



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
OOAD MICHOACÁN  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN



“ASOCIACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA CON LA EXPRESIÓN DE  
FENOTIPOS ABERRANTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA  
AGUDA”

## **TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:  
GABRIELA VIRIDIANA HURTADO CORTÉS  
Matrícula: 97176190  
HUCG880328MMNRRB01

ASESOR DE TESIS:  
DR. EN C. SERGIO GUTIÉRREZ CASTELLANOS  
Centro de Investigación Biomédica de Michoacán

CO-ASESORA DE TESIS:  
DRA. EURÍDICE ULLOA SALAICES  
Oncóloga Pediátrica adscrita al HGR no. 1 Morelia.

Número de Registro ante el Comité de Ética e Investigación: R-2020-1602-030

MORELIA, MICHOACÁN. MÉXICO. JUNIO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80**

**Dr. Juan Gabriel Paredes Saralegui**

Coordinador de Planeación y Enlace Institucional

**Dr. Gerardo Muñoz Cortés**

Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud

**Dra. Wendy Lea Chacón Pizano**

Coordinador Auxiliar Médico de Educación en Salud

**Dra. Sara Elena Santillán Carrasco**

Director de la Unidad de Medicina Familiar No. 80

**Dra. Laura Miriam Pérez Flores**

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

**Dra. Berenice Argüello Florián**

Profesor Titular de la Residencia de Medicina Familiar



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**Dr. Javier Santacruz Varela**

Jefe de la Subdivisión de Medicina Familiar de la UNAM  
División de Estudios de Posgrado

**Dr. Isaías Hernández Torres**

Coordinador de la especialidad de Medicina Familiar  
División de estudios de posgrado

**Dr. Geovani López Ortiz**

Coordinador de Investigación  
División de Estudios de Posgrado

## **AGRADECIMIENTOS**

Al **Instituto Mexicano del Seguro Social** que por medio de la unidad de medicina familiar No. 80 me abrió las puertas para formar parte de esta gran institución, que me brido y me dio los medios necesarios para mi formación como Médico Familiar.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, máxima casa de estudios de la que ahora orgullosamente formo parte y fue la guía de nuestro camino por la excelencia en nuestra formación como especialistas.

Al **Dr. Sergio Gutiérrez Castellanos** mi asesor de tesis por compartirme un gran proyecto de investigación, por su paciencia y enseñanzas.

## **DEDICATORIA**

Dedicado a Dios por darme todo cuanto tengo y guiar siempre mi camino.

A mi esposo Josué por ser mi apoyo, por su amor, paciencia y sacrificios para poder lograr este objetivo juntos, a mis hijos Benjamín y Gabriel por ser el motor y el amor más grande que impulsa mis metas y esperanzas, por todo el esfuerzo de cada uno en estos 3 años de tanto aprendizaje.

A mis padres Gabriela y Fernando por su ejemplo, cuidados y amor incondicional que me han impulsado a seguir adelante y a superar todos los obstáculos.

A mis abuelos Esther y Fermín por todas sus enseñanzas, consejos y el cariño que han sido invaluable y fundamentales en mi vida personal y profesional.

A todas las personas que padecen o padecieron alguna enfermedad oncológica que luchan día a día para vivir y recuperarse, que todos nuestros esfuerzos en la ciencia ayuden en su lucha para que cada vez sean más los sobrevivientes y menos los enfermos.

## INDICE

	Página
I. RESUMEN.....	1
II. ABSTRACT.....	2
III. ABREVIATURAS.....	3
IV. GLOSARIO.....	4
V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS .....	6
VI. INTRODUCCIÓN.....	7
VII. MARCO TEÓRICO .....	8
• Definición de leucemia aguda.....	8
• Epidemiología .....	8
• Clasificación.....	8
• Inmunofenotipo... ..	10
• Alteraciones citogenéticas.....	12
• Presentación clínica.....	12
• Factores pronósticos y de supervivencia.....	13
• Clasificación de riesgo.....	15
• Generalidades de tratamiento.....	16
• Tratamiento pediátrico.....	17
• Tratamiento en adultos.....	19
• Vigilancia del paciente con LLA.....	20
VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	22

IX. JUSTIFICACIÓN.....	23
X. HIPÓTESIS.....	24
XI. OBJETIVOS.....	24
XII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
• Diseño del estudio.....	25
• Población de estudio .....	25
• Tamaño de la muestra .....	25
• Criterios de selección.....	25
• Descripción de las variables .....	25
• Cuadro de operacionalización de las variables .....	26
• Descripción operativa .....	27
• Análisis estadístico.....	29
• Consideraciones éticas .....	29
XIII. RESULTADOS. ....	31
XIV. DISCUSIÓN.....	41
XV. CONCLUSIONES.....	44
XVI. RECOMENDACIONES.....	45
XVII. BIBLIOGRAFÍA.....	46
XVIII. ANEXOS.....	49
• Anexo 1. Cronograma de actividades .....	49
• Anexo 2. Carta de no inconveniente .....	50



- Anexo 3. Recolección de datos de pacientes con leucemia *AL DIAGNOSTICO*.....51
- Anexo 4. Recolección de datos de pacientes con leucemia *EN SEGUIMIENTO*.....54
- Anexo 5. Hoja de registro ante CLEIS.....56

## I. RESUMEN

**Introducción:** El estudio del inmunofenotipo de las células blásticas, ha permitido establecer el origen de los diferentes subtipos de leucemia linfoblástica aguda ayudándonos a comprender su evolución clínica.

**Objetivo:** Evaluar la expresión de los patrones de inmunofenotipos aberrantes y la supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

**Material y métodos:** Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional, se incluyeron 19 pacientes en edad pediátrica y 13 adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron a los servicios de Medicina Interna y Pediatría del Hospital General Regional No. 1 de Morelia, de julio de 2018 a agosto de 2021. El perfil inmunofenotípico y la información de la supervivencia hasta la fase de consolidación, se obtuvieron del expediente clínico. Se emplearon frecuencias simples y porcentajes para variables categóricas y curvas de Kaplan-Meier para supervivencia. Se consideró un nivel de significancia de  $p < 0.05$ . Número de registro CLEIS: R-2020-1602-030.

**Resultados:** El inmunofenotipo más frecuente fue de linaje B, con 14 casos (73.7%) y 12 casos (93.2%) en pediátricos y adultos, respectivamente. Se encontraron aberraciones fenotípicas en 9 casos pediátricos (47.4%) y 11 adultos (84.6%). La expresión de CD66c y CD123, fueron las aberraciones fenotípicas más comunes. Ninguna aberración fenotípica se asoció con la supervivencia en pediátricos ni adultos ( $p=0.82$  y  $p=0.21$ ). Del seguimiento promedio de tres años se presentó fallecimiento en 31.6% de pediátricos y 69.2% de adultos. La supervivencia global en pediátricos fue de  $29.1 \pm 3.9$  meses y en adultos de  $14.2 \pm 4.6$  meses, mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.01$ ).

**Conclusiones:** La expresión de inmunofenotipos aberrantes no se asoció con la supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

**Palabras clave:** Leucemia aguda linfoblástica, fenotipos aberrantes, evolución clínica, inmunofenotipo.

## II. ABSTRACT

**Introduction:** The study of the blast cell immunophenotype has allowed us to establish the origin of the different subtypes of acute lymphoblastic leukemia, helping us to understand its clinical evolution.

**Objective:** To evaluate the expression of aberrant immunophenotype patterns and survival in patients with acute lymphoblastic leukemia.

**Material and methods:** Longitudinal, retrospective and observational study, including 19 pediatric patients and 13 adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia who were admitted to the Internal Medicine and Pediatrics services of the Hospital General Regional No. 1 de Morelia, in July 2018 to August 2021. The immunophenotypic and survival information until the consolidation phase, were obtained from clinical files. Simple frequencies and percentages are used for categorical variables and Kaplan-Meier curves for survival. A significance level of  $p < 0.05$  is missed. CLEIS registration number: R-2020-1602-030.

**Results:** The most frequent immunophenotype was lineage B, with 14 cases (73.7%) and 12 cases (93.2%) in pediatrics and adults, respectively. Phenotypic aberrations were found in 9 pediatric cases (47.4%) and 11 adults (84.6%). The expression of CD66c and CD123 were the most common phenotypic aberrations. No phenotypic aberration was associated with survival in children or adults ( $p=0.82$  and  $p=0.21$ ). From the average follow-up of three years, 31.6% of children and 69.2% of adults died. Overall survival in pediatrics was  $29.1 \pm 3.9$  months and in adults  $14.2 \pm 4.6$  months, showing statistically significant differences ( $p=0.01$ ).

**Conclusions:** The expression of aberrant immunophenotypes did not associate with survival in patients with acute lymphoblastic leukemia.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, aberrant phenotypes, clinical course, immunophenotype.

### III. ABREVIATURAS

- AIEOP.** Asociación Italiana Oncología Hematología Pediátrica
- CD.** Antígenos de grupo de diferenciación
- BFM.** Berlín-Frankfurt-Münster group
- CFM.** Citometría de Flujo Multiparamétrica
- cIg.** Inmunoglobulina Citoplasmática
- COG.** Children Oncology Group
- Cr Ph.** Cromosoma Filadelfia
- EMR.** Enfermedad Mínima Residual
- FAB.** Clasificación Franco-Británico-Americana
- IT.** Intratecal
- LCR.** Líquido Ceforraquídeo
- LLA.** Leucemia Linfoblástica Aguda
- LMA Ly<sup>+</sup>.** Leucemia Mieloblástica Aguda con Antígenos Linfoides asociados
- LLA My<sup>+</sup>.** Leucemia Linfoblástica Aguda con Antígenos Mieloides asociados
- MIC.** Morfológica, Inmunofenotípica y Citogenética
- OMS.** Organización Mundial de la Salud
- PCR.** Reacción en Cadena de la Polimerasa
- RC.** Remisión Completa
- SINAIS.** Sistema Nacional de Información en Salud
- SLE.** Supervivencia Libre de Enfermedad
- SNC.** Sistema Nervioso Central
- TMO.** Trasplante de Médula Ósea

#### IV. GLOSARIO

**ANEUPLOIDIA:** es el cambio en el número de cromosomas en un individuo, frecuentemente se observa en células cancerosas.

**CITOMETRÍA DE FLUJO:** es una tecnología biofísica basada en la utilización de luz láser, empleada en el recuento y clasificación de células según sus características morfológicas, presencia de biomarcadores y en la ingeniería de proteínas.

**CONSOLIDACIÓN (INTENSIFICACIÓN):** quimioterapia para erradicar las células leucémicas residuales y disminuir la resistencia a drogas y recaída.

**CROMOSOMA FILADELFIA (Cr Ph):** anomalía en el cromosoma 22 en la que este recibe una parte del cromosoma 9.

**ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL:** es el método utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa se considera positiva  $> 0.01\%$ .

**HIPERDIPLOIDIA:** célula con 1 o más cromosomas añadidos al número euploide.

**HIPODIPLOIDIA:** célula con 1 o más cromosomas perdidos, respecto al número euploide.

**INDUCCIÓN A LA REMISIÓN:** quimioterapia que se da al inicio del tratamiento para erradicar más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal.

**LEUCOPENIA:** es una reducción del recuento de leucocitos circulantes a  $< 4.000/\text{mcL}$  ( $< 4 \times 10^9/\text{L}$ ).

**LEUCOCITOSIS:** es un aumento del recuento de leucocitos circulantes a  $> 11.000/\text{mcL}$  ( $> 11 \times 10^9/\text{L}$ ).

**MANTENIMIENTO:** fase del tratamiento, después de la consolidación con el paciente en remisión completa, que dura de 2 a 2.5 años para disminuir riesgo de recaídas.

**MUERTE EN INDUCCIÓN:** fallecimiento antes de poder evaluar la respuesta, durante la quimioterapia de inducción a la remisión, implica haber recibido el ciclo completo de quimioterapia y alcanza hasta 2 semanas posteriores.

**RECAÍDA:** después de alcanzar RC, existe evidencia de recurrencia leucémica, definida como presencia de blastos >5% en médula ósea, o sin infiltración a este órgano, pero sí extramedular, en líquido cefalorraquídeo, gónadas u otra localización.

**REFRACTARIO:** falla para alcanzar la remisión completa después de 2 ciclos de quimioterapia de inducción.

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:** Es el período después de terminar un tratamiento primario durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas de la enfermedad.

## V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla I. Características Generales de la Población con LLA.....	32
Tabla II. Alteraciones de la biometría hemática al diagnóstico.....	33
Tabla III. Frecuencia de signos y síntomas al diagnóstico.....	34
Tabla IV. Distribución de marcadores aberrantes por grupo de edad.....	36
Figura 1. Flujograma de obtención de la muestra.....	31
Figura 2. Distribución de inmunofenotipos en paciente con LLA por grupo de edad.....	35
Figura 3. Supervivencia de los pacientes con LLA por grupo de edad.....	37
Figura 4. Supervivencia global del grupo pediátrico asociada al inmunofenotipo de la LLA.....	37
Figura 5. Supervivencia del grupo de adultos asociado al inmunofenotipo de la LLA.....	38
Figura 6. Supervivencia del grupo pediátrico asociado a las aberraciones inmunofenotípicas.....	39
Figura 7. Supervivencia del grupo de adultos asociado a la aberrancia fenotípica.....	39
Figura 8. Supervivencia del grupo pediátrico asociado a la enfermedad mínima residual...	40

## VI. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una transformación maligna de las células progenitoras hematopoyéticas en la médula sanguínea, la sangre y sitios extramedulares, caracterizada por la acumulación de progenitores hematopoyéticos alterados en esos sitios. La LLA es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. En Estados Unidos tiene una incidencia global de 1,7 casos/100.000 habitantes, mientras que, en países de ingresos medios como México, la incidencia es mayor: 7,98/100.000 habitantes.<sup>1</sup>

En adultos es una enfermedad agresiva que presenta un comportamiento diferente al descrito en los niños; en la actualidad en países desarrollados, cerca del 90% de los sujetos menores de 15 años logran remisión completa (RC) y el 70% se curan de la enfermedad. A pesar del progreso en el tratamiento de las enfermedades hematológicas malignas, los adultos con LLA tienen tasas de RC del 75% y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo que no supera el 30%.<sup>1,2</sup>

Actualmente la citometría de flujo multiparamétrica es el método diagnóstico de elección para la caracterización inmunofenotípica de los blastos leucémicos y permite detectar alteraciones en la expresión de antígenos capaces de diferenciar células hematopoyéticas normales de células neoplásicas, siendo esto de gran utilidad para el monitoreo de enfermedad mínima residual (EMR) y la existencia de aberrancia fenotípica.

La identificación de su linaje hematopoyético y la presencia de aberrancia fenotípica son de relevante importancia para el diagnóstico, y tratamiento de esta patología, evaluándose aún su valor pronóstico para la enfermedad.



## **VII. MARCO TEÓRICO.**

### **DEFINICIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

La LLA es una enfermedad neoplásica que resulta de la proliferación clonal de linfoblastos que infiltran la médula ósea reemplazando el tejido hematopoyético normal produciendo en diversos grados alteraciones hematológicas, y pudiendo comprometer uno o varios órganos y/o sistemas del organismo.<sup>1-2</sup>

Los blastos también forman parte de la secuencia normal de la maduración de los elementos mieloide y linfoides, pero en condiciones normales constituyen menos del 5% de las células nucleadas de la médula ósea y no se observan en sangre periférica.<sup>2</sup>

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La LLA representa entre 0.5 y 3% de todas las neoplasias malignas en el mundo y el 72% de las leucemias infantiles.<sup>1,3</sup>

Su incidencia en México es de 4-5 casos por cada 100,000 habitantes entre los 2 a 4 años de edad, disminuyendo durante la infancia tardía, adolescencia y adulto joven, haciendo un pequeño pico después de los 50 años: 1/100,000 habitantes. Es de predominio en el sexo masculino y raza blanca.<sup>3</sup>

En México reporta el SINAIIS que las leucemias agudas son la causa del 5.6% del total de las muertes. Representa la segunda causa de muerte en niños y adolescentes y se ubica en el lugar 18 en pacientes en edad productiva (15-64 años).<sup>4</sup>

### **CLASIFICACIÓN**

La LLA se clasifica en base a sus características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas (MIC).<sup>2</sup>

En el estudio de la LLA la morfología y las tinciones citoquímicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad. La clasificación Franco-Británico-Americana (FAB) describe estos 3 grupos basados en criterios morfológicos: L1, L2 y L3.<sup>3</sup>

Se diagnostica LLA por clasificación FAB si en médula ósea hay presencia de > 20% de blastos de morfología linfoide.<sup>4</sup>

El compromiso medular de la leucemia aguda, tal como se observa en el microscopio óptico, se define como:<sup>2</sup>

- M1: menos de 5 % de blastocitos.
- M2: de 5 a 25 % de blastocitos.
- M3: más de 25 % de blastocitos.

En la tabla 1 se enumeran los principales subtipos de leucemias agudas mixtas y linfoblásticas de acuerdo con la clasificación actualizada (2016) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>5</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación de la OMS. Revisión 2016 de leucemias agudas.

<b>Leucemias agudas de linaje ambiguo.</b>
Leucemia aguada indiferenciada
Leucemia aguda fenotipo mixto (LAFM) con t (9; 22) (q34.1; q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
LAFM con t (v; 11q23.3); Rearreglo <i>KMT2A</i>
LAFM, B / mieloide, sin otras especificaciones
LAFM, T / mieloide, sin otras especificaciones
<b>Leucemia linfoblástica B / linfoma</b>
Leucemia / linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera
Leucemia linfoblástica B / linfoma con anomalías genéticas recurrentes
Leucemia / linfoma linfoblástico B con t (9; 22) (q34.1; q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
Leucemia linfoblástica B / linfoma con t (v; 11q23.3); <i>KMT2A</i> reorganizado
Leucemia linfoblástica B / linfoma con t (12; 21) (p13.2; q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
Leucemia linfoblástica B / linfoma con hiperdiploidía
Leucemia linfoblástica B / linfoma con hipodiploidía
Leucemia / linfoma linfoblástico B con t (5; 14) (q31.1; q32.3) <i>IL3-IGH</i>
Leucemia linfoblástica B / linfoma con t (1; 19) (q23; p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
<i>Entidad provisional: leucemia linfoblástica B / linfoma, tipo BCR-ABL1</i>

<i>Entidad provisional: leucemia linfoblástica B / linfoma con iAMP21</i>
<b>Leucemia linfoblástica T / linfoma</b>
<i>Entidad provisional: leucemia / linfoma linfoblástico precursora temprana de células T</i>
<i>Entidad provisional: leucemia / linfoma linfoblástico de células natural Killer (NK)</i>

\* OMS: Organización Mundial de la Salud.

El análisis inmunofenotípico de las leucemias es la herramienta elemental en el diagnóstico para determinar su clasificación y subtipo. De acuerdo con su linaje hematopoyético la clasificación de la OMS establece que aproximadamente el 70% de los pacientes son de linaje B, 25% de precursores T y 5% son células B maduras (Burkitt).<sup>3</sup>

### **INMUNOFENOTIPO**

El fenotipo celular se define como aquellos marcadores de superficie e intracelulares, que señalan estirpes o linajes específicos, las células precursoras de diferentes linajes o células blásticas en la leucemia aguda expresan diferentes subconjuntos de moléculas de superficie, muchas de las cuales ahora se definen como antígenos de grupo de diferenciación (CD).<sup>6</sup>

La citometría de flujo multiparamétrica (CFM) es el método diagnóstico de elección para la clasificación inmunofenotípica de las células inmaduras leucémicas detectando así las alteraciones en la expresión de antígenos capaces de diferenciar células hematopoyéticas normales de células neoplásicas.<sup>6</sup> En general, los inmunofenotipos aberrantes pueden ser:

- 1) Infidelidad de linaje o coexpresión de antígenos asociados a otro linaje.
- 2) Ausencia de expresión de antígenos específicos de linaje.
- 3) Alteración de la expresión de antígeno, ya sea por sobreexpresión, menor expresión o expresión parcial de cierto antígeno por célula.
- 4) Asincronismo madurativo en el cual antígenos de estadios inmaduros son coexpresados con antígenos presentes en estadios más maduros.
- 5) Fenotipo ectópico o presencia de células con fenotipo no presente en ese tipo de muestra en condiciones normales.
- 6) Características anormales de tamaño y complejidad interna de la población celular.

En los últimos años se ha visto que algunos patrones inmunofenotípicos aberrantes podrían reflejar alteraciones citogenéticas de las células neoplásicas. Siendo de vital importancia la identificación de estos inmunofenotipos presentes en la célula leucémica ya que no solo permite el monitoreo de la

respuesta al tratamiento quimioterápico y detección de enfermedad mínima residual (EMR) sino también puede utilizarse en algunos casos para la identificación de alteraciones citogenéticas concretas y sugerir los estudios moleculares que confirmen la presencia de dichas alteraciones.<sup>6,7</sup>

De acuerdo con el estudio inmunofenotípico las leucemias linfoblásticas se dividen en 2 estirpes T y B que a su vez se subclasifican en precursor o maduro. Dentro de la línea B tenemos la LLA B no especificada con la expresión de CD10, CD19, CD79a, CD22 citoplasmático, CD24, PAX5, TdT, CD 20 y CD34 variables, el primer subgrupo es la **LLA de precursores tempranos B (LLA pro-B/B-1)**, caracterizado por CD10-, expresión de CD19, CD79a, CD22 citoplasmático y TdT. El segundo grupo es **LLA B común (B-2)**, donde se adiciona la expresión de CD10 y cIgM-. El tercer grupo es la **LLA de precursores B (LLA Pre-B / B-3)**, definida por la expresión de cadenas pesadas  $\mu$  citoplasmática, slg-, cIgM+, CD10 $\pm$ .<sup>4</sup> El cuarto grupo es la **B madura (B-4)** también llamada leucemia de Burkitt, las células expresan inmunoglobulina de superficie de cadenas pesadas  $\mu$ , además de cadenas ligeras  $\kappa$  o  $\lambda$ , slg+.<sup>4,8</sup> La LLA T, se subclasifica en: **LLA pro-T (T-1):** cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2-, CD4-, CD8-, CD34 $\pm$ . **LLA pre-T (T-2):** cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4-, CD8-, CD34 $\pm$ . **LLA T cortical (T-3):** cCD1a+, cCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+, CD8+, CD34-. **LLA T medular (maduro, T-4):** CD1a-, cCD3+, sCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+ ó CD8+, CD34- y **LLA de progenitores T Tempranos:** Sin expresión de CD1a ni CD8, expresión débil de CD5 con menos del 75% de blastos positivos y la expresión de uno o más de los siguientes marcadores mieloides o de células progenitoras en al menos 25% de los linfoblastos: CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b y/o CD65.<sup>4</sup>

Los pacientes que presentan fenotipo de células T, han demostrado tener asociación con características clínicas de mal pronóstico.<sup>8</sup>

La presencia de inmunoglobulina citoplasmática (cIg) ha sido un marcador útil para determinar el nivel de diferenciación de la leucemia.<sup>9</sup>

La leucemia puede expresar simultáneamente antígenos específicos mieloides y linfoides, a las cuales se les denomina leucemias agudas de línea mixta, híbridas, quiméricas o bifenotípicas. Se han descrito dos categorías: LLA con antígenos mieloides asociados (LLA

My<sup>+</sup>) y LMA con antígenos linfoides asociados (LMA Ly<sup>+</sup>).<sup>8</sup> A esta expresión aberrante, se adiciona la sobreexpresión y la expresión asincrónica de antígenos con referencia a la expresión normal de células de médula ósea.<sup>9</sup> Por otro lado, se ha encontrado que la co-expresión de antígenos mieloides en células linfoides es útil para predecir la supervivencia de pacientes adultos tratados. No obstante, en varias determinaciones se les confieren diversos valores de pronóstico donde algunos son de mal pronóstico y en otros no encuentran diferencias significativas respecto a las células en que se encuentran ausentes.<sup>10</sup>

## **ALTERACIONES CITOGENÉTICAS**

Las alteraciones moleculares en las leucemias agudas se han asociado como candidatos primarios en el proceso leucemogénico. Aunque se ha encontrado que los patrones de presentación clínica y pruebas simples de laboratorio afecta en el pronóstico en la leucemia, se cree que los cambios citogenéticos son las variables más importantes para alcanzar una remisión completa y supervivencia a largo plazo del paciente.<sup>11,12</sup>

**Índice de ADN:** es el estudio de la ploidía por citometría de flujo. Se clasifica al paciente en los siguientes grupos con implicancia pronóstica:<sup>13</sup>

- <0,8: menos de 44 cromosomas (hipodiploidía).
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas.
- 1-1,09: entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía).
- 1,10-1,44: entre 51-67 cromosomas (alta hiperdiploidía).
- >1,44: casi tetraploidía (68-94 cromosomas).

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La LLA es una enfermedad aguda que se puede presentar de la siguiente manera en adultos y niños dependiendo del grado de insuficiencia de la médula ósea: fiebre o sudoración nocturna, dolor óseo, síndrome anémico (palidez, taquicardia, astenia, fatiga, disnea), trombocitopenia (petequias, hemorragia), neutropenia (infecciones), ganglios linfáticos inflamados especialmente en cuello, axilas, ingle dolorosos por lo general, hepato-esplenomegalia, pancitopenia, bicitopenia o leucocitosis y blastos en la médula ósea o sangre periférica.<sup>12,13</sup>

## FACTORES PRONÓSTICOS Y SUPERVIVENCIA

Los factores pronósticos se agrupan en indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico y respuesta inicial al tratamiento y de esta forma se establecen los grupos de riesgo.<sup>12</sup>

- **Edad:** el pronóstico en mayores de 30 años es malo respecto a los menores de 30 años, es posible que estos hallazgos se relacionen, en parte, con una mayor incidencia del Ph1 en pacientes de más edad.<sup>12</sup> Específicamente en los niños menores de un año y los niños mayores de 10 años se consideran pacientes de alto riesgo. Los niños de 1 a 9 años tienen un resultado más favorable.<sup>13</sup>
- **Recuento de leucocitos:** se ha definido como de mal pronóstico los recuentos > 30.000/mm<sup>3</sup> para la línea B y > 100.000/mm<sup>3</sup> para la línea T.<sup>13</sup>
- **Compromiso del Sistema nervioso central (SNC):** tanto en niños como en adultos existe la posibilidad de complicaciones del sistema nervioso central en el curso de la enfermedad siendo esto de mal pronóstico. Los pacientes sometidos a una punción lumbar diagnóstica atraumática se asignan a una de tres categorías según el número de GB/ $\mu$ l y la presencia o ausencia de blastocitos en la citocentrífuga de la siguiente manera:
  - **SNC 1:** líquido cefalorraquídeo (LCR) sin blastocitos en la citocentrífuga independientemente del recuento de glóbulos blancos (GB).
  - **SNC 2:** LCR con menos de 5 GB/ $\mu$ l y blastocitos en la citocentrífuga.
  - **SNC 3 (enfermedad del SNC):** LCR con 5 o más GB/ $\mu$ l y blastocitos en la citocentrífuga. Si se encuentra presente en el momento del diagnóstico hay mayor riesgo de fracaso al tratamiento.<sup>12,13</sup>
- **Enfermedad extramedular:** Si las células leucémicas se encuentran en testículos, ovarios, aparato gastrointestinal, etc. la probabilidad de cura es más baja.<sup>12</sup>
- **Anomalías cromosómicas:** Los pacientes con LLA positivos al Ph1 t(9;22) tienen un pronóstico precario y representan más de 30 % de los casos adultos. Las leucemias con reordenamientos de *BCR-ABL* que no muestran el clásico Ph1 presentan un pronóstico precario similar al de la LLA positiva para Ph1.

Otras dos anomalías cromosómicas con pronóstico precario son t(4;11), que se caracteriza por reordenamientos del gen *MLL* y t(9;22). Además de t(4;11) y t(9;22), se ha informado que los pacientes con delección del cromosoma 7 o trisomía 8 tienen menos probabilidades de supervivencia a 5 años cuando se les compara con pacientes que presentan cariotipo normal.<sup>12</sup>

El pronóstico es mejor si las células leucémicas tienen un mayor número de cromosomas (*hiperdiploides*), especialmente si hay un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional. Los niños con una translocación entre los cromosomas 12 y 21 también tienen mayores probabilidades de curarse. Los niños con una translocación entre los cromosomas 9 y 22, o entre el 1 y el 19, tienen una tasa de cura más baja. Los niños con una translocación que afecte a los cromosomas 4 y 11 o todas las translocaciones q23 también tienen una tasa de cura menor.<sup>13</sup>

- **Inmunofenotipo de las células leucémicas:** Los pacientes con leucemia aguda de células Pre-B o Pre-B tempranas reaccionan mejor que los que tienen leucemia de células T o de células B maduras.<sup>13</sup>
- **Respuesta a la inducción:** un rápido descenso de blastos en sangre periférica (día +7) con la prefase de corticoides y/o médula ósea (día +14), así como alcanzar remisión completa al final de inducción definen riesgo en algunos protocolos, principalmente en los basados en esquemas pediátricos. Los pacientes con una reducción del conteo de blastos de menos de 1000/mm<sup>3</sup> después de una prefase de inducción de 7 días con prednisona y una dosis de metotrexato intratecal (buena respuesta a la prednisona) tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo conteo blastos periférico permanece por encima de 1000/mm<sup>3</sup>.<sup>13</sup>  
Si bien en adultos no está completamente definida la importancia de la evaluación intermedia (día +8 y/o día +15), es recomendable su utilización en pacientes del grupo adolescentes y adultos jóvenes.<sup>12</sup>
- **Enfermedad mínima residual:** En los protocolos de tratamiento pediátrico de acuerdo al grupo BFM (*Berlin-Frankfurt-Münster*, por sus siglas en inglés) se contempla la evaluación de EMR al día +15 de inducción y su resultado modifica

conducta. Posteriormente en día +33 de la inducción (en evaluación) y a la semana 12. En adultos mayores a 39 años, no está establecido modificar conducta terapéutica con la evaluación de EMR al día +15 de la inducción. La mayoría de los grupos coinciden en realizar la evaluación en la semana 4-6 de inducción y en la semana 11-16; la evaluación posterior queda sujeta a definición del protocolo terapéutico. EMR negativa se define como enfermedad no detectable por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o citometría de flujo multiparamétrica con sensibilidad 0,01%.<sup>12,13</sup>

## **CLASIFICACIÓN DE RIESGO**

### ***Riesgo habitual (estándar)<sup>4</sup>:***

- ✓ Edad menos de 35 años.
- ✓ Cuenta inicial de leucocitos < 30,000/mm<sup>3</sup> para LLA B y < 100,000/mm<sup>3</sup> para LLA T.
- ✓ Genética normal o hiperdiploidía >50 Cromosomas, t (12:21)
- ✓ Morfología L1 y L2.
- ✓ Remisión completa a las 4 semanas del tratamiento.
- ✓ Infiltración a SNC ausente.

### ***Riesgo alto<sup>4</sup>:***

- ✓ Edad mayor de 35 años.
- ✓ Cuenta inicial de leucocitos >30,000/mm<sup>3</sup> para LLA B y >100,000/mm<sup>3</sup> para LLA T.
- ✓ Genética t(9;22), t(8,14), t(4;11), hipodiploidía.
- ✓ Morfología L3 (Burkitt)
- ✓ Sin remisión completa a las 4 semanas del tratamiento.
- ✓ Infiltración a SNC presente.



### ***Criterios de riesgo bajo:***

- ✓ Edad de 1 a 9.9 años, LLA-B con un índice de DNA  $\geq 1,16$ , fusión *ETV6-RUNX1* y recuento de GB  $< 50 \times 10^9/l$  en el momento de la presentación inicial.<sup>12</sup>
- ✓ Los pacientes no deben tener ninguna infiltración a otro órgano ni características genéticas adversas: fusión *BCR-ABL1*, fusión *TCF3-PBX1*, reordenamiento de *KMT2A*, hipodiploidía, *iAMP21* o fusión de *MEF2D*. Así como tampoco deben presentar respuesta temprana precaria ( $\geq 1$  % de linfoblastos en el día 15 de inducción a la remisión o  $\geq 0,01$  % de linfoblastos en la fecha de remisión [final de la inducción a la remisión] por métodos inmunológicos o moleculares).<sup>12</sup>

## **GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO**

Se recomienda que el tratamiento de los pacientes con LLA se lleven a cabo en centros hospitalarios especializados que cuenten con médicos y personal de enfermería capacitado, acceso a unidades de cuidados intensivos, y apoyo de banco de sangre.<sup>4,15</sup>

La mejoría en los regímenes de tratamiento ha modificado el pronóstico de los pacientes. A pesar de los avances en el tratamiento de LLA en los niños, en donde se obtiene porcentajes del 90% de remisión y supervivencia global, la terapia actual en adultos no logra mejorar los porcentajes de supervivencia global.<sup>3</sup>

El manejo de la LLA comprende un tratamiento sistémico para control de la enfermedad hematológica y extrahematológica. Los protocolos de los grupos pediátricos en forma general incluyen las siguientes etapas:<sup>12</sup>

- **Inducción a la remisión (4-6 semanas).**

Profilaxis al SNC: con quimioterapia intratecal, quimioterapia sistémica dirigida y la radiación craneal esta última reservada solo para los casos en donde se tiene mayor riesgo de recaída de éste como en los casos con leucemia en el SNC documentada al momento del diagnóstico o fenotipo de células T con recuento de glóbulos blancos alto en el momento de la presentación.

- **Consolidación/intensificación.**
- **Continuación o mantenimiento.**

En algunos casos específicos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras terapias.

En adultos las fases del tratamiento son:<sup>12</sup>

- **Inducción a la remisión.**  
Profilaxis del SNC.
- **Posremisión también llamada continuación de la remisión o mantenimiento.**

El lapso de tratamiento para la LLA en adultos varía entre 1.5 y 3 años en el esfuerzo de erradicar la población de células leucémicas.<sup>12</sup>

En base a la elección de tratamiento para adolescentes y adultos jóvenes se encontró que en una cohorte con 81 pacientes pertenecientes a estos grupos de edad recibieron un protocolo pediátrico alcanzando una remisión completa después de la inducción del 98%. Se presentó mayor toxicidad en el grupo de mayores de 16 años ( $p = <0,001$ ).<sup>14</sup>

## **TRATAMIENTO PEDIÁTRICO**

Los grupos internacionales colaborativos de investigación que apoyan el estudio de la LLA en niños son: el grupo alemán BFM, los norteamericanos *Children Oncology Group* (COG) o el de *St Jude* y el italiano *Associazione Italiana Oncología Ematología Pediátrica* (AIEOP), entre otros.<sup>12,13</sup>

*Quimioterapia de inducción de la remisión:* El objetivo de la primera fase del tratamiento es lograr la RC. Esta fase suele durar cuatro semanas. En general, cerca de 98 % de los pacientes con diagnóstico reciente de LLA de células B precursoras alcanzan la RC hacia el final de esta fase; los pacientes, lactantes o no, con LLA de células T o con recuentos leucocitarios altos en el momento de la presentación tienen tasas más bajas.<sup>12</sup> En pacientes considerados de alto riesgo, un régimen de inducción más intenso (con 4 ó 5 agentes) da un mejor resultado de supervivencia libre de eventos; y los pacientes de "alto riesgo" generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina.<sup>13</sup>

En los pacientes portadores de BCR/ABL se deben incluir medicamentos inhibidores de la cinasa de tirosina como son el: imatinib, desatinib, nilotinib, etc.<sup>12</sup>

Suele incluir los siguientes fármacos, con antraciclina o sin esta (ya sea doxorubicina o daunorrubicina):<sup>12</sup>

- Vincristina.
- Corticoesteroides (prednisona o dexametasona).
- L-asparaginasa.

*Terapia de consolidación o intensificación:* Es un tratamiento intensivo que se inicia inmediatamente después de la inducción el esquema más usado es el del BFM. La opción de tratamiento estándar es la siguiente:<sup>12,13</sup>

- Quimioterapia todos los protocolos administraran terapia dirigida al SNC: intratecal (IT) con metotrexato más citarabina e hidrocortisona. En pacientes con bajo riesgo se podrá administrar solo metotrexato.<sup>14</sup>
- Consolidación inicial: Esta fase incluye ciclofosfamida, dosis bajas de citarabina y mercaptopurina.
- Fase intermedia de mantenimiento, que incluye dosis múltiples altas de metotrexato (habitualmente 5 g/m<sup>2</sup>) con rescate de leucovorina o aumento gradual de dosis intensificadas de metotrexato (dosis inicial de 100 mg/m<sup>2</sup>) sin rescate de leucovorina.
- Reinducción (o intensificación diferida), que suele incluir fármacos y planes similares a los utilizados durante las fases de inducción de consolidación inicial.
- Mantenimiento, que suele consistir en mercaptopurina diaria, dosis semanales bajas de metotrexato y, a veces, la administración de vincristina o un corticoesteroide, así como terapia IT continuada.

Para los pacientes de alto riesgo, con una respuesta lenta a la terapia temprana (M3 medular al 7mo día de la terapia de inducción), la terapia BFM aumentada parece mejorar los resultados. El régimen de BFM aumentado, utiliza dos cursos de intensificación tardía mientras también intensifica la terapia con cursos repetidos de metotrexato intravenoso (sin rescate de leucovorin) administrado con vincristina y asparaginasa.<sup>13</sup>

*Fase de Mantenimiento o continuación:* Se han buscado diversos esquemas a lo largo del tiempo, pero lo que ha dado mayores resultados son mercaptopurina diaria oral por las noches y metotrexato semanal de forma oral. Se puede administrar quimioterapia intratecal. Es necesario vigilar datos de toxicidad inducida por los medicamentos.<sup>13,14</sup>

## **TRATAMIENTO EN ADULTOS**

Actualmente los esquemas que han demostrado mayores tasas de remisión completa son hyperCVAD UKALL XII/ECOG E2993, Larson (CALGB), BFM, entre otros.<sup>4</sup>

*Terapia de inducción a la remisión:* De forma general incluye lo siguiente<sup>12</sup>

- Quimioterapia combinada: prednisona, vincristina y una antraciclina.
- Mesilato de imatinib (para pacientes con LLA positiva al cromosoma Filadelfia [Ph1]).
- Mesilato de imatinib junto con quimioterapia combinada (para pacientes con LLA positiva al Ph1).
- Cuidados médicos de apoyo.

*Terapia profiláctica del SNC* que incluye:

- Radioterapia craneal más metotrexato IT.
- Metotrexato sistémico de dosis elevada y metotrexato IT sin radioterapia craneal.
- Quimioterapia IT sola.

*Terapia de posremisión o mantenimiento* que incluye lo siguiente:

- Quimioterapia: vincristina + prednisona.
- Mercaptopurina diaria + metotrexato una vez a la semana vía oral.
- Tratamiento en curso con un inhibidor de la tirosina cinasa *BCR-ABL* como el imatinib, el nilotinib o el dasatinib.
- Trasplante de médula ósea (TMO) autólogo o alogénico.
- Se puede otorgar una nueva profilaxis al SNC para pacientes de alto riesgo.

Los pacientes que exhiben una reducción rápida de las células leucémicas hasta menos del 5 % en la médula ósea al cabo de 7 o 14 días del inicio de la quimioterapia multifarmacológica presentan un pronóstico más favorable que los pacientes con una eliminación más lenta de las células leucémicas de la médula ósea. En general, las evaluaciones de la ERM al final de la terapia de inducción han reemplazado las evaluaciones morfológicas de los días 7 y 14 como indicadores pronósticos de la *respuesta al tratamiento*.<sup>15,16</sup>

## **VIGILANCIA DEL PACIENTE CON LLA**

Una vez inducida la remisión y completada la terapia posterior a ella, es necesario seguir con una cuidadosa evaluación periódica del estado de salud del paciente vigilar en los menores las secuelas del tratamiento como retraso del crecimiento, psicológicas, etc. Se deberá hacer recuentos de las células sanguíneas y si es necesario, trasplantes de médula ósea. Se deberá realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con oncohematología, oncología o hematología pediátrica con la siguiente periodicidad: cada 2 meses durante el primer año, cada 3 a 4 meses durante el segundo año, cada 6 meses durante el tercer año, cada año desde el cuarto año en adelante. Realizar hemograma y extendido de sangre periférica en cada consulta de seguimiento solamente durante el primer año, posteriormente solo se deben realizar estudios paraclínicos adicionales si la condición clínica lo amerita.<sup>14</sup>

Se requiere de la vigilancia de los pacientes durante 60 meses (5 años) para determinar su curación; por lo que el mantener estable la remisión hematológica con el tratamiento adecuado, podría ser el factor para que los pacientes logren su curación.<sup>3</sup>

- *Supervivencia libre de enfermedad*: Es el período después de terminar un tratamiento primario durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas de la enfermedad. También se llama supervivencia sin recaída.<sup>12</sup>
- *Remisión hematológica*: se compone de 2 conceptos 1. Remisión completa: clínicamente asintomático y asignológico. Médula ósea con presencia de celularidad normal, relación mieloides eritroides 2:1 y menor de 5% de blastos. Biometría hemática con Hb >10g/dl,

>1000 neutrófilos totales, y >100 000 plaquetas. 2. Remisión parcial: clínicamente asintomático, con médula ósea entre el 5-10% de blastos.

- *Recaída*: Una vez alcanzada la remisión completa posteriormente existe evidencia de recurrencia de la leucemia y la definiremos como cualquier cambio en la médula ósea con blastos >5% o la aparición de lesiones infiltrativas.<sup>3</sup>

## **VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más frecuente en la niñez, representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años, con una incidencia anual de 30 a 40 casos por millón. En pediatría, la edad más frecuente de presentación es dentro del grupo de edad de 3 a 5 años.

Aproximadamente 2,400 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con LLA cada año en los Estados Unidos, existiendo un aumento gradual de su incidencia en los últimos 25 años.

En América Latina la incidencia de la LLA es mayor a la reportada en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón por año, por lo que existen argumentos que hacen sospechar que los pacientes con LLA en esta región, podrían tener algunas variaciones biológicas con respecto a otros lugares del mundo.

En 2009, 17.9 % de la morbilidad hospitalaria por tumores malignos en México correspondió a neoplasias hematológicas, principalmente a leucemias agudas.

La estadística actual en México es escasa por lo que es necesario mayor investigación al respecto, de igual forma los estudios de los diferentes inmunofenotipos de LLA en específico de la identificación de diversos fenotipos aberrantes de la enfermedad en la población mexicana y su asociación en la presentación clínica, así como en la respuesta al tratamiento son escasos y necesarios para entender el comportamiento de la enfermedad y establecer tratamientos dirigidos más efectivos que nos ayuden a reducir los altos índices de mortalidad y recaídas en nuestra población.

### **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:**

¿Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con inmunofenotipos aberrantes presentarán menores tasas de supervivencia?

¿Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje T presentaran menores tasas de supervivencia?

## **IX. JUSTIFICACIÓN**

La LLA es un padecimiento oncohematológico que representa un problema de salud pública en México. En el Servicio de Medicina Interna y Servicio de Pediatría del HGR No.1 de Morelia, Mich., se diagnostican y tratan alrededor de 20 a 30 casos nuevos de LLA cada año, entre niños y adultos en edad productiva, con supervivencia variable en los adultos dependiendo del subtipo de leucemia, siendo en términos generales la supervivencia media de 2 años y en los niños, aunque se trata de un padecimiento potencialmente curable, depende de un diagnóstico puntual y certero, siendo fundamental en el diagnóstico la identificación del inmunofenotipo para la clasificación de la gravedad de la LLA e indicar en base a esto el tratamiento ideal. Actualmente, el estudio inmunofenotípico se realiza por medio de los servicios integrales del laboratorio; sin embargo, a pesar de que se informan algunas aberraciones fenotípicas, falta analizar más puntualmente aberraciones menos frecuentes que pudieran explicar las bajas posibilidades de alcanzar la remisión de la enfermedad y la supervivencia libre de evento. La detección de las principales aberraciones fenotípicas que incluyen infidelidad de linaje, asincronía de expresión y sobreexpresión o subexpresión de marcadores en los pacientes con LLA, serán importantes para entender la evolución de los pacientes, su respuesta al tratamiento y la supervivencia global. Esperamos que, al término del presente estudio, se establezcan los patrones de inmunofenotipo aberrante más frecuentes en nuestra población y que expliquen la falla en la respuesta y que oriente a los médicos a integrarlos en su guía de práctica clínica para seleccionar mejores esquemas de tratamiento. Y de esta manera que los pacientes tengan más oportunidades de aumentar su supervivencia, pero ahora, libre de enfermedad y, por consiguiente, mejoren su calidad de vida.



## **X. HIPOTESIS**

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que expresan aberraciones inmunofenotípicas y los casos de linaje T presentan menor supervivencia.

## **XI. OBJETIVOS**

### **General**

“Evaluar la expresión de los patrones de inmunofenotipos aberrantes y la supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda”.

### **Específicos**

- a) Determinar las características semiológicas y celulares al diagnóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.
- b) Analizar el perfil inmunológico por citometría de flujo en las células de pacientes con leucemia linfoblástica aguda para clasificar el linaje celular, subtipo de leucemia y determinar los inmunofenotipos aberrantes.
- c) Asociar el subtipo de leucemia y los fenotipos aberrantes con la supervivencia y la presencia de enfermedad mínima residual.

## XII. MATERIAL Y MÉTODOS

- a) **Diseño del estudio:** Longitudinal, retrospectivo y observacional.
- b) **Población de estudio:** Pacientes niños y adultos con diagnóstico de leucemia aguda que ingresaron a los Servicios de Medicina Interna y Pediatría del Hospital General Regional No. 1 de Morelia, referidos de todo el estado de Michoacán, a partir del mes de julio del 2018 hasta agosto del 2021.
- c) **Tamaño de la muestra:** El tamaño de la muestra fue no probabilístico a conveniencia seleccionándose a todos los pacientes registrados en el HGR No.1 con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de tiempo establecido.
- d) **Criterios de selección**
- **Criterios de inclusión:**
    - Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda sin tratamiento previo.
  - **Criterios de no inclusión:**
    - Muestras con viabilidad celular menor al 90%.
    - Pacientes sin estudio inmunofenotípico.
  - **Criterios de Exclusión:**
    - Pacientes a los que se les suspenda el esquema de tratamiento por tiempo prolongado.
    - Pacientes que no continúen con seguimiento clínico.
- e) **Descripción de las variables**
- Variables independientes:**
- Inmunofenotipo de la leucemia
  - Fenotipos aberrantes
- Variables dependientes:**
- Supervivencia
  - Enfermedad mínima residual

**f) Cuadro de operacionalización de las variables:**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medición</b>
Imunofenotipo	Clasificación de las células leucémicas de acuerdo con las proteínas presentes en o sobre las células. Proceso en el que se usan anticuerpos para identificar células según el tipo de antígenos o marcadores en su superficie en una muestra de sangre periférica o medula ósea.	Se categoriza a los pacientes como linaje tipo B cuando en el resultado inmunohistoquímico de la citometría de flujo se muestren: TdT, CD10, CD19 CD20, cCD22, CD24 CD34 variable, CD79a, IgMc, Igs (kappa o lambda). -Tipo T: Tdt, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD34.	Cualitativo	1. T1 2. T2 3. T3 4. T4 5. B1 6. B2 7. B3 8. B4
Fenotipos aberrantes	Son: 1) Infidelidad de linaje o coexpresión de antígenos asociados a otro linaje. 2) Ausencia de expresión de antígenos específicos de linaje. 3) Alteración de la expresión de antígeno, ya sea por sobreexpresión, menor expresión o expresión parcial de cierto antígeno por célula. 4) Asincronismo madurativo en el cual antígenos de estadios inmaduros son coexpresados con antígenos presentes en estadios más maduros. 5) Fenotipo ectópico o presencia de células con fenotipo no presente en ese tipo de muestra en condiciones normales. 6) Características anormales de tamaño y complejidad interna de la población celular.	Resultado del análisis de la expresión antigénica de las células leucémicas.	Cualitativo	Con y sin presencia de fenotipos aberrantes
Tasa de Supervivencia	Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que siguen vivas durante determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad como el cáncer. A menudo, la tasa de supervivencia se expresa como una tasa de supervivencia a 5 años, es	De acuerdo con el seguimiento clínico	Cualitativo	-Supervivencia -Muerte

	decir, el porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que están vivas cinco años después del diagnóstico o el comienzo del tratamiento. También se llama tasa de supervivencia, tasa de supervivencia y tasa de supervivencia general.			
Enfermedad mínima residual	Disminución o desaparición de los blastos en la médula ósea.	En el caso de la remisión parcial, algunos signos y síntomas de cáncer han desaparecido, pero no todos ellos. En el caso de la remisión completa, todos los signos y síntomas de cáncer han desaparecido, pero el cáncer todavía puede estar en el cuerpo.	Cuantitativo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedad mínima residual negativa &lt; 0.01%</li> <li>2. Enfermedad mínima residual positiva &gt; 0.01%</li> </ol>

### g) Descripción Operativa

Previa autorización por parte del comité de ética en investigación se llevó a cabo el presente proyecto de investigación mediante el análisis de los expedientes clínicos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que ingresaron a los Servicios de Medicina Interna y Pediatría del HGR No. 1, durante el período de julio 2018 a agosto 2021, en los cuales los médicos hematólogos u oncólogos encargados registraron la información del historial médico del paciente.

Del expediente clínico y del sistema Pasteur del laboratorio clínico (que contiene el historial de resultados de estudios de laboratorio de cada paciente) se obtuvo el perfil inmunofenotípico de la enfermedad, esquema de tratamiento con sus respectivas fases, evaluación de la respuesta al tratamiento en base a la evolución clínica y resultados de estudios paraclínicos utilizados, estableciendo si hubo remisión parcial o total, presencia de enfermedad mínima residual y recaídas. La información recabada de cada paciente se registró en los anexos 3 y 4, para su análisis, correlaciones y discusión.

**1) Clasificación de pacientes.** La leucemia linfoblástica aguda se clasifica en 3 variedades morfológicas de L1 a L3 e inmunofenotípicamente en: a) LLA pro-B/ B1, b) LLA

B común/ B2, c) LLA Pre-B/ B3, d) B madura/ B4, e) LLA Pro-T/ T1, f) LLA pre-T/ T2, g) LLA T cortical/ T3, h) LLA T madura/ T4.

**2) Diagnóstico de la Leucemia Aguda** La leucemia aguda es una enfermedad maligna y clonal que se caracteriza por un desplazamiento de la hematopoyesis normal por blastos en médula ósea. La clasificación de la leucemia aguda es integral por lo que se necesita realizar:

- a) antecedentes clínicos y hematológicos,
- b) valoración morfológica en frotis de médula ósea y/o sangre periférica,
- c) perfil inmunofenotípico por medio de citometría de flujo, empleando anticuerpos monoclonales específicos.

**2a) Antecedentes clínicos y hematológicos.** El médico hematólogo u oncólogo integra la información clínica como: antecedentes heredofamiliares relacionados a padecimientos oncológicos, pérdida de peso, fiebres, dolor de huesos, sangrados, infecciones recurrentes, fatiga, astenia, adinamia. Valora sus perfiles químicos y hematológicos: DHL, cuenta de leucocitos, plaquetas, hemoglobina, porcentaje de blastos, Ca, K, Urea, entre otros.

**2b) Valoración Morfológica.** El diagnóstico morfológico y citoquímico se realiza con base a los criterios establecidos por el grupo FAB. Los frotis de médula ósea y/o sangre periférica se tiñen con colorante de Wright y se observan al microscopio óptico.

La presencia de al menos 20% de blastos indica leucemia aguda.

**2c) Inmunofenotipo:** Se coloca la muestra de sangre periférica o médula ósea en un tubo Falcon y realizar una dilución 1:5 con solución de lisis de glóbulos rojos e incubar en hielo durante 15 min. Centrifugar a 2,000 rpm, 10 min, 4°C, desechar el sobrenadante, resuspender el botón de células con PBS y colocar en un tubo Eppendorf de 1.5 ml (Si la cantidad de leucocitos es demasiada, se puede tomar solo la cantidad necesaria entre 30 y 50x10<sup>6</sup> células), lavar el botón de leucocitos con 1 ml solución de PBS (3 lavados) y centrifugar a 3000 rpm 2 min, resuspender las células en 1 ml de PBS-azida de sodio 0.01%-plasma 0.1%, realizar una dilución 1:20-1:40 con el colorante Azul Tripano y contar en la cámara de Neubauer. Colocar a cada tubo 0.3 x 10<sup>6</sup> células, adicionar los anticuerpos específicos de acuerdo al marcaje que se va a realizar, incubar 30 minutos a 4°C, lavar 2 veces con PBS-azida de sodio 0.01%-plasma 0.1% y centrifugar a 1000 rpm durante 5 min.

Resuspender en 350µl de PBS -azida de sodio 0.01%-plasma 0.1% y adicionar 50 µl de paraformaldehído al 1%. Leer en el citómetro de flujo y analizar el resultado.

**3) Evolución clínica y remisión hematológica:** podremos observar remisión completa: cuando el paciente se encuentra clínicamente asignológico. Médula ósea con presencia de celularidad normal, relación mieloide eritroide 2:1 y menor de 5% de blastos. Biometría hemática con Hb >10g/dl, >1000 neutrófilos totales, y >100 000 plaquetas.

Remisión parcial: clínicamente asintomático y asignológico, con una médula ósea entre el 5-10% de blastos y EMR < 0.01%.

Se requiere de la vigilancia de los pacientes durante 60 meses (5 años) para determinar su curación; por lo que el mantener estable la remisión hematológica con el tratamiento adecuado, podría ser el factor para que los pacientes logren su curación.

#### **h) Análisis estadístico**

Se analizó la asociación entre los parámetros clínicos, hematológicos, inmunofenotipo, fenotipos aberrantes y el subtipo de leucemia, se aplicó el método estadístico de ANOVA con resultados paramétricos y Kruskal Wallis para no paramétricos. Para el análisis estadístico se utilizaron para las variables categóricas frecuencias simples y porcentajes, media y desviación estándar con el paquete SPSS versión 2.1 para Windows, para evaluar la supervivencia con relación al inmunofenotipo, se emplearon las curvas de Kaplan-Meier con prueba de Log-Rank con un nivel de significancia  $p < 0.05$ .

#### **i) Consideraciones éticas**

El presente estudio de investigación se llevó a cabo en base a los lineamientos internacionales estipulados en la declaración de Helsinki en 1975, así como en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud que velan por las buenas prácticas en la investigación clínica teniendo como principio básico cuidar de la dignidad humana y los derechos fundamentales de todo ser humano.

En este trabajo de investigación se tomaron en cuenta los principios éticos normados, respetando el derecho de autonomía, privacidad y beneficio de los pacientes incluidos.

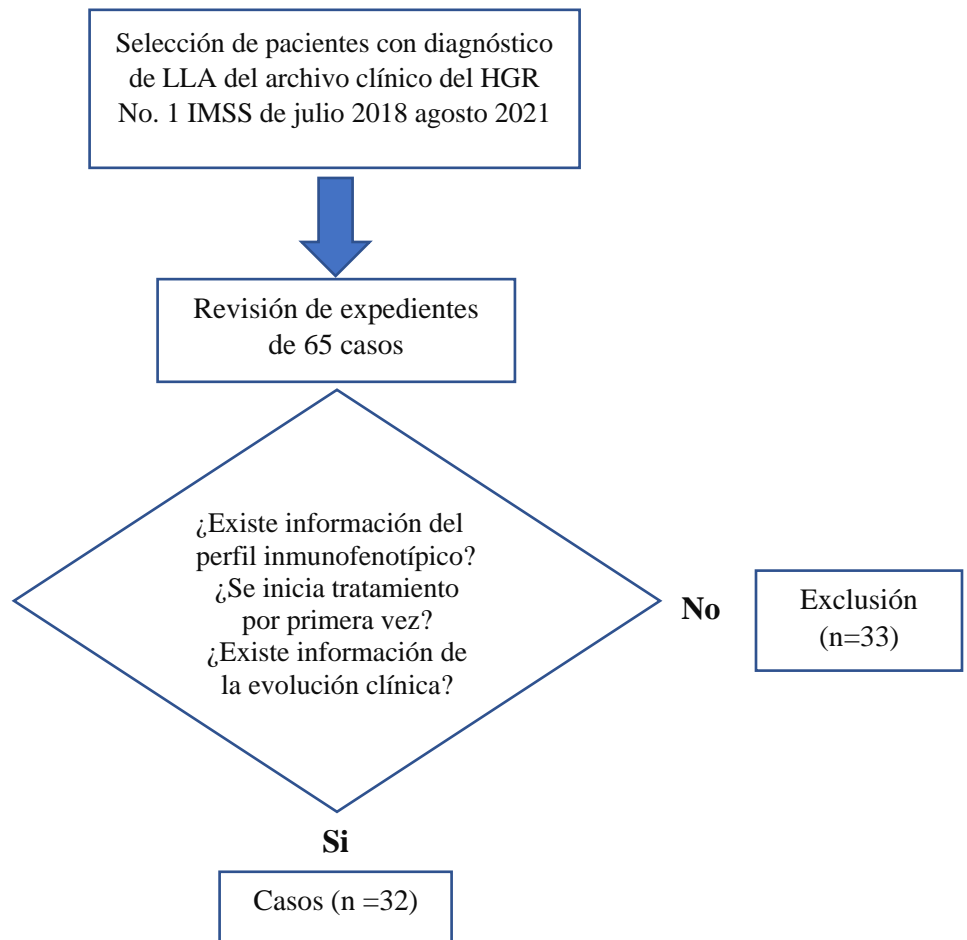
Antes de llevar a cabo la investigación se solicitó autorización por escrito al H.G.R No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social para tener acceso a los expedientes clínicos y resultados de laboratorio clínico de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del proyecto de investigación.

Esta investigación se clasifica como riesgo mínimo, según lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, ya que solamente se utilizó la información contenida en el expediente clínico electrónico.

Por lo tanto, de acuerdo con el tipo de investigación, no se requiere carta de consentimiento informado.

### XIII. RESULTADOS

- a) **Selección de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.** Se identificaron los pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda que contaron con información de su inmunofenotipo, casos de Novo y seguimiento clínico. Así, se seleccionaron 32 casos, 19 pediátricos y 13 adultos (Figura 1).



**Figura 1. Flujograma de obtención de la muestra**



En la tabla I. se muestran las características generales de la población en estudio. Destaca que el sexo masculino 84.2% y el sexo femenino 61.5% fueron los más frecuentes en pediátricos y adultos, respectivamente.

<b>Tabla I. Características generales de la población con leucemia linfoblástica aguda (n= 32)</b>		
	<b>Grupo pediátrico 0-17 años</b>	<b>Grupo adultos 18-70 años</b>
	<b>n/%</b>	<b>n/%</b>
<b>Edad</b>	19/59.4	13/40.6
<b>Género</b>		
Masculino	16/84.2	5 /38.5
Femenino	3/15.8	8 /61.5
<b>Ocupación</b>		
Ninguna	7/36.8	3/25
Estudiante	12/63.2	1/8.3
Hogar	-	2/16.7
Empleado	-	5/41.7
Pensionado	-	1/8.3
<b>Escolaridad</b>		
Ninguna	4/21.1	-
Preescolar	2/10.5	-
Primaria	5/26.3	3/30
Secundaria	4/21.1	2/20
Preparatoria	4/21.1	1/10
Licenciatura	-	4/40
<b>Población</b>		
Urbana	17/89.5	13/100
Rural	1/5.3	-
Suburbana	1/5.3	-

**b) Descripción clínica, parámetros de la biometría hemática y estratificación de riesgo.** Los resultados de la biometría al diagnóstico de la enfermedad mostraron que la anemia y trombocitopenia se encontró en más del 90% de los casos de pediátricos y

adultos. La alteración en la cuenta de leucocitos fue más heterogénea, sin embargo, predominó la leucocitosis (Tabla II).

Los signos y síntomas que presentaron los pacientes al inicio de la enfermedad fueron principalmente astenia, adinamia, palidez y fiebre en más de la mitad de los casos (Tabla III).

Los pacientes con leucemia aguda se estratifican en grupos de riesgo para establecer el tratamiento. En el grupo de riesgo bajo se encontraron 2 casos (6.2%), de riesgo estándar un caso (3.1%) y alto riesgo 23 casos (71.9%). En 6 casos (18.8%), no se pudo asignar el riesgo.

**Tabla II. Alteraciones de la biometría hemática al diagnóstico**

(n=32)

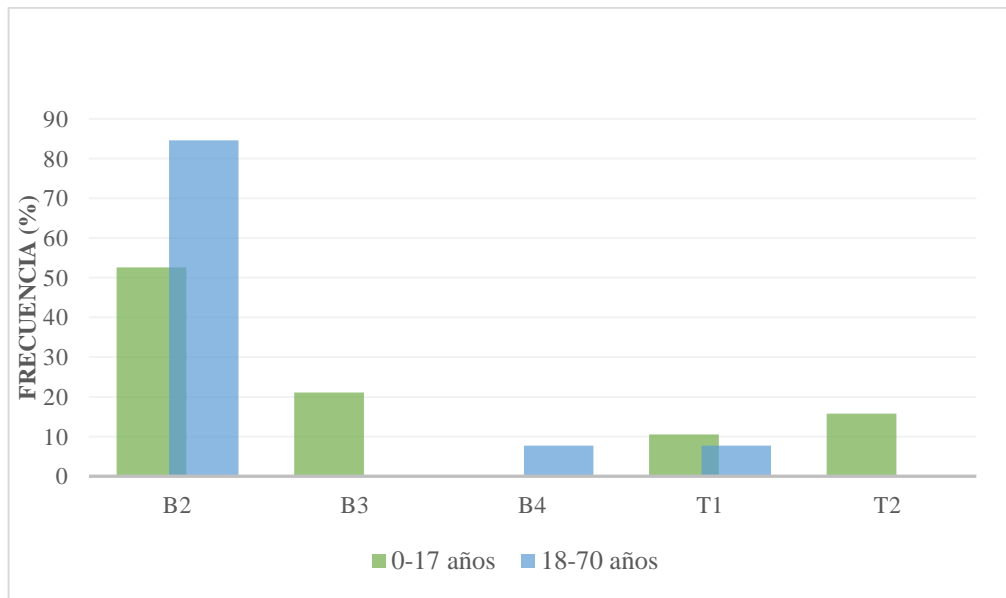
	<b>Grupo pediátrico 0-17 años (n=19)</b>	<b>Grupo adultos 18-70 años (n=13)</b>
	<b>n/%</b>	<b>n/%</b>
<b>Anemia</b>	18/94.7	13/100
<b>Leucopenia</b>	5/26.3	4/30.8
<b>Leucocitosis</b>	11/57.9	5/38.5
<b>Trombocitopenia</b>	18/94.7	12/92.3

\*Valores de referencia: Anemia según la OMS: niños 6-59 meses <11 g/dL; 5-11 años <11.5 g/dL; 12-14 años y mujeres <12 g/dL, hombre <13 g/dL. Leucocitos normales 4.5-10.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas 150-450.000/mm<sup>3</sup>.

**Tabla III. Frecuencia de signos y síntomas al diagnóstico (n=32)**

	<b>n/%</b>
<b>Astenia</b>	28/87.5
<b>Adinamia</b>	28/87.5
<b>Palidez</b>	20/62.5
<b>Fiebre</b>	16/50
<b>Adenopatías</b>	14/43.8
<b>Petequias</b>	13/40.6
<b>Equimosis</b>	11/34.4
<b>Sangrados</b>	11/34.4
<b>Pérdida de peso</b>	9/28.1
<b>Hiporexia</b>	9/28.1
<b>Esplenomegalia</b>	9/28.1
<b>Hepatomegalia</b>	8/25
<b>Artralgias</b>	6/18.8
<b>Dolor óseo</b>	5/15.6
<b>Disnea</b>	5/15.6
<b>Cefalea</b>	4/12.5
<b>Mialgias</b>	4/12.5
<b>Infiltración a otros órganos</b>	4/12.5
<b>Infecciones</b>	3/9.4

c) **Perfil inmunológico y aberraciones inmunofenotípicas.** El principal inmunofenotipo identificado fue el linaje B en 14 casos (73.7%) y 12 (92.3%), mientras que el linaje T se encontró en 5 casos (26.3%) y un caso (7.7%), en pediátricos y adultos, respectivamente. Respecto al subtipo de la leucemia, el inmunofenotipo B2 fue el más frecuente en ambos grupos (Figura 2).



**Figura 2. Distribución de inmunofenotipos en paciente con leucemia linfoblástica aguda por grupo de edad.**

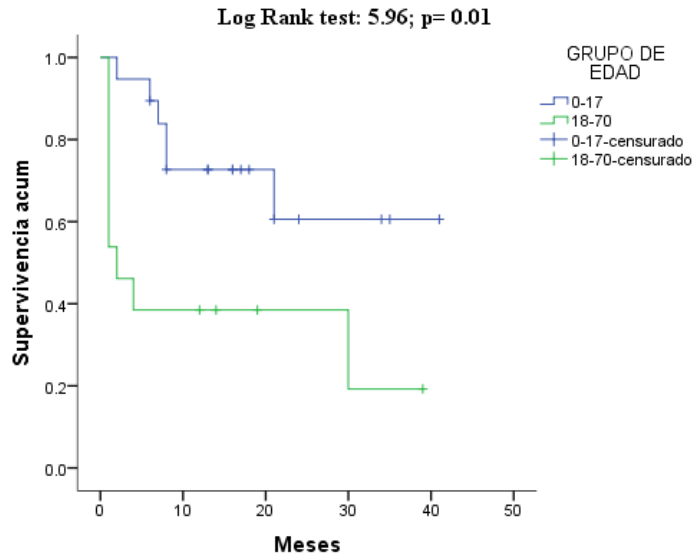
La expresión de aberraciones inmunofenotípicas se encontró en 9 casos (47.4%) y 11 casos (84.6%) en pediátricos y adultos, respectivamente. En la tabla IV. se presenta la distribución de aberraciones inmunofenotípicas, en la que destaca la mayor frecuencia de co-expresión de CD66c y CD123 en 2 casos (10.5%) y 5 casos (38.5%) en pediátricos y adultos, respectivamente. La expresión aberrante de los demás marcadores, se presentó en casos únicos en casi todos los casos.

**Tabla IV. Distribución de marcadores aberrantes por grupo de edad (n= 32)**

	<b>Grupo pediátrico 0-17 años</b>	<b>Grupo adultos 18-70 años</b>
	<b>n/%</b>	<b>n/%</b>
<b>CD13, CD123</b>	1/5.3	-
<b>CD123</b>	1/5.3	2/15.4
<b>CD13, CD123, MPO</b>	-	1/7.7
<b>CD13, CD15</b>	-	1/7.7
<b>CD13, CD33, CD66c, CD123</b>	1/5.3	-
<b>CD20, CD66c, CD123</b>	1/5.3	-
<b>CD3, CD66c, CD123</b>	1/5.3	-
<b>CD33</b>	-	1/7.7
<b>CD66c</b>	-	1/7.7
<b>CD66c, CD123</b>	2/10.5	5/38.5
<b>CD9, CD15, CD66c, CD123</b>	1/5.3	-
<b>CD99</b>	1/5.3	-

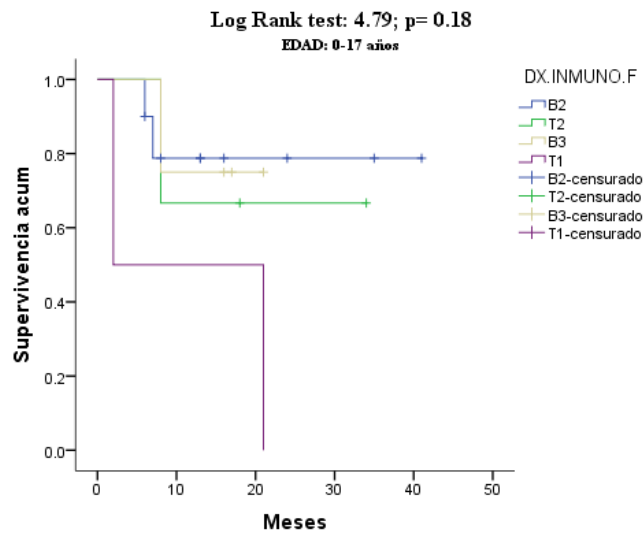
\*CD: clusters of differentiation.

**Supervivencia global.** El tiempo promedio de supervivencia global en el grupo pediátrico fue de 29.1±3.9 meses y de 14.2±4.6 meses en adultos, mostrando diferencias estadísticamente significativas (p=0.01, figura 3). Mientras tanto, la mortalidad en pediátricos se presentó en 6 casos (31.6%) y en 9 casos (69.2%) en adultos.



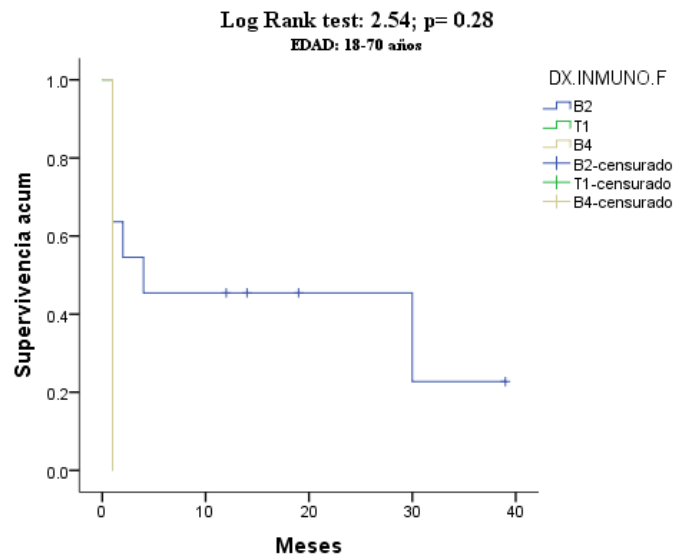
**Figura 3. Supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda por grupo de edad.**

Al analizar la supervivencia del grupo pediátrico en relación a los subtipos de leucemia, el inmunofenotipo B2 presentó un tiempo de supervivencia promedio de  $33.7 \pm 4.6$  meses y el inmunofenotipo T1 de  $11.5 \pm 9.5$  meses. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.18$ ) al comparar los diferentes subtipos de leucemia (Figura 4).



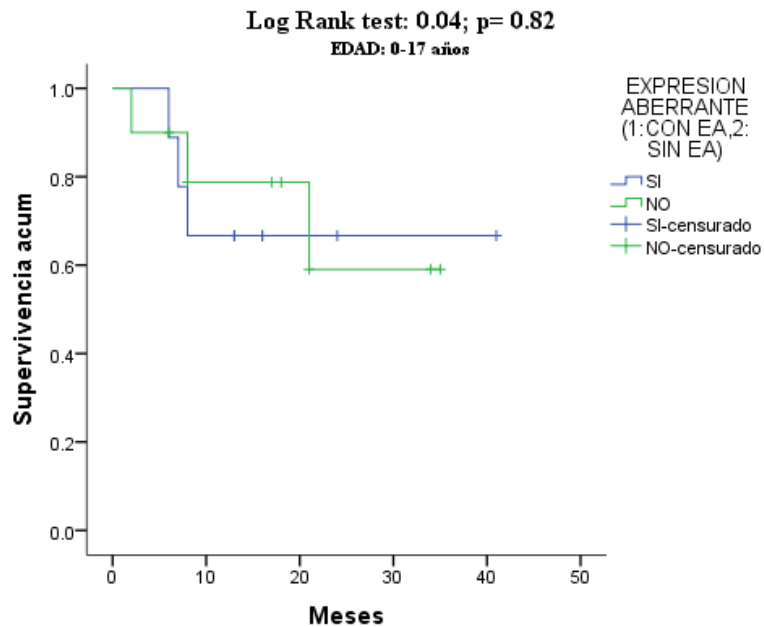
**Figura 4. Supervivencia global del grupo pediátrico asociada al inmunofenotipo de la leucemia linfoblástica aguda.**

Respecto a la supervivencia de los adultos asociada al subtipo de leucemia, el inmunofenotipo B2 presentó supervivencia promedio de  $16.6 \pm 5.1$  meses, mientras que los subtipos T1 y B4 fallecieron al mes de seguimiento (Figura 5). Al comparar la supervivencia en los adultos en relación al subtipo de leucemia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.28$ ).

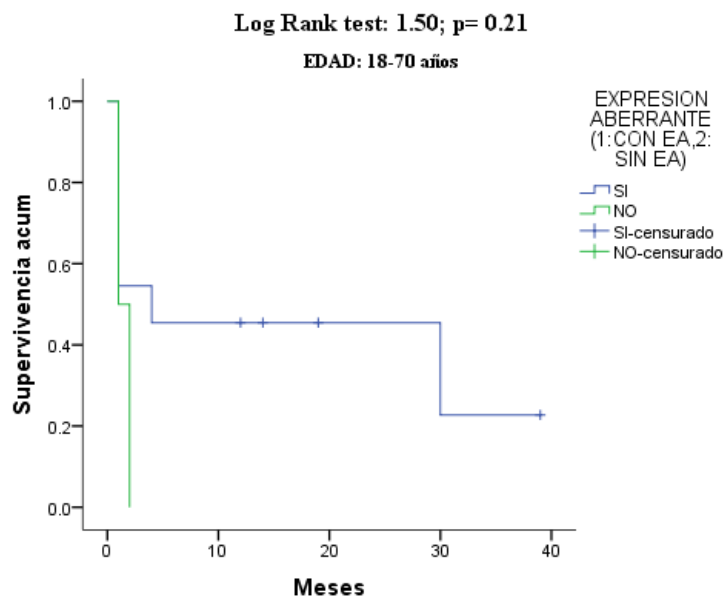


**Figura 5. Supervivencia del grupo de adultos asociado al inmunofenotipo de la leucemia linfoblástica aguda.**

En el análisis de la supervivencia asociada a la presencia de aberraciones inmunofenotípicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pediátricos ( $p=0.82$ , Figura 6) ni en adultos ( $p=0.21$ , Figura 7). Cabe hacer mención, que los dos adultos sin aberraciones inmunofenotípicas, fallecieron a los dos meses de seguimiento.



**Figura 6. Supervivencia del grupo pediátrico asociado a las aberraciones inmunofenotípicas.**

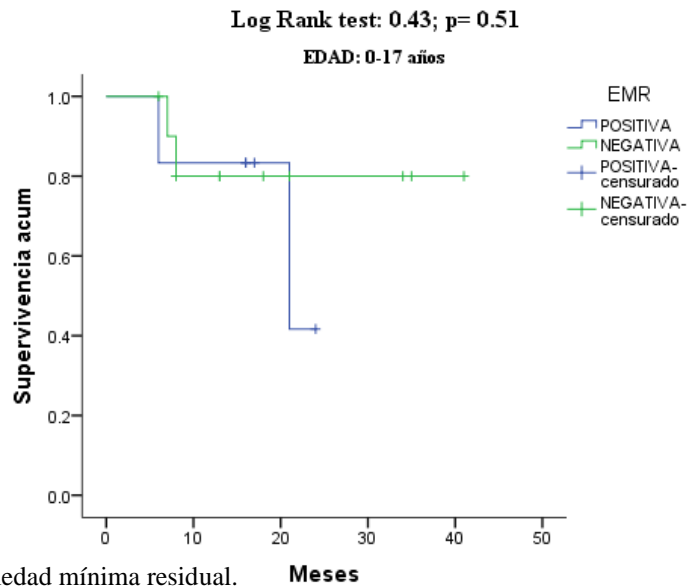


**Figura 7. Supervivencia del grupo de adultos asociado a la aberrancia fenotípica.**

La supervivencia asociada a la enfermedad mínima residual (EMR) sólo se pudo determinar en el grupo pediátrico. A pesar de presentar mayor supervivencia en los casos de EMR



negativa, no se encontraron diferencias significativas respecto a los casos con EMR positiva ( $p=0.51$ , Figura 8).



\*EMR: enfermedad mínima residual.

**Figura 8. Supervivencia del grupo pediátrico asociado a la enfermedad mínima residual.**

#### XIV. DISCUSIÓN

Para clasificar la leucemia, se analizan las características inmunofenotípica en las células neoplásicas obtenidas con anticuerpos mediante citometría de flujo multiparamétrica. Los inmunofenotipos aberrantes son patrones de expresión de antígenos que difieren del proceso de maduración hematopoyética normal. Estos inmunofenotipos aberrantes se han estudiado como factores pronósticos de la enfermedad, necesarios para la selección del tratamiento y marcadores de enfermedad residual.<sup>18,19</sup>

Respecto a la presentación clínica de los pacientes, encontramos que los signos y síntomas al debut fueron los clásicos reportados por la literatura siendo en su mayoría inespecíficos encabezados por la astenia, adinamia y síntomas relacionados al síndrome anémico dependiendo de la gravedad y etapa de la enfermedad.<sup>20</sup> De acuerdo con lo reportado por Parra-Ortega *et al.*,<sup>21</sup> los resultados de parámetros hematológicos encontrados al diagnóstico fueron leucocitosis en 80.7% de los casos, anemia en 82.7% y trombocitopenia en 90.4% siendo similar a lo encontrado en nuestra población.

El inmunofenotipo de mayor prevalencia en nuestra población pediátrica correspondió al linaje celular B, con 73.7% de los casos y de linaje celular T con 26.3% similar a lo informado por Dorantes-Acosta *et al.*,<sup>22</sup> en el estudio que realizaron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en donde encontraron 82.8% de casos con leucemia de progenitores B y 17.15% de leucemia de células T. En población adulta Novoa *et al.*<sup>6</sup> reportó una prevalencia del 81.4% de progenitores B y 18.6% de progenitores T, resultado similar a lo encontrado en nuestro estudio para la población adulta.

La expresión de antígenos aberrantes en nuestra población fue de 47.4% en pediátricos y 84.6% en adultos, lo que fue similar a lo reportado en el estudio de Novoa *et al.*<sup>6</sup>, en población adulta, en donde se observó en el 89% de los pacientes y superando a lo reportado por Bhushan *et al.*,<sup>23</sup> 23% en población infantil y 39% en adultos. La información sobre la expresión de antígenos aberrantes es diversa y en algunas ocasiones contradictoria. En nuestro caso, la alta frecuencia de aberraciones puede explicar la diferencia en la respuesta al tratamiento en pediátricos y adultos.

En base a lo reportado por Cuellar-Mendoza *et al.*,<sup>18</sup> el CD13 fue el antígeno mieloides más común presente en la LLA con 54.5 % de los casos y CD33 con 43%. En nuestra población encontramos la presencia del antígeno CD13 en 2 casos (10.5%) pediátricos y 2 adultos (15.4%) y CD33 en un caso para cada grupo de edad. En pacientes argentinos, Novoa *et al.*<sup>6</sup> reportó la presencia de asincronía antigénica en la LLA de células B, siendo CD34+ CD20+ y CD34+ CD10- los fenotipos expresados con mayor frecuencia.<sup>6</sup> En nuestro estudio se identificó una mayor frecuencia de CD66c y CD123 para ambos grupos de edad. El antígeno CD66c se ha utilizado como un marcador de expresión aberrante de antígeno mieloides, su sobreexpresión se asocia a menudo con pobre respuesta al tratamiento y disminución de la supervivencia de los pacientes.<sup>24</sup> Lo anterior sugiere que la baja tasa de supervivencia observada en adultos, podría deberse a la alta frecuencia de co-expresión de CD66c y/o CD123.

Existen estudios como el de Kavianpour *et al.*,<sup>18</sup> en los que se discute la expresión de antígenos mieloides positivos principalmente CD13 y CD33 como factor de mejor pronóstico, encontrando una tasa de mortalidad más baja en estos. Sin embargo, los resultados de otros autores no son consistentes con estos estudios. En nuestro estudio la expresión de estos marcadores antigénicos fue muy baja, pudiendo ser una de las causas de menor supervivencia.

En el presente estudio se encontró que el porcentaje de supervivencia global para el grupo pediátrico fue de 68.4% con un promedio del tiempo de  $29.1 \pm 3.9$  meses, la mortalidad fue de 31.6% lo que contrasta con lo reportado por Castro *et al.*<sup>25</sup> para una cohorte peruana en donde se obtuvo un porcentaje de supervivencia global a 5 años de 32.5% con una mediana de seguimiento de 27.5 meses y una tasa de mortalidad de 32.5% en pacientes menores de 14 años. Tomando en cuenta que nuestro estudio se evaluó en un periodo de tiempo menor, la mortalidad en nuestra población se presume pudiera ser un poco mayor o igual ya que el rango de edad de nuestro grupo pediátrico fue hasta los 17 años.

La mediana de supervivencia global fue de 11.3 meses para pacientes adultos con LLA en Colombia<sup>26</sup> similar a nuestra población adulta con una media de supervivencia global

de 14.2 meses, lo que indica que falta mucho por hacer en el tratamiento de pacientes adultos para mejorar sus tasas de supervivencia.

El Children's Cancer Group informó que la expresión aberrante del inmunofenotipo no fue un factor de pronóstico adverso y la investigación del St Jude Children's Research Hospital sobre la leucemia aguda de linaje mixto indicó que la infidelidad de linaje no tuvo importancia pronóstica.<sup>18</sup> En nuestro estudio encontramos que la supervivencia no se asoció con presencia de aberración fenotípica (pediátricos  $p= 0.82$  y adultos  $p= 0.21$ ), sugiriendo que carece de valor pronóstico para la enfermedad.

Una limitante en nuestro estudio fue que no se cuenta con un registro en la base de datos de laboratorio en nuestro hospital de los perfiles de inmunofenotipo de los pacientes, así como de la enfermedad mínima residual por lo que el seguimiento de la evolución clínica no se puede llevar a cabo de manera correcta para la valoración de supervivencia libre de enfermedad o recaídas. Además, no se plasman de manera completa los datos de los resultados del laboratorio en los expedientes clínicos. Esto derivó en otra limitante como fue el tamaño de muestra ya que solo se contó con información parcial disponible de los pacientes diagnosticados del periodo de tiempo del 2018 al 2021. Se sugiere la necesidad de continuar con el estudio de estos pacientes a largo plazo para valorar la evolución clínica, así como de nuevos estudios con mayor número de casos.

## **XV.CONCLUSIONES**

La expresión de inmunofenotipos aberrantes no se asoció con la supervivencia en pacientes pediátricos ni adultos con leucemia linfoblástica aguda.

La supervivencia fue mayor en la población pediátrica, aún en pacientes con alguna aberración fenotípica.

## **XVI. RECOMENDACIONES**

Se recomienda implementación de estrategias diagnósticas tempranas en la población adulta que presenta síntomas sospechosos para iniciar un tratamiento en fases más tempranas de la enfermedad, así como unificación de protocolos de tratamiento.

Se recomienda la unificación de los datos plasmados en el expediente clínico tanto de la población pediátrica como de la población adulta, tratando de ser lo más completa posible para la recuperación de la información en estudios posteriores que nos ayuden a entender el comportamiento de las leucemias en nuestra población.

## XVII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 6<sup>a</sup> ed. UK: Elsevier; 2016.
2. McKenzie S. Hematología clínica. 2<sup>a</sup> ed. México DF: El Manual Moderno; 2009.
3. Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, Secretaría de Salud; 2009.
4. Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018.
5. Aber D, Orazi A, Hasserjian R *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127 (20): 2391-2405.
6. Novoa V, Núñez NA, Carballo OG. Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires. *MEDICINA*. 2013; 73: 9-16.
7. Campana D. Immunophenotyping of leukemia. *Journal of Immunological Methods* 2000; 243 (1-2):59-75.
8. Baer M. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B study 8361). *Blood* 2001; 97:3574-3580.
9. Orozco E, Gariglio P. Genética y Biomedicina Molecular. México DF. 2000; p. 199-202.
10. Faderl S, Hagop M, Kantarjian H, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998; 91(11):3395-4019.
11. Grignani F. The molecular genetics of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1993; 7(2):87-93.
12. Cancer.gov. NIH: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. EE. UU: PDQ; [actualizado 20 feb 2020; citado 16 ene 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>

13. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía Clínica y Esquema de Tratamiento. Secretaría de Salud. 2014; (1): 1-5.
14. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, De los Reyes I, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Rev Colomb Cancerol. 2016; 20(1):17-27.
15. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C., et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. Ann Oncol. 2016 Sep;27: v69-v82.
16. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al.: 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 111 (12): 5477-85, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. 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 126 (8): 964-71, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
18. Cuéllar-Mendoza ME, Chávez-Sánchez FR, Dorantes-Acosta E, Arsuaga-Jiménez BM, Zapata-Tarrés M. Aberrant immunophenotypes in acute lymphoblastic leukemia. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(6):287-292.
19. Ross CW, Stoolman LM, Schnitzer B, Schlegelmilch JA, Hanson CA. Immunophenotypic aberrancy in adult acute lymphoblastic leukemia. Am J Clin Pathol. 1990 nov; 94(5):590-9.
20. Hurtado R, Solano B, Vargas P. Leucemia para el médico general. Rev. Fac. Med. Méx; 55(2): 11-25.
21. Parra-Ortega I, Núñez-Hernández E, Nájera-Martínez N, Mendoza-García E, Cortés-Flores DC, Gaytán-Morales F, et al. Concordancia entre el análisis morfológico y el inmunofenotipo al momento del diagnóstico y clasificación de leucemias agudas en pacientes pediátricos. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2019;66(4):193-211.
22. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital



Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). Gaceta Mexicana de Oncología. 2013;12(3):136-142.

23. Bhushan B, Chauhan PS, Saluja S, Verma S, Mishra AK, Siddiqui S, et al. Aberrant phenotypes in childhood and adult acute leukemia and its association with adverse prognostic factors and clinical outcome. Clin Exp Med. 2010; 10:33-40.
24. Cruz-Rubio S, Lancheros A, Márquez-Benitez Y, Mosquera-Heredia M, Oliveros-Barros J. Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfocítica aguda. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2018 [citado 27 Mar 2022]; 34 (3) Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/898>
25. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Rev Perú Med Exp. 2018; 35(3): 416-424.
26. Combariza JF, Casas CP, Rodríguez M, Cardona AF, Ospina E, Grajales M. Adult Acute Lymphoid Leukemia Survival in patients receiving treatment with HyperCVAD at the Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), January 2001 to June 2005. Rev Colomb Cancerol 2007;11(2):92-100.

## XVIII. ANEXOS

### Anexo 1. Cronograma de actividades

	Marzo- Julio 2020	Agosto- Octubre 2020	Noviembre 2020- Abril 2021	Mayo 2021-Oct 2021	Noviembre 2021- Abril 2022	Mayo 2022- Octubre 2022	Noviembre 2022-Feb 2023
Diseño del protocolo de investigación	X						
Evaluación por el CEIS		X					
Selección de pacientes, revisión de expediente clínico y recolección de información al diagnóstico de la leucemia.			X				
Recolección de datos de pacientes con leucemia en seguimiento.			X	X			
Análisis de resultados			X	X			
Redacción de Resultados				X			
Redacción de discusión y conclusiones				X			
Redacción Tesis terminada					X		
Manuscrito Publicación						X	
Difusión Foro						X	
Examen de Grado							X

Anexo 2. Carta de no inconveniente.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



2020  
LEONA VICARIO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Delegación Regional en Michoacán  
Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas  
Coordinación de Primer Nivel de Atención  
Unidad de Medicina Familiar No. 80.

CARTA DE NO INCONVENIENTE

Morelia, Mich., a 23 de junio de 2020

**Dr. Sergio Gutiérrez Castellanos**  
Investigador Asociado "A"  
Centro de Investigación Biomédica de Michoacán  
Presente.

Por este conducto me dirijo a Usted de la manera más atenta, para informar que *no existe inconveniente* para que Ud. o la Dra. Gabriela Viridiana Hurtado Cortés puedan llevar al cabo la revisión y recolección de datos de los expedientes clínicos en el Hospital General Regional No. 1 en los Servicios de Patología, Laboratorio Clínico, Medicina Interna y Archivo Clínico para realizar el trabajo de investigación intitulado "*Asociación de la evolución clínica con la expresión de fenotipos aberrantes en pacientes con leucemia linfoblástica aguda*".

Recuerde que la información que usted vaya a utilizar para identificar a los pacientes, tales como nombre, teléfono y dirección, debe ser conservada de manera confidencial y no se debe otorgar información que pudiera revelar su identidad, ya que esta siempre debe permanecer protegida.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

Atentamente



**Dra. Patricia Ortega León**

Directora Médico del HGR No. 1

### Anexo 3. Recolección de datos de pacientes con Leucemia *AL DIAGNÓSTICO*

NOMBRE				FECHA INGRESO	
EDAD		SEXO		NO. REGISTRO	
TEL. CASA (CON LADA)				NO. AFILIACIÓN	
TEL. CELULAR				CORREO ELECTRÓNICO	

#### ANTECEDENTES

<b>AHF</b>	NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS				
	NO HEMATOLÓGICAS				
<b>APNP</b>	ORIGINARIO		RESIDENTE		
	OCUPACIÓN		NIVEL SOCIOECONÓMICO		
	URBANO/RURAL		ESCOLARIDAD		
<b>MIELOTÓXICOS:</b>	BENCENO		SOLVENTES		PESTICIDAS
	ELECTROMAGNÉTICOS		RADIACIONES		QUIMIOTERAPIA
	OTROS				
<b>APP</b>	CRÓNICO-DEGENERATIVOS:	DM		HAS	
	NEFROPATÍA	HEPATOPATÍA		NEUROPATÍA	
	OTROS				

#### SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL PADECIMIENTO:					
ASTENIA		ADINAMIA		PÉRDIDA DE PESO (Kg)	HIPOREXIA
CEFALEA		MIALGIAS		ALTRALGIAS	DOLOR ÓSEA
DISNEA		INFECCIONES		SANGRADO	OTROS

#### EXÁMEN FÍSICO

ADENOPATÍAS:	A) CERVICAL		B) AXILAR		C) INGUINAL	
PALIDEZ		PETEQUIAS		EQUIMOSIS		FIEBRE
DOLOR ÓSEO		HEPATOMEGALIA (CM)			ESPLENOMEGALIA (CM)	
INFILTRACIÓN EXTRAMEDULAR				PESO (Kg)		KARNOFSKY
OTROS:						

BIOMETRÍA HEMÁTICA		QUÍMICA SANGUINEA					
HB		GLUCOSA		SODIO		Monocitos	
HTO		UREA		POTASIO		Cel. Plasmáticas	
VCM		CREATININA		COLORO		Blastos	
HCM		AC. ÚRICO				Megacariocitos	
Leuc		COLESTEROL		<b>SEROLOGÍA</b>		Celularidad	
Neutr		TRIGLICÉRIDOS		VHB		Infiltración	
Linf		ALBÚMINA		VHC		Clasif. FAB	
Basof		GLOBULINA		VIH			
Eos		REL A/G				<b>CARIOTIPO</b>	

Mono		BT		<b>MÉDULA ÓSEA</b>	
Blastos		BD		Eritroblastos	
Plaquetas		BI		Promielocitos	
VPM		DHL		Mielocitos	
		TGO		Metamielocitos	
<b>Coagulación</b>		TGP		Bandas	
TP		DEP. CREAT.		Segmentados	
INR		FOSFORO		Eosinófilos	
TTP		MAGNESIO		Basófilos	
FIBRINÓGENO		CALCIO		Linfocitos	

Continuación del anexo 2

### INMUNOFENOTIPO

Células nucleadas	TIPO MUESTRA: MÉDULA O SANGRE	
Células viables		
Promedio de células analizadas por combinación		
Células malignas		

### MARCADORES DE LINAJE CELULAR

<b>LINFOIDE "T/NK"</b>		<b>LINFOIDE "B"</b>		<b>MIELOIDE</b>			
CD1a		CD19		CD13		CD61	
CD2		CD20		CD14		CD64	
CD3		CD21		CD15		CD105	
Ccd3		CD22		CD33		CD203c	
CD7		cCD79a		CD35		CD300e	
CD56		clgM(m)		CD36		MPO	
CD57		slgM(m)		CD41			
CD99				CD42a			
sTCR a/b				CD42b			
Stcr g/d							

<b>MARCADORES NO ASOCIADOS A LINAJE</b>						<b>CONTENIDO CELULAR DE ADN</b>	
CD4		CD24		CD66c		CICLO	
CD5		CD25		CD71			
CD8		CD34		CD81		FASE G0/G1	
CD9		CD38		CD117		FASE S	
CD10		CD44		CD123		FASE G2	

CD11b		CD45		HLA-DR		INDICE ADN	
CD11c		CD58		Ntdt			
CD16				7-1 (ng2)			

INMUNOFENOTIPO COMPATIBLE:	
----------------------------	--

BIOLOGÍA MOLECULAR	
<i>BCR/ABL p190</i>	
<i>BCR/ABL p210</i>	
<i>PML/RARA</i>	
<i>AML1/ETO</i>	
<i>CBFb/MYH11</i>	
<i>TEL/AML1</i>	
GEN CONTROL	

REACCIONES CITOQUÍMICAS	
PEROXIDASA	
PAS	
SUDÁN NEGRO	
ESTERASA	
NaF	

**Anexo 4. Recolección de datos de pacientes con Leucemia *EN*  
SEGUIMIENTO**

NOMBRE				FECHA INGRESO	
EDAD		SEXO		NO. REGISTRO	
TEL. CASA (CON LADA)				NO. AFILIACIÓN	
TEL. CELULAR				CORREO ELECTRÓNICO	

BIOMETRÍA HEMÁTICA	FECHA	TÉRMINO INDUCCIÓN A LA REMISIÓN	FECHA	CONSOLIDACIÓN	FECHA	MANTENIMIENTO
HB						
HTO						
VCM						
HCM						
Leuc						
Neutr (# Absoluto)						
Linf						
Basof						
Eos						
Mono						
Blastos						
Plaquetas						
VPM						
<b>QUÍMICA SANGUINEA</b>						
GLUCOSA						
UREA						
CREATININA						
AC. ÚRICO						
COLESTEROL						
TRIGLICÉRIDOS						
ALBÚMINA						
GLOBULINA						
REL A/G						
BT						
BD						
BI						
DHL						
TGO						
TGP						

DEP. CREAT.				
FOSFORO				
MAGNESIO				
CALCIO				
SODIO				
POTASIO				
CLORO				
<b>EMR (%)</b>				



## Anexo 5. Hoja de registro ante CLEIS.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1602  
H GRAL REGIONAL NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 16 022 019

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 16 CEI 002 2017033

FECHA Viernes, 09 de octubre de 2020

Dr. Sergio Gutierrez Castellanos

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **ASOCIACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA CON LA EXPRESIÓN DE FENOTIPOS ABERRANTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-1602-030

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la ~~reaprobación~~ **reaprobación** del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Patricia Ortega León**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1602

Imprimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD