mínima residual tomada al día 28 en comparación con los pacientes alejados de estas edades.

Los hombres tendrán mayor positividad de la enfermedad mínima residual tomada al día 28 en comparación con las mujeres.

Cuanto más inmadura sea la estirpe celular de células B de la leucemia linfoblástica al diagnóstico mayor será la positividad de la enfermedad mínima residual tomada al día 28.

Aquellos pacientes con leucocitosis al momento del diagnóstico tendrán más positividad de la enfermedad mínima residual tomada al día 28.

HIPOTESIS NULAS

El resultado de la enfermedad mínima residual será igualmente positivo en aquellos pacientes que recibieron 7 días de ventana esteroidea en la inducción a la remisión del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.

La enfermedad mínima residual será positiva sin importar el grupo etario al que pertenezca el paciente que recibió inducción a la remisión del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.

Tanto hombres como mujeres tendrán igual proporción de positividad de la enfermedad mínima residual al haber recibido inducción a la remisión del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.

Los pacientes con diagnósticos de leucemia linfoblástica aguda de células B inmaduras tendrán menos positividad de la enfermedad mínima residual comparados con los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B maduras.

Pacientes con leucocitosis tendrán enfermedades mínimas residuales negativas al término de la inducción a la remisión en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizara un estudio transversal retrospectivo bajo los estándares de aprobación del comité de investigación en salud 3502 utilizando expedientes de pacientes de entre 1 y 15 años 11 meses de edad de los pacientes captados por el servicio de hematología pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda durante el año 2018 que recibieron esquema de inducción a la remisión del esquema CMR-02 16, se tomaran datos como: edad, sexo, subtipo de leucemia linfoblástica aguda al diagnóstico, cifra de leucocitos inicial y posterior a ello se compararan muestras correspondientes a estos pacientes de enfermedad mínima residual en el servicio de hematología especial

De los pacientes seleccionados se compararán indicaciones en el expediente localizando días de administración de la ventana esteroidea correlacionándose con la positividad de la enfermedad mínima residual tomada al día 28 del esquema de inducción a la remisión

Se analizarán resultados con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 21.0) se realizará el análisis de los datos del estudio. Se valorará la distribución de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y para las variables cualitativas frecuencia y proporción.

Para las variables cualitativas se realizará la asociación entre las mismas con ayuda de la Chi cuadrada de Pearson; en cuanto a las variables cuantitativas con distribución normal se analizarán con ayuda de la t de Student y las variables cuantitativas libres con ayuda de la prueba de U de Mann-Whitney.

Se harán conclusiones pertinentes a la investigación

8. TIPO DE ESTUDIO

Tipo de Estudio:

Por el control sobre el fenómeno de estudio: Observacional

Por el inicio del estudio con relación a la cronología de los hechos: Retrospectivo.

Por la secuencia temporal: Transversal

Por la finalidad: Descriptivo

Diseño de Estudio:

Encuesta transversal

Límite de Espacio:

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Población

Pacientes pediátricos de entre 1-15 años y 11 meses con leucemia linfoblástica aguda que hayan recibido esquema de inducción a la remisión en el año 2018 de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda
- Pacientes de entre 1 y 15 años 11 meses de edad
- Pacientes que hayan recibido ventana esteroidea como parte de la inducción a la remisión del esquema CMR 16
- Pacientes con determinación de enfermedad mínima residual posterior a la administración de la inducción a la remisión

Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes menores de 1 año o mayores de 15 años 11 meses con leucemia linfoblástica aguda
- ✓ Pacientes con otros tipos de leucemias
- ✓ Pacientes que hayan recibido otros esquemas de quimioterapia en años previos al 2018

Criterios de eliminación:

- Pacientes con enfermedad mínima residual con resultado inconcluso
- Determinación de enfermedad mínima residual más allá del día 35 posadministración de quimioterapia
- Determinación de enfermedad mínima residual menor al día 28 posadministración de quimioterapia
- Expedientes incompletos

10. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomará como tamaño de la muestra por conveniencia todos los pacientes pediátricos con nuevo diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda durante el año 2018 dado que previo a estos años no se contaba con accesibilidad a la determinación de la enfermedad mínima residual en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza:

N=60

11. VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

VENTANA ESTEROIDEA

Definición conceptual: Parte inicial de la terapéutica utilizada en la inducción a la remisión en la Leucemia Linfoblástica Aguda que comprende un esquema de 7 días de administración de glucocorticoide.

Definición operacional: Esquema inicial de la inducción a la remisión englobada en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda que comprende la administración de medicamento esteroideo a dosis de 60mg m2sc día por 7 días.

1) Unidad de medida:

- 7 días
- Más de 7 días

2) Tipo de variable: Cualitativa (nominal)

3) Escala de medición: Dicotómica

SEXO

Definición conceptual: Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.

Definición operacional: Femenino: género gramatical; propio de la mujer. Masculino: género gramatical, propio del hombre.

1) Unidad de medida:

- 1= femenino
- 2= masculino

2) Tipo de variable: Cualitativa (nominal)

3) Escala de medición: Dicotómica

EDAD

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Definición operacional: Tiempo cronológico de vida cumplido por el niño al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

1) Unidad de medida:

- De un año 1 día a 3 años
- De 3 años 1 día a 5 años
- De 5 años 1 día a 7 años
- De 7 años 1 día a 9 años
- De 9 años 1 día a 11 años
- De 11 años 1 día a 13 años
- De 13 años 1 día a 15 años 11 meses

2) Tipo de variable: Cuantitativa

3) Escala de medición: de intervalos

SUBTIPO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA.

Definición conceptual: grupos caracterizados por el grado de madurez que presenta la célula leucémica.

Definición operacional: Células pre-b: aquella célula leucémica que carece de marcador de superficie CD79. Célula B madura: aquella célula leucémica que posee todos los marcadores de superficie.

1) Unidad de medida:

- Células pre-B
- Células B maduras

2) Tipo de variable: Cualitativa (nominal)

3) Escala de medición: Dicotómica

LEUCOCITOSIS.

Definición conceptual: Aumento en el número absoluto de leucocitos en sangre periférica.

Definición operacional: Cifra de leucocitos mayor o igual a 25,000 células/microlitro cuantificadas en una biometría hemática.

4) Unidad de medida:

- Mas de 25,000 leucocitos
- Menos de 25,000 leucocitos

5) Tipo de variable: Cualitativa (nominal)

6) Escala de medición: Dicotómica

VARIABLE DEPENDIENTE:

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

Definición conceptual: La EMR es la cantidad de células leucémicas que persisten al final de la primera etapa de tratamiento que es la inducción al a remisión o después de la consolidación.

Definición operacional: la EMR se determinará por citometría de flujo multiparamétrica de 8 colores en el laboratorio clínico del 5° piso del Hospital General CMN La Raza.

1) Unidad de medida:

- Positiva >0.01%
- Negativa <0.01%

2) Tipo de variable: cualitativa (nominal)

3) Escala de medición: Dicotómica

12. RECURSOS

Humanos:

- a) Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas
- b) Tesista de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Dra. Edna Sarahi Huitrón Salazar residente de pediatría

Materiales:

- a) Expedientes pertenecientes al archivo clínico del Hospital General Gaudencio González Garza del IMSS
- b) Plumas
- c) Lápices
- d) Hojas de recolección de datos
- e) Computadora
- f) Internet

Económicos:

- a) Equipo de cómputo personal de los miembros de esta investigación

13. FACTIBILIDAD

En la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza IMSS, cuenta con servicio de hematología especial donde se realizan determinaciones de enfermedad mínima residual, así como archivo clínico donde se pudieron encontrar expedientes clínicos pertenecientes a los pacientes que recibieron esquemas de inducción a la remisión.

14. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

- a) El proyecto se presentará como tesis de postgrado para obtener el diploma de médico pediatra.

15. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación se llevó a cabo con expedientes clínicos. La información e identidad de los sujetos a investigar ha sido conservada bajo confidencialidad (Anexo 1).

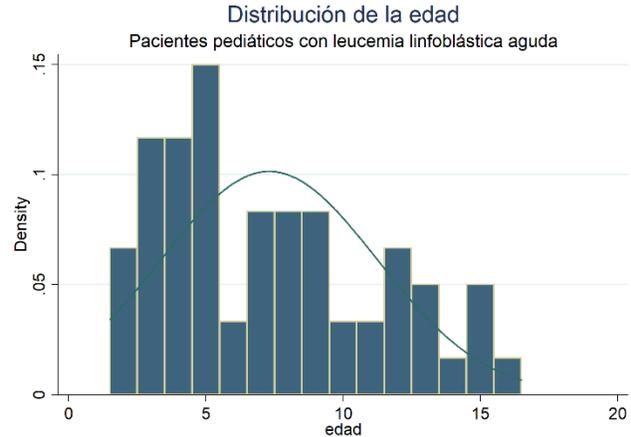
Confidencialidad: De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17.I del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, el presente trabajo de investigación se clasifica como investigación de riesgo mínimo ya que solo se analizan expedientes clínicos con lo cual no se hace ninguna intervención o modificación de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptada por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

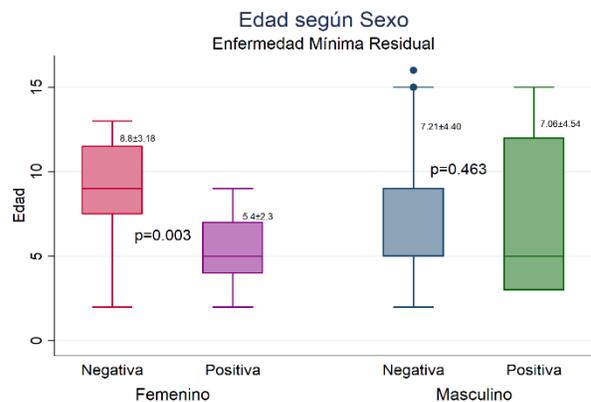
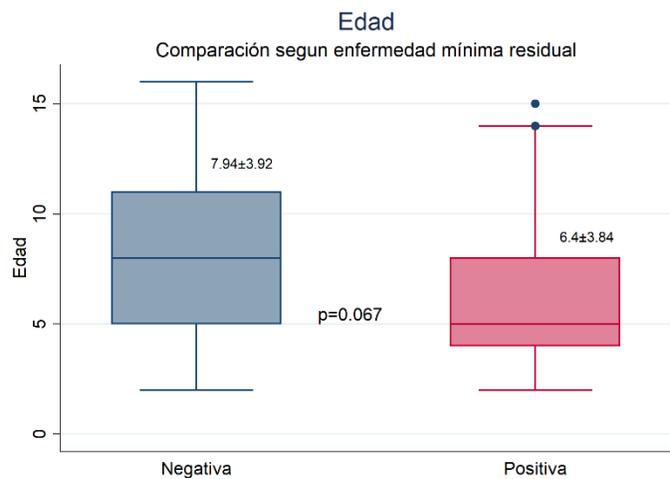
Se encriptará la base de datos donde aparezcan datos de los pacientes a la cual solo se tendrá acceso con autorización de los elaboradores del protocolo y el mismo paciente, además de ello se protegerá la identidad de los mismos refiriéndose a ellos solo con las iniciales de sus nombres.

19. RESULTADOS

Se realizó análisis de 60 pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda a quienes se les administro esquema de inducción de remisión con CMR-02-16 (n=60), para fines de la investigación se dividió la muestra en dos grupos: 41.67% (n=25) con positividad para enfermedad mínima residual y 58.33% (n=35) negativos para enfermedad mínima residual.



La media de edad para la población general fue de 7.3 ± 3.9 años, con una mínima de 2 y máxima de 15 años; la media para el grupo con enfermedad mínima residual positiva fue de 6.4 ± 3.84 años y para el grupo sin enfermedad mínima residual negativa fue de 7.94 ± 3.92 años, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la edad entre los grupos ($p=0.067$). El 43.33% (n=26) de los pacientes correspondió al sexo femenino y 56.67% (n=34) al sexo masculino; no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el sexo entre los grupos. ($p=0.666$). En el subanálisis por edad se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad entre los grupos para el género femenino ($p=0.003$) donde las pacientes femeninas con enfermedad mínima residual fueron 3.41 ± 1.16 años mas pequeñas en comparación con las que no tuvieron enfermedad mínima residual (8.8 vs 5.4 años, $p=0.003$).



El 85% (n=51) de las leucemias linfoblásticas agudas fueron de estirpe de células pre-B, mientras que el 15% (n=9) fueron de estirpe células B maduras, para el grupo con enfermedad mínima residual positiva el 88% (n=22) fue de células pre-B y 12%

(n=3) células B maduras, para el grupo con enfermedad mínima residual negativa el 82.86% (n=29) fue estirpe células pre-B mientras que el 17.14% (n=6) fue de células B maduras; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la estirpe entre los grupos (p=0.589). en el subanálisis no se encontraron diferencias en la estirpe independientemente del sexo (p=0.85 femenino y p=0.571 masculino).

En el conteo leucocitario el 85 (n=51) de los pacientes presento conteo celular mayor a 25mil células mientras que el 15% (n=9) presento recuentos por debajo de 25 mil; no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0.589); no se encontraron diferencias en el subanálisis según el sexo (p=0.853 femenino y p=0.571 masculino) o según la estirpe (células pre-B p=0.522 y células maduras p=0.59).

En relación con la ventana esteroidea en el 80% (n=48) de los pacientes fue por 7 días mientras que en el 20% (n=12) fue mayor de 7 días, para el grupo con enfermedad mínima residual positiva el 76%(n=19) de los pacientes tuvo ventana esteroidea de 7 días y 25% (n=6) por mas de 7 días, para el grupo negativo para enfermedad mínima residual el 82.86% (n=29) la ventana esteroidea fue por 7 días mientras que el 17.14% (n=6) mayor de 7 días, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.520); el tener una ventana esteroidea mayor de 7 días aumento 1.2 veces el riesgo de presentar positividad para enfermedad mínima residual (OR 1.2, IC95%0.64-2.45,p=0.512); esta relación fue mayor para pacientes con estirpe de células B maduras donde una ventana esteroidea mayor a 7 días aumento 4 veces el riesgo de presentar positividad para enfermedad mínima invasiva (OR4, IC95% 0.56-28.39,p=0.013).

Tabla 1 Variables de estudio y su asociación según la positividad o negatividad para enfermedad mínima residual en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Variable	Población general n=60	Enfermedad mínima residual		p
		Positiva n=25	Negativa n=35	
Edad	7.3±3.9	6.4±3.84	7.94±3.92	0.067
Sexo				
Masculino	34 (56.67%)	15 (60%)	19 (54.29%)	0.666
Femenino	26 (43.33%)	10 (40%)	16 (45.71%)	
Estirpe				
Células pre-B	51 (85%)	22 (88%)	29 (82.86%)	0.589
Células B maduras	9 (15%)	3 (12%)	6 (17.14%)	
Conteo Leucocitario				
Menor a 25 mil	9 (15%)	3 (12%)	6 (17.14%)	0.589
Mayor a 25 mil	51 (85%)	22 (88%)	29 (82.86%)	
Ventana esteroidea				
7 días	48 (80%)	19 (76%)	29 (82.86%)	0.520
Mas de 7 días	12 (20%)	6 (24%)	6 (17.14%)	

Valor p para t student, chi 2 o ANOVA según variable

20. DISCUSION

Al analizar la población de pacientes pediátricos entre 1 y 15 años 11 meses de edad diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda pertenecientes a los pacientes captados por el servicio de hematología pediátrica del CMN La Raza en el año 2018, el aspecto principal que se contemplo fue la relación que se tenía al administrar 7 días o mas de ventana esteroidea y el resultado positivo de la enfermedad mínima residual al término de la inducción a la remisión, al final del análisis se encontró que la población con negatividad de la misma era mayor al 50% del total coincidiendo con aquellos que mostraban los días estándar de administración de 7 días de ventana esteroidea.

Como ya se ha encontrado en otros estudios que conciernen a la evolución, pronostico y respuesta a tratamiento dentro de la leucemia linfoblástica aguda, si bien uno de los pilares del inicio de tratamiento de esta será la ventana esteroidea existen otros aspectos importantes que determinaran la respuesta del paciente ante tratamiento como son: la edad del paciente al diagnóstico, sexo, madurez de la estirpe celular y el conteo leucocitario de inicio.

Dentro de las variables de sexo, madurez de estirpe celular y conteo celular al diagnóstico no se encontraron diferencias estadísticas significativas dentro de la relación con la positividad de la enfermedad mínima residual datos ya encontrados

Dentro del aspecto de la edad si bien se ha encontrado el rango de edad contemplado para buen pronostico dentro de la leucemia en esta población no hubo diferencia estadística significativa entre los grupos con enfermedad mínima residual positiva y negativa con medias de edad muy parecidas. Sin embargo, en el subanálisis por edad si la hubo una diferencia estadísticamente significativa en la edad entre los grupos para el género femenino; las pacientes femeninas con enfermedad mínima residual positiva fueron más jóvenes en comparación con las que no tuvieron enfermedad mínima residual positiva esto habla del aspecto que ya se ha contemplado determinando que cuanto mas se acerque la edad al diagnóstico al grupo contemplado de buen pronostico mas posibilidades tiene de negativizar la enfermedad mínima residual.

Y hablando del aspecto central analizado que fue la positividad de la enfermedad mínima residual y la administración de la ventana esteroidea mayor de 7 días el tener una ventana esteroidea mayor de 7 días aumento 1.2 veces el riesgo de presentar positividad para enfermedad mínima residual y a su vez esta relación fue mayor para pacientes con estirpe de células B maduras donde una ventana esteroidea mayor a 7 días aumento 4 veces el riesgo de presentar positividad para enfermedad mínima invasiva.

En conclusión si bien hay variables encontradas en los pacientes que no pueden modificarse como son su edad, conteo leucocitario al diagnóstico, sexo y madurez de la estirpe celular, este aspecto modificable que es la administración en días de esteroide que depende puramente del tratamiento médico debe tener mayor control durante su administración ya que encontramos que el exceder este numero de días ya predeterminado en otros estudios condicionara que los pacientes puedan

aumentar su riesgo de mostrar positividad de la enfermedad mínima residual lo que llevara a el aumento del riesgo de recaídas y falla terapéutica.

21. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio no fueron concluyentes en cuanto a la relación de otras variables como el sexo, edad, recuento leucocitario al diagnóstico y madurez de la estirpe y la positividad de la enfermedad mínima residual, ambas pruebas estadísticas no tuvieron relevancia estadística.

Sin embargo, el aspecto importante de este saco a relucir la importancia de la administración correcta de los días predeterminados en otros estudios (7 días) de la ventana esteroidea concluyendo el hallazgo de mayor positividad de la enfermedad mínima residual en aquellos que recibieron ventanas esteroideas mayores de 7 días.

22. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2021

ACTIVIDAD	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Selección de tema	P/R								
Planteamiento, objetivos y justificación	P/R								
Búsqueda de marco teórico		P/R	P/R	P/R	P/R				
Revisión de protocolo						P/R			
Registro de protocolo ante comité de investigación							P/R		
Recolección de datos								P/R	
Análisis e interpretación de resultados									P/R
Conclusiones									P/R
Impresión y publicación de tesis									P/R

P=Proyectada

R=Realizada

21. Bibliografía

1. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Götz N, Viehmann S, Gadner H, Riehm H, Schrappe M. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1999 Aug 15;94(4):1209-17. PMID: 10438708.
2. Cárdenas-Araujo D, Gutiérrez-Aguirre CH. Métodos para detectar enfermedad mínima residual en leucemia linfoblástica aguda y su aplicación clínica. *Hematol Méx*. 2018 ene;19(1):41-49.
3. Jaworska-Posadzy A, Styczynski J, Kubicka M, Debski R, Rafinska-Kurylo B, Kolodziej B, Pogorzala M, Wysocki M. Prognostic value of persistent peripheral blood and bone marrow lymphoblasts on day 15 of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia as detected by flow cytometry. *Anticancer Res*. 2011 Apr;31(4):1453-7.
4. Kruth KA, Fang M, Shelton DN, Abu-Halawa O, Mahling R, Yang H, Weissman JS, Loh ML, Müschen M, Tasian SK, Bassik MC, Kampmann M, Pufall MA. Suppression of B-cell development genes is key to glucocorticoid efficacy in treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Jun 1;129(22):3000-3008.
5. Lauten M, Möricke A, Beier R, Zimmermann M, Stanulla M, Meissner B, Odenwald E, Attarbaschi A, Niemeyer C, Niggli F, Riehm H, Schrappe M. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*. 2012 Jul;97(7):1048-56.
6. Labardini Mendez, E. Cervera Ceballos, & e. al., 2011, Leucemia Linfoblástica Aguda. [ebook]. Ciudad de México, Oncoguía: 111-115.
7. Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N, Kikuchi A, Takahashi H, Ikuta K, Hayashi Y, Hanada R, Tsuchida M; Tokyo Children's Cancer Study Group. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1155-60.
8. Rendon Garcia, H., Tamayo Pedraza, G., & Covarrubias Espinoza, G. 2017. Ventana esteroidea en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda evaluada por factores pronósticos. *Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora*, pp: 82-89.

9. Ortega Aramburu, J., 2006, En torno a los factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda del niño. *Anales de pediatría*, 65(3), pp: 195-197.
10. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*. 2015;126(8):964-971. doi:10.1182/blood-2015-03-633685
11. Felice MS, Zubizarreta PA, Alfaro EM, Sackmann-Muriel F. Childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic value of initial peripheral blast count in good responders to prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Oct;23(7):411-5.
12. Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N, Kikuchi A, Takahashi H, Ikuta K, Hayashi Y, Hanada R, Tsuchida M; Tokyo Children's Cancer Study Group. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1155-60.
13. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, Linda S, Martin PL, Pullen DJ, Viswanatha D, Willman CL, Winick N, Camitta BM; Children's Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5477-85.
14. Liang YN, Tang YL, Ke ZY, Chen YQ, Luo XQ, Zhang H, Huang LB. MiR-124 contributes to glucocorticoid resistance in acute lymphoblastic leukemia by promoting proliferation, inhibiting apoptosis and targeting the glucocorticoid receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Sep;172:62-68.
15. Kruth KA, Fang M, Shelton DN, Abu-Halawa O, Mahling R, Yang H, Weissman JS, Loh ML, Müschen M, Tasian SK, Bassik MC, Kampmann M, Pufall MA. Suppression of B-cell development genes is key to glucocorticoid efficacy in treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Jun 1;129(22):3000-3008.
16. Dworzak MN, Gaipa G, Ratei R, Veltroni M, Schumich A, Maglia O, Karawajew L, Benetello A, Pötschger U, Husak Z, Gadner H, Biondi A, Ludwig WD, Basso G. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008 Nov;74(6):331-40.
17. Khalid S, Moiz B, Adil SN, Khurshid M. Retrospective review of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single center experience. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010 Oct-Dec;53(4):704-10.

ANEXO 2

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, este (Capítulo I / título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que solo se revisaran expedientes clínicos no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I, investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

Se encriptará la base de datos donde aparezcan datos de los pacientes a la cual solo se tendrá acceso con autorización de los elaboradores del protocolo y el mismo paciente, además de ello se protegerá la identidad de los mismos refiriéndose a ellos solo con las iniciales de sus nombres.