



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDA DE LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA AGUDA EN PACIENTES DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA RAMIREZ COSMES

TUTOR

DR. CÉSAR ALEJANDRO GALVÁN DÍAZ

ASESORES METODOLÓGICOS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO Q.

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

CIUDAD DE MEXICO 2023



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.

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDA DE LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA AGUDA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA”



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



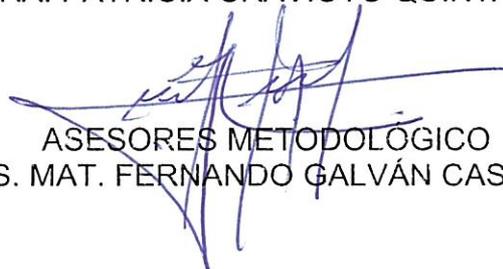
DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CÉSAR ALEJANDRO GALVÁN DÍAZ  
TUTOR DE TESIS



ASESORES METODOLÓGICO  
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA



ASESORES METODOLÓGICO  
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

# INDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>3. MARCO TEORICO .....</b>	<b>5</b>
<b>4. ANTECEDENTES .....</b>	<b>5</b>
Epidemiología .....	5
Etiología y Patogenia .....	5
Factores de Riesgo:.....	6
Clínica .....	7
Diagnostico: .....	7
Clasificación:.....	8
Factores pronósticos .....	11
Factores pronósticos después de la primera recaída .....	15
Tratamiento:.....	15
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>17</b>
<b>6. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....</b>	<b>17</b>
<b>7. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>8. OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
Objetivo General .....	18
Objetivos Específicos .....	18
<b>9. TIPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>19</b>
<b>10. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>19</b>
<b>11. VARIABLES.....</b>	<b>20</b>
<b>12. TAMAÑO DE LA MUESTRA .....</b>	<b>23</b>
<b>13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>23</b>
<b>14. ASPECTOS ETICOS .....</b>	<b>24</b>
<b>15. RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>16. DISCUSIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>17. CONCLUSION .....</b>	<b>32</b>
<b>18. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>32</b>

## 1. RESUMEN

<b>Título de tesis</b>	<b>Factores de riesgo asociados a recaída de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes del instituto nacional de pediatría</b>
<b>Autor y Tutor</b>	Autor: Gabriela Ramirez Cosmes Tutor: Cesar Alejandro Galvan Diaz
<b>Introducción</b>	La Leucemia Linfoblástica Aguda es un problema de salud pública ya que es la principal causa de muerte por enfermedad en menores de 14 años en nuestro país, además de presentar fracaso al tratamiento alrededor de un 20%, el cual se ha visto relacionado a la estadificación de riesgo de recaída al diagnóstico
<b>Justificación</b>	El punto más importante para lograr la curación de un paciente con LLA, es la asignación y seguimiento adecuada de tratamiento, misma que depende del conocimiento de los factores de riesgo asociados a la enfermedad. Los cuales han sido principalmente estudiados en población caucásica. Sin embargo, es importante buscar una individualización de factores, considerando la experiencia en el tratamiento de pacientes hispanos, pues la diferencia biológica entre estas 2 poblaciones (caucásicos e hispanos), ha tomado importancia en los últimos 5 años.
<b>Planteamiento del problema</b>	Definir la extensión del problema y la trascendencia que tiene sobre la población en estudio, así como la manera en que se piensa abordar el problema para generar conocimiento pertinente La principal complicación grave del tratamiento de la LLA es la recaída, la cual es mayor en pacientes hispanos por lo que es importante conocer si existen factores adicionales los cuales expliquen este comportamiento sin embargo hasta nuestro conocimiento no existen datos concluyentes respecto a esto.
<b>Objetivo general y específicos</b>	Conocer los factores de riesgo (clínicos del paciente y propias de la enfermedad) que se presentan en las

recaídas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el el Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo de 2015 a 2021

**Tipo de estudio**

Observacional, transversal, retrospectivo, retrolectivo y analítico.

**Criterios de selección**

Criterios De Inclusión

1. Pacientes menores de 18 años, cualquier género, con diagnóstico fenotípico, inmunológico y citogenético confirmado de LLA en el INP en el periodo de Enero de 2017 a Enero del 2022
2. Pacientes tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría dentro del periodo de Enero del 2017 a Enero 2022

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico definitivo de Linfoma Linfoblástico.
2. Pacientes cuyos expedientes clínicos no cuenten con los datos necesarios para cumplir con los objetivos de este estudio.

**Análisis estadístico**

Se revisaron los casos con diagnóstico histopatológico de LLA el servicio de Oncología, se recolectaron en hojas de datos y con estos se conformó una base de datos en Excel, mismo que se exportó al paquete SPSS realizando análisis descriptivo de las variables del estudio.

### 3. MARCO TEORICO

### 4. ANTECEDENTES

#### Epidemiologia

El cáncer infantil en Mexico es un problema de salud pública ya que hablamos de la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años, lo que cobra más de 2,000 vidas, presentandose dentro de las etiologias a la Leucemia con el 50% del total, seguido de los linfomas con el 15% y en tercer lugar los tumores del sistema nervioso central con el 10%. (1) Dichas cifras han sufrido en los últimos años un descenso del porcentaje de mortalidad importante, gracias al avance en la medicina oncológica, pero en cuanto a la morbilidad se presentan entre 5000 y 6000 casos nuevos al año.(1) Dentro del grupo de Leucemias, la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la más frecuente, representando el 75%-80% de todas, agregando que de acuerdo con los registros del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), la supervivencia global estimada a 5 años para todos los tipos de cáncer en menores de edad en Unidades Médicas Acreditadas (UMA) para la atención de esta enfermedad es del 56%.(1) Si bien esto representa un avance significativo en relación a años previos, México aún se encuentra por debajo de los estándares de los países desarrollados, donde se espera que el 80% de los pacientes se curen además de que se presenta aun en un pequeño grupo de pacientes el fracaso al tratamiento, el cual ronda alrededor de 10 a 20% por lo que es importante para estos pacientes nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar aquellos con mayor riesgo de recaída. (1)

Dentro de la epidemiología se observa mayor incidencia de LLA en niños entre 2 a 4 años con tasas que disminuyen a menos de 30 casos por millón a los 8 años de edad, en cuanto al sexo predomina el masculino, se describe mayor frecuencia en raza blanca que en negra en una relación 2:1, por localización se reporta baja incidencia en África y medio Oriente en contraste con reportes de países como China, Japón, Estados Unidos, Europa y muy probablemente en México, reportándose la incidencia más alta entre los niños hispanos (43 casos por millón). (2) Describiendose en la decada comprendida entre 1992 y 2013 un aumento de la incidencia para los niños hispanos blancos (3). En nuestro país los estados más afectados son la Ciudad de México, Veracruz, Oaxaca, Chiapas, Guerrero y Morelos. (1)

#### Etiología y Patogenia

Las leucemia es un grupo de entidades hematológicas neoplásicas consecuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula con etiología multifactorial, las cuales en el caso de la leucemia linfoblástica se desarrollan en los glóbulos blancos de estirpe linfoide, presentando una alta tasa de proliferación y reordenamientos genéticos que favorecen la aparición de

mutaciones espontaneas y alteraciones citogenéticas en algunos de los protooncogenes o genes supresores tumorales encargados de la regulación de la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células, resultando en su transformación maligna y por ende pérdida de los mecanismos de control de replicación celular y expansión clonal, se describe una hematopoyesis anormal en LLA cuando las células pre leucémicas adquieren múltiples alteraciones genéticas (Algunas descritas in útero) que contribuyen a la leucemogénesis de diversas formas como son por ejemplo, alterar los genes que regulan la hematopoyesis y el desarrollo linfoide (RUNX1 y ETV6), tirosina quinasa de activación constitutiva (como mutaciones ABL1) activando oncogenes (4). Los efectos de transformación leucémica pueden incluir: Detención de la diferenciación de linfoblastos en Linfocitos B y T, aumento de la proliferación celular, disminución de la apoptosis y secundario a esto el reemplazo de la médula osea por blastos, que provocan la sintomatología característica de anemia, trombocitopenia y neutropenia así como recuento alto de glóbulos blancos hasta de mas de  $100 \times 10^9$  células / L . (5)

#### Factores de Riesgo:

Existen diversos factores de riesgo asociados a la LLA como son:

- Radiación: Se describe como factor de riesgo la exposición a altas dosis de rayos X prenatal y postnatal (2), así como la relación de a mayor dosis de radiación por Tomografía computarizada durante la infancia o la adolescencia se asocia a mayor riesgo de leucemia o linfoma.(6)
- Genéticos: Se conocen entidades patológicas con predisposición a LLA como el Síndrome de Down, donde se describe un riesgo acumulativo de LLA mielóide aproximadamente del 2.1% a los 5 años y 2.7% a los 30 años así también encontramos al Síndrome de Bloom, Síndrome ataxia-telangiectasia, Neurofibromatosis tipo 1, Anemia de Fanconi, Síndrome de Li-Fraumeni, Deficiencia constitucional de reparación de desajustes (mutación bi-alélica de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) y portadores de translocaciones Robertsonianas que involucren los cromosomas 15 y 21 ya estos parecen predispuestos a desarrollar amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (LLA iAMP21), existen también genes con polimorfismos hereditarios comunes en los cuales se incluyen *IKZF1*, *ARID5B* (asociado con LLA de precursores B hiperdiploides), *CEBPE*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *GATA3*, *PIP4K2A*, *TP63*, genes con variantes raras de la línea germinal con alta penetrancia los cuales se incluyen *PAX5* y *ETV6* (2) y otro factor que demuestra asociación con hereditabilidad es el riesgo de presentar LLA al tener hermanos con esta. (2)
- Químicos: La exposición a solventes (7), pesticidas y herbicidas (8), así como el benceno en el cual se ha visto alta asociación (9).
- Prenatales: En estos incluimos la exposición paterna al tabaco durante el periodo previo a la concepción, el embarazo y el postparto (10), el crecimiento fetal acelerado puede estar asociado a un mayor riesgo (11), la edad paterna mayor de 45 años es asociada a mayor riesgo de LLA en

niños menores de 15 años (12), nacimiento por cesárea (13), realización de pielograma intravenoso paterno antes de la concepción, (14) así como la lactancia materna durante 6 meses o más se asocia con un riesgo reducido de LLA infantil (15).

## Clínica

Los síntomas generalmente se desarrollan durante días a semanas y con menos frecuencia durante varios meses, los cuales se relacionan con la carga de células leucémicas y grado de infiltración a médula, que incluyen fiebre asociada a actividad o infección secundaria a neutropenia, fatiga, palidez o letargia secundario a anemia y sangrado, petequias o hematomas secundario a trombocitopenia otros encontrados son dolor óseo, artralgias, linfadenopatías, esplenomegalia y hepatoesplenomegalia (16), en ocasiones se llegan a presentar como urgencia oncológica los cuales pueden incluir síndrome de lisis tumoral, neutropenia febril, leucostasis (por hiperleucocitosis con recuento  $>100.000/\text{mm}^3$ ) presentándose como hipoxia, disnea, cefalea, somnolencia, confusión o visión borrosa, trombocitopenia grave, anemia o masa mediastínica que comprime la tráquea o vena cava superior con consiguiente dificultad respiratoria o síndrome de vena cava superior que es más común en células T (17). Recordar que raras de las veces la LLA se presenta con pancitopenia severa por lo que en este caso debemos de realizar diagnóstico diferencial con aplasia de médula ósea, es importante diferenciar algunos rasgos característicos en la presentación clínica de las LLA de estirpe T (15% del total de las LLA) los cuales incluyen de mayor edad, recuentos leucocitarios mayores y que no es raro que debuten con una masa mediastínica y mayor afectación del sistema nervioso central al diagnóstico.(17)

## Diagnostico:

El diagnóstico ante un niño con sospecha debe iniciarse realizando una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con fracaso hematopoyético o infiltración extra medular, la exploración física deber de ser exhaustiva y minuciosa explorando si hay equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, realizar palpación de hígado y bazo y exploración neurológica, en varones debemos palpar siempre los testículos.(18) En la mayoría de los pacientes encontramos en el hemograma leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombocitopenia (con menos de  $10\,000\text{ cel/ml}$ ) en el 75 % de los casos. (18) En el frotis de sangre periférica se observan linfoblastos, sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza mediante el análisis morfológico, molecular y citogenética del aspirado de médula ósea.(18) Según las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) del 2019 para el diagnóstico LLA en niños incluye: más o igual del 20% de linfoblastos en médula ósea mediante aspirado y biopsia que incluya evaluación celular morfológica con frotis del aspirado con tinción Wright-Giemsa, así como hematoxilina y eosina, inmunofenotipificación mediante citometría de flujo integral así como la

caracterización de la clona leucémica para facilitar el análisis subsecuente de enfermedad mínima residual (18).

Los criterios diagnósticos de la organización mundial de la salud para la LLA es hallazgo de más o igual del 20% de las células nucleadas en médula ósea (MO) sean linfoblastos y sin evidencia de masa extramedular, si el paciente tiene una masa extramedular y afectación de la médula ósea el criterio aumenta a más o igual que el 25 % de las células nucleadas en la MO sean linfoblastos, en el caso de hallar linfoblastos en menos del 20% de las células nucleadas en MO sin evidencia de masa extramedular se puede hacer diagnóstico si el paciente tiene una anomalía citogenética asociada a LLA (19).

Los estudios de abordaje a realizar según las recomendaciones de la Red Nacional Integral de Cáncer para niños con LLA con antecedentes y hallazgos físicos son hemograma completo con diferencial, química sanguínea con panel del síndrome de lisis tumoral incluyendo deshidrogenasa láctica, ácido úrico, potasio, calcio y fósforo, pruebas de función hepática, panel de coagulación intravascular diseminada (Dímero D, fibrinógeno, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial), biopsia de médula ósea, examen citogenético (incluyendo cariotipo de cromosomas en metafase con bandas Giemsa, Hibridación in situ de fluorescencia en interfase (FISH) con detección de anomalías genéticas recurrentes, prueba de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para BCR ABL1, hibridación de genes comparativos de microarreglos o evaluación adicional de variantes patogénicas procesables pronósticas) punción lumbar, estudios de imagen para evaluar afectación extramedular con radiografía de tórax para descartar masa mediastínica, ecografía escrotal si se sospecha de compromiso testicular, tomografía o resonancia cerebral con contraste en caso de síntomas neurológicos, PET-CT si se sospecha de linfoma linfoblástico así como en casos en el cual se planea tratamiento con antraciclinas evaluar función ventricular izquierda mediante ecografía o gammagrafía de medicina nuclear cardíaca. (2)

#### Clasificación:

Existen diversas formas de clasificar las LLA dentro de la más aceptada es la clasificación MIC (Morfológica, Inmunológica y Citogenética). La distingue según el estadio de maduración en que se encuentren los blastos y esta a su vez tienen implicaciones pronósticas. (2)

- Clasificación morfológica:  
Fue establecida por la asociación Franco-Américo-británica (FAB) la cual establece que de acuerdo con las características morfológicas de las células después de la tinción de Wright y las clasifica en tipo 1, Tipo 2 y Tipo 3. (2)
- Tipo 1: La más frecuente (82%) y de mejor pronóstico, ya que su respuesta a tratamiento es muy buena, más común en niños entre 3-7 años. En la tinción se observan linfoblastos pequeños. El compromiso infiltrativo extramedular que se presenta en este tipo de leucemia es moderado,

incluyendo adenopatías y hepatoesplenomegalia. Se encuentra fuertemente asociada con Inmunofenotipo Pre-B.(2)

- Tipo 2: Es la segunda en frecuencia (15%), predominante en sexo masculino, se presenta en edades mayores de 10 años, asociada a una evolución más aguda, pudiendo llegar a ser una urgencia oncológica ya que puede llegar a generar adenopatías masivas en mediastino anterior y superior e insuficiencia respiratoria aguda. (2) Suele encontrarse con leucocitos iniciales  $<50,000/\text{mm}^3$ , es común encontrar infiltración al SNC y/o gónadas, alteraciones renales con hiperuricemia, elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) e insuficiencia prerrenal.(2) Está asociada a Inmunofenotipo T y debe de hacerse diagnóstico diferencial con linfoma linfoblástico de mediastino. (2)
- Tipo 3 (Tipo Burkitt) es el menos frecuente (35%) y también es el de peor pronóstico, no tiene predilección de sexo y se presenta generalmente en pacientes menores de 12 años. (2) Tiene un tiempo de generación celular mucho más rápido y está asociada a adenopatías sistémicas y hepatomegalia/esplenomegalias masivas. Genera con más frecuencia infiltración gonadal que al SNC la cual es poco frecuente en la LLA tipo 3.(2) Se asocia a Inmunofenotipo B y a las translocaciones t(8:14), t(8:22) y t(2:8). (2) También asociado a síndrome de lisis tumoral con datos de uricemia, aumento de la deshidrogenasa láctica, azoemia prerrenal, acidosis láctica, hiperpotasemia y todas las subsiguientes complicaciones por lo que representa una urgencia oncológica. A la tinción se encuentran células vacuoladas (Células tipo Burkitt). (2)
- Clasificación inmunológica:

Se realiza utilizando inmunofluorescencia para identificar los antígenos de superficie de las células leucémicas, las cuales se clasifican en derivas de precursores de linfocitos B o de linfocitos B o T maduros definida por expresión de CD 79a, CD19, HDLA -DR y otros antígenos asociados a células B citoplasmáticas.(2)

La LLA de precursores comunes de células B la cual se presenta el 75% caracterizada por la expresión de CD10 y ausencia de expresión de inmunoglobulina de superficie o citoplasmática, se asocia frecuentemente con citogenética favorable y mejor pronóstico que cualquier subtipo de LLA.(2) LLA pro-B se presenta aproximadamente el 5% de LLA de células B y es el Inmunofenotipo más común en bebés caracterizado por falta de expresión de CD10 y de inmunoglobulina citoplasmática y frecuentemente asociado con reordenamientos del Gen MLL (KMT2A) y LLA Pre-B caracterizada por expresión de la inmunoglobulina citoplasmática, asociada a translocación t(1:19) (q21; p13), translocación (TCf3-PBX1), en el caso de LLA de células T es definida por la expresión de CD3 citoplasmática con CD7 más CD2 o CD5, es frecuentemente asociada con el sexo masculino, edad avanzada, leucocitosis y masa mediastínica, así como anomalías citogenéticas las cuales pueden incluir NOTCH1, FBXW7 y NUP214-AB1 y

el subtipo de precursor de células T temprano caracterizada por ausencia de la expresión de CD1a y CD8 así como expresión débil de CD5 y expresión de células madre o marcador mielóide (2), esta clasificación ha mostrado gran utilidad pronóstica ya que las derivadas de precursores B aparte de ser más comunes tienen mucho mejor pronóstico de las derivadas de las de células T y B maduras.(2) Esta clasificación es empleada para asignar tratamientos específicos y mejorar los resultados obtenidos. Gracias al Inmunofenotipo podemos saber que el tipo más frecuente es la LLA de tipo pre-B CALLA positiva (forma L1). (2) El CALLA es el antígeno más común de la LLA y se le conoce como antígeno de superficie CD10. (2)

- Clasificación citogenética y molecular:

El 60-90% de los pacientes con LLA presentan alguna alteración en la estructura o en el número de cromosomas. Las alteraciones cromosómicas numéricas pueden analizarse mediante citogenética convencional o citometría flujo, empleando un grupo de sondas que hibriden en múltiples localizaciones cromosómicas. (2) La citometría de flujo por su parte estima la ploidía entre de dos o cuatro cromosomas.(2)

Dentro de estas alteraciones citogenéticas se presentan en número hiperdiploidía alta (51-65 cromosomas / célula o índice de ADN >1,16) en un 20-25% de LLA de células B y poco común en LLA de células T es importante mencionar que es característico de las células hiperploides la acumulación de niveles más altos de metrotexato y por ende mayor susceptibilidad a sufrir apoptosis.(2) Hipodiploidía (<44 cromosomas/célula) se presenta 1% de la LLA infantil. A menudo asociado a alteraciones que involucran a IKZF3, TP53, RB1 e IKZF2 y que afectan al receptor de tirosina quinasa y a la señalización de RAS. (2)

Dentro de las alteraciones por alteración en la estructura se encuentran las translocaciones donde se describe ETV6- RUNX1 t (12;21) (p13.2; q22.1) translocación criptica que ocurre en el 20%- 25% de la LLA de células B y es poco común en LLA de células T, con mayor presentación en niños de 2 a 9 años y con mayor presentación en niños blancos que hispanos, así también se describe el Gen de fusión BCR-ABL1 t(9;22) (q34.1;q11.2) llamado cromosoma Philadelphia que ocurre en un 10-15% (4). Es también descrita el subtipo llamado LLA cromosoma Philadelphia (Ph)-Like el cual muestra expresión génica similar a la LLA-B Ph+, pero carece de la proteína de fusión BCR-ABL1 expresada por la t (9;22) (q34.1q11.2), en comparación con LLA Ph+, la LLA Ph-like es tres a cuatro veces más común en niños.(20) Representa 12 a 15% de los niños con LLA-B; hasta 10% de los pacientes con riesgo estándar y 13-14% de los pacientes en riesgo alto. (20) La proporción de hombres sobre mujeres es de 2:1, con mayor prevalencia en hispanos, así como cuenta de leucocitos > 100,000/mL al diagnóstico y suelen tener mayor frecuencia de enfermedad mínima residual positiva o falla al final de la inducción a la remisión. (20) La supervivencia libre de evento y supervivencia general reportada en niños y adolescentes es de 24.1 vs 41% y 72.8 vs 65.8%, respectivamente. (20) Semejante a LLA-B Ph+, LLA Ph-like

muestra alta frecuencia de alteraciones en IKZF1 (70 a 80%). (20) Se han descrito distintas clases de alteraciones que resultan en alteración de diversas cinasas, éstas incluyen la activación de la señalización de JAK-STAT (involucra CRLF2, JAK2, EPOR), fusiones clase-ABL (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRA y PDGFRB); mutaciones en la vía de RAS (KRAS, NRAS, NF1, PTPN1 1) y con menos frecuencia, fusiones (NTRK3, PTK2B, BLNK). Los rearrreglos de CRLF2 (cytokine receptor-like factor 2) ocurren en 50% de los casos de LLA Ph-like, incluyendo la fusión entre P2RY8 (purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 8)-CRLF2 y la translocación IGH (immunoglobulin heavy locus)-CRLF2. (20) Éstos son más comunes en pacientes hispanos. (20) De manera simultánea, las mutaciones puntuales en JAK2 o JAK1 ocurren en la mitad de los casos de LLA-B con rearrreglos de CRLF2. En 15 a 20% de los casos Ph-like sin rearrreglos CRLF2 la señalización de activación vía cinasa ocurre mediante la translocación críptica de genes “clase ABL” ABL1 (Abelson kinase 1), ABL2 (Abelson kinase 2), CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor) o PDGFRB (plated-derived growth factor receptor beta). (20) Estos rearrreglos activan la señalización intracelular mediante la codificación de proteínas de fusión que activan receptores tirosin cinasa y no tirosin cinasa.(20) Otro 10-15% de LLA-B Ph-like alberga fusiones con JAK2 o rearrreglos truncados de EPOR, lo que resulta en la activación de señalización vía JAK/STAT (20).

## Factores pronósticos

Actualmente con los recursos disponibles nos es más accesible identificar a los pacientes con factores de riesgo de presentar recaída, así como la aplicación de tratamiento diferenciados en función al riesgo, cada vez más específicos con el objetivo de poder alcanzar la curación en el 90% de los pacientes diagnosticados, dichos factores pronóstico han sufrido cambios a través de este tiempo y pese a los avances mantienen su valor pronóstico, en la actualidad los podemos dividir de la siguiente manera: (20)

- Características clínicas
  - Edad del paciente:  
La edad entre 1 a 9 años confiere mejor pronóstico, seguida por la de 10 a 15 años, la edad menor a 1 año confiere un pronóstico más desfavorable.(20)
  - Género del paciente, con mayor riesgo el género masculino secundario a que tiene más riesgo por predisponerse a recaída testicular además del SNC. (20)
  - Peso al diagnóstico y durante el tratamiento, el cual se ha visto relacionado con la obesidad. (20)
  - Raza y etnia del paciente con mayor riesgo la raza negra e hispana ya que es más común la presentación de LLA de células T en niños negros, así como

presentar polimorfismos de un solo nucleótido ARID5B en los niños hispanos. (20)

- Recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico, un recuento inicial de leucocitos encima de 50 000cel/mL en unos estudios y de 100 00 cel/ml en otros, pero si bien es una variable continua. (20)
- Afectación a otros sistemas, la afectación del SNC o testicular en momento de diagnóstico, se describe en el 2% de los hombres con LLA siendo más común en el de células T. (20)

- Características de las células leucémicas

- Características Inmunofenotípicas, en el caso de la LLA de células B la ausencia del antígeno de superficie CD10 se asocia a reordenamientos de MLL y mal pronóstico, sin embargo, no está claro si la ausencia de CD10 tiene un significado pronostico independiente. En el caso de LLA de células T generalmente el pronóstico es peor que el de células B, pero el uso de quimioterapia intensiva logra resultados cercanos de LLA de células B. (20)

- Características citogenéticas, son factores de alto riesgo la Hipodiploidía (<44 cromosomas), el gen de fusión BCR-ABL (t:9:22) (q34.2: q 11.2) tiene pronostico históricamente desfavorable el cual con el uso del inhibidor de la tirosina quinasa (Imatinib) ha mejorado la supervivencia. Se describe dentro de este espectro de translocaciones al Ph-Like el cual a menudo se manifiesta con características clínicas desfavorables que le confieren mal pronóstico, a pesar de ser tratadas con esquemas de quimioterapia intensos (20).Dentro de los reordenamientos encontramos MLL (KMT2A) translocación t (4;11) (q21; q23) asociada con afectación del sistema nervioso central y mayor riesgo de fracaso al tratamiento. (20)

- El riesgo de fracaso del tratamiento es mayor en los bebés que en los niños mayores por translocaciones de TCF3-PBX1 t (1;19) (q23; p13.3) y TCF3-HLF t (17;19) (q22; p13).(21) Aunque con la quimioterapia multiagente parece haber mejorado el pronóstico que previamente era desfavorable aún puede estar asociado con una tasa más baja de recaída de la médula ósea pero un mayor riesgo de recaída de SNC (21). La Delección de IKZF1 esta puede ser un predictor independiente de un resultado desfavorable (22).

La amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) asociada con un peor resultado en la LLA de riesgo estándar, pero el tratamiento con quimioterapia de alto riesgo mejora el pronóstico.(21)

Amplificación del PAX5 así como la mutación del CRLF2 está fuertemente asociado con deleciones del IKF1 y mutaciones del JAK, sin embargo no puede ser un factor independiente de mal pronóstico (21).

- Punción lumbar traumática (>10 leucocitos /mL) tienen mayor riesgo de recaída del SNC y peor resultado en general. (23)

- Respuesta al tratamiento inicial:

La calidad y rapidez de la respuesta al tratamiento inicial es un importante factor pronóstico, el cual se puede evaluar de varias formas, una de ellas es la enfermedad mínima residual (EMR) la cual es un importante factor pronóstico por lo que es utilizada para determinar la intensidad de la terapia de post inducción (24).

La respuesta de la EMR en sangre periférica durante la inducción puede ser indicador de buen pronóstico, se describe que el aumento de EMR en el día 8 después del inicio de la quimioterapia de inducción está asociada a un mal pronóstico, así como la disminución de EMR en el día 15 predispone a menor riesgo de fracaso al tratamiento. (23) En el día 7 y 14 iniciada la quimioterapia los blastos detectables aun en medula ósea estaban correlacionados con el riesgo de recaída y se utilizaron en la estratificación de riesgo del Childrens Oncology Group y se encontró que no tiene importancia pronostica en el análisis multivariado que incluye a la EMR al final de la inducción. (23)

- El aclaramiento de blastos en sangre periférica

Se describe que la reducción del recuento de blastos periféricos en  $<1.000/\text{mCL}$  después de la fase con 7 días de prednisona y 1 dosis de metrotexato intratecal, está asociado a un pronóstico más favorable, que la persistencia de estos mayores a esta cifra (24).

La respuesta a la terapia de inducción con múltiples agentes, se ha visto que existe mayor riesgo de recaída si hay blastos después de 7 a 10 días de quimioterapia multifarmacológica, así como se ha visto que la rapidez de aclaramiento a nivel de sangre periférica, tiene importancia pronostica en LLA de células T y B. (25)

La falla de inducción descrita con persistencia de  $>5\%$  de linfoblastos al final de la fase de inducción, ocurre hasta el 5% en los niños con LLA, más común con LLA de células T, LLA de células B con recuento leucocitario alto, LLA positiva para cromosoma Philadelphia, LLA con Reordenamiento MLL y LLA a mayor edad (25).

Otro criterio es el de la persistencia de blastos en la medula ósea el día 15 de tratamiento; una persistencia de 10% o más de blastos es indicativa de alto riesgo o la persistencia de 5% o más de blastos en medula ósea tras 5 semanas de tratamiento es indicativo de un pronóstico muy pobre.(2)

La introducción de la evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM) por citometría de flujo multiparamétrica o por el análisis de los receptores clonales para inmunoglobulinas y de células T han permitido detectar con una alta sensibilidad el grado de la persistencia de las células blásticas en medulas óseas aparentemente en remisión hematológica por lo que se adopta el termino remisión molecular a la evaluación de la respuesta temprana y la correlación observada con la evolución clínica de los

pacientes permite precisar mejor el grupo de paciente de alto riesgo y una nueva clasificación en grupos de riesgo. (2)

## Leucemia Linfoblástica aguda en Hispanos

La leucemia es un problema de salud pública en México, hallazgos en estudios recientes sugieren que esto puede reflejarse en niños que residen en países desarrollados o de altos ingresos por lo que las teorías iniciales que atribuyen esta carga exclusivamente a factores socioeconómicos ha sido ampliamente estudiado e incluso dado lugar a propuestas de modelos clínicos que han sido implementado en países hispanos de bajos y medianos ingresos.(26) Sin embargo los niños y adolescentes hispanos/latinos (H/L) tienen entre 1.2 y 1.75 veces más posibilidades de desarrollar leucemia linfoblástica aguda (LLA) que los blancos no hispanos (NHW) además de tener una tasa de mortalidad 40% más alta que los niños NHM después de corregir los factores socioeconómicos. (26) . Dado que pronóstico de niños con LLA es peor a pesar del país en donde reciban el tratamiento o condición socioeconómica, ha surgido interés en una explicación biológica en los últimos 10 años. (27) En parte, esto se ha atribuido a tasas más altas de alteraciones en CRLF2 (Cytokine Receptor Like Factor 2), en particular en reordenamiento de IGH-CRLF2 y la delección P2RY8- CRLF2 los cuales están presentes entre los pacientes catalogados como de alto riesgo(28) y la presencia de característica de riesgo como la disminución en la incidencia de la fusión ETV6-RUNX1(29).Se han descrito estudios citogenéticos y moleculares que revelaron algunas excepciones en la frecuencia de anomalías clásicas de LLA e pacientes mexicanos como la t (12:21) (ETV: RUNX1) la cual se diagnostica en menor frecuencia en comparación con pacientes en Estados Unidos de América (EE. UU) (29). La t (1;19) (TCF3: PBX1) es más frecuente (7%) así como iAMP21 (4%) (29) , lo que significa que un reordenamiento asociado con el pronóstico de reduce y dos anomalías de mal pronóstico tienen un ligero aumento, Recientemente se ha determinado por primera vez los reordenamientos de CRLF2 y sobreexpresión descrita en todos los pacientes con LLA Pre-B Ph-Like, aumento en la frecuencia de la delección P2RY8: CRLF2 (18%) y el reordenamiento IGH: CRLF2 (7%) incluido en el 50% de los casos con sobreexpresión de CRLF2, además de los polimorfismo de nucleótido único (SNP) en ARID5 B y GATA2 que están asociados con la predisposición a LLA-B y/o mal pronóstico son más frecuentes entre H/L (27). La traslocación de IGH-CRLF2 está muy aumentada en LLA-B así como a delección de IKZF1 y la traslocación de IGH-CRLF2 son cada uno asociado a un mal pronóstico y las proteínas IKAROS y CRLF2 regulan una gran cantidad de genes y/o vías que promueven la progresión de la leucemia y la resistencia a los medicamentos. Por lo tanto estos datos proporcionan evidencia de la translocación de IGH CRLF2 y la eliminación de IKZF1 como determinantes biológicos de la

disparidad de salud en pacientes pediátricos con B-ALL para H/L y sugieren una justificación biológica para un peor pronóstico para niños H/L con LLA. (27)

Factores pronósticos después de la primera recaída

- Los factores que cobran importancia posterior a una primera recaída son:
- Sitio de recaída, se describe mejor pronóstico recaída a un sitio extramedular que a una recaída en medula ósea. (2)
- Tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída (2)
- Características del paciente como la edad, el recuento de glóbulos blancos en el momento de recaída. (2)
- Clasificación de grupos de riesgo en el diagnóstico inicial. (2)
- Respuesta a la terapia de reinducción. (2)
- Alteraciones genómicas y características citogenéticas. (2)
- Inmunofenotipo (2).

Tratamiento:

El uso óptimo de los fármacos utilizados fue desarrollado desde la década de 1950 hasta los ochenta, siendo de forma dirigida a los factores de riesgo, categorizando a cada paciente, todo esto basado en ensayos clínicos, los cuales nos han llevado a una mejora constante de los resultados obtenidos. (2)

Para un tratamiento exitoso en la Leucemia linfoblástica aguda implica un régimen de múltiples fármacos, que se dividen en diversas fases comprendiendo: Inducción, consolidación y mantenimiento, así como la terapia dirigida a sistema nervioso central, el tiempo de duración oscila entre 2 a 3 años según el Inmunofenotipo y la categoría de riesgo. (2)

Además de tratamiento oncológico es importante soporte nutricional, tratamiento de infecciones con antibióticos de amplio tanto profiláctico con carga tumoral alta, así como tratamiento del desequilibrio metabólico como la hiperuricemia y la leucoféresis en caso de carga leucocitaria alta. (2)

La estratificación de riesgo informa el enfoque del tratamiento, por lo que las características de paciente, células leucémicas (Inmunofenotipo, citogenética) y la respuesta al tratamiento inicial se utiliza para predecir el riesgo de fracaso al tratamiento. (2) Se considera a grupos de mayor riesgo quien se tratan de acuerdo por protocolos de grupos de riesgo para indicar terapia ya sea más intensiva o con mayor medida de apoyo. (2)

Para LLA de reciente diagnóstico la quimioterapia es el pilar de tratamiento el cual cuenta de 4 componente principales (2):

- Terapia de inducción a la remisión donde el objetivo es la remisión completa sin evidencia clínica o molecular de la enfermedad con duración entre 4 a 6 semanas y se usa un régimen de 3 o 4 medicamentos que consiste en vincristina, L-asparginasa y un corticoesteroide con o sin antraciclina el

siguiente paso es en caso de no lograrse la remisión completa se administra quimioterapia adicional y posteriormente candidato a trasplante de médula ósea.(2) En el caso de alcanzarse la remisión y tratamiento continua con fase de consolidación.(2) La fase de inducción conlleva mayor riesgo de infección y muerte relacionadas con el tratamiento.(2)

- Terapia de consolidación inicia posterior a lograr la remisión completa existen regímenes que generalmente duran de 6 a 9 meses y generalmente incluyen alguna combinación con ciclofosfamida, vincristina y quimioterapia intratecal. (2) Durante esta fase se conlleva un alto riesgo de efectos adversos relacionados con el tratamiento. (2)
- Terapia dirigida a sistema nervioso central el cual está indicado en todos los niños incluso si no existe compromiso a este sistema, inicia durante la inducción y puede o no continuar durante el mantenimiento, la quimioterapia Intratecal y la quimioterapia sistémica dirigida a sistema nervioso central es con metrotexato solo o con terapia triple con metrotexato, citarabina e hidrocortisona. La quimioterapia sistémica a SNC se utiliza típicamente dexametasona, L-asparginasa y metrotexato con o sin rescate de leucovorina, es estándar en todos los niños.(2) La radioterapia craneal se usa con poca frecuencia y generalmente se reserva para niños con mayor riesgo de recaída a SN. (2)
- Terapia de mantenimiento generalmente continua hasta que la LLA ha estado en remisión completa durante 2-3 años y típicamente consiste en mercaptopurina por vía oral diaria y metrotexato por vía oral o parenteral semanalmente junto con pulsos de vincristina y un corticoide (prednisona o dexametasona). (2) El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) generalmente reserva para niños con falla a la inducción o riesgo muy alto de recaída. (2)
- El manejo de LLA en recaída se basa en múltiples características del pronóstico, especialmente la duración en la remisión los cuales podemos dividir según el sitio de la recaída.(2)  
En la recaída a médula ósea se utiliza quimioterapia de reinducción si se logra la remisión completa se continua con terapia post-reinducción que consiste en quimioterapia y TCMH. (2)  
Recaída extramedular aislada:  
Recaída a SNC que se trata con quimioterapia sistémica e intratecal y radiación craneal más TCMH en niños con LLA de células T o recaída temprana.(2)  
Recaída testicular quimioterapia de reinducción seguida de radiación testicular u orquiectomía si no se logra la remisión completa. (2)  
Se considera inmunoterapia, así como la terapia con anticuerpos monoclonales o terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) para la LLA en recaída o refractaria. (2)  
Es importante durante el tratamiento prevenir y manejar las complicaciones comunes como infecciones, complicaciones relacionadas como la terapia, convulsiones y síndrome de lisis tumoral. (2)

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Leucemia linfoblástica Aguda (LLA) es la principal causa de Cáncer Infantil en México, representa alrededor del 50% de todos los casos. La principal complicación grave del tratamiento de la LLA es la recaída. Es evidente, la elevada frecuencia de recaída que se presenta en los pacientes hispanos, particularmente en los mexicanos, al compararla con la frecuencia de recaída de los grandes grupos colaborativos en Cáncer Infantil, que tratan principalmente pacientes caucásicos. Lo que nos orienta a la existencia de factores adicionales, a los ya reconocidos internacionalmente como asociados a riesgo de recaída, particularmente a la recaída muy temprana.

El progreso y mejora de resultados en el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA a lo largo de los últimos 70 años, se ha visto principalmente favorecido por la detección y seguimiento de factores de riesgo, que integren subgrupos de riesgo y tratamiento, cada vez más especializado.

Hasta nuestro conocimiento, no existen datos concluyentes que indiquen factores asociados a la recaída particularmente en población hispana, sin embargo, debe existir una diferencia que afecta a los pacientes hispanos de manera particular, orientando hacia un posible origen biológico y definitivamente social.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuales son los principales factores que se presentan en las recaídas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda del INP?

## 7. JUSTIFICACIÓN

El punto más importante para lograr la curación de un paciente con LLA pediátrica, es la asignación y seguimiento adecuada de tratamiento, misma que depende del conocimiento de los factores de riesgo asociados a la enfermedad. Hablar de LLA implica, más que un solo diagnóstico, un proceso biológico heterogéneo que para su adecuada estadificación y asignación de tratamiento requiere conocimiento integral de factores biológicos, clínicos y en ocasiones sociales para lograr el mejor resultado para el paciente.

Dentro de este espectro existen algunos factores que incrementan el riesgo de recaída, que han sido principalmente estudiados en población caucásica. Sin embargo, es importante buscar una individualización de factores, considerando la experiencia en el tratamiento de pacientes hispanos, pues la diferencia biológica entre estas 2 poblaciones (caucásicos e hispanos), ha tomado importancia en los últimos 5 años.

Determinar factores específicos, que se presenten en la población de pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, permitirá una mejor asignación de tratamiento y mejorar la calidad de vida y desenlace del paciente, evitando recaídas.

## 8. OBJETIVOS

### Objetivo General

Conocer los factores de riesgo según las características clínicas del paciente y propias de la enfermedad (Inmunofenotípicas, Citogenéticas y de respuesta Inicial al tratamiento) que se presentan en las recaídas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el el Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo de 2015 a 2021

### Objetivos Específicos

1. Describir la frecuencia de edades que se asocian mayormente a recaída en los pacientes con LLA en el INP
2. Identificar si existe riesgo asociado a las características epidemiológicas de los paciente del INP con diagnostico de LLA para sufrir recaída
3. Identificar si existe riesgo asociado a las características clínicas de los paciente del INP con diagnostico de LLA para sufrir recaída
4. Identificar si existe riesgo asociado a las características biológicas de los paciente del INP con diagnostico de LLA para sufrir recaída

## 9. TIPO DE ESTUDIO

Observacional, Retrospectivo, Longitudinal, Analítico

## 10. MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda diagnosticados y tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría

Criterios De Inclusión

1. Pacientes menores de 18 años, cualquier género, con diagnóstico fenotípico, inmunológico y citogenético confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Enero de 2017 a Enero del 2022
2. Pacientes tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico definitivo de Linfoma Linfoblástico.

Diseño del estudio

A través del registro de diagnósticos del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría se obtuvieron los expedientes clínicos clasificados como Leucemia linfoblástica Aguda Clasificado en CIE 10 como C91

Se revisaron todos los casos con diagnóstico histopatológico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría y se cotejaron todos los casos obtenidos del registro de diagnósticos del archivo clínico con la base de datos del departamento de Oncología .

Del expediente clínico se obtuvieron los siguientes datos: edad al diagnóstico, género, diagnóstico histológico y fecha del diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, características clínicas al diagnóstico, anormalidades físicas y/o síndromes asociados, estadio, presencia de Recaída durante el tratamiento antineoplásico y/o al término de éste, características presentadas en los pacientes que presentaron. Los datos fueron recolectados en hojas de recolección de datos diseñadas específicamente para los mismos y con ellos se conformó una base de datos en el programa Excel, mismo que se exportó al paquete SPSS en el cual se realizó el análisis descriptivo de las siguientes variables del estudio.

## 11. VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Edad al diagnóstico	Número de meses cumplidos, según fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua	Meses
Sexo	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino o Masculino
Valoración nutricional	Parámetro antropométrico el cual es resultado del índice del peso entre la altura al cuadrado evaluado y clasificado mediante percentiles para la edad	Cualitativa Nominal Polinómica	Bajo peso Peso normal Sobrepeso Obesidad
Glóbulos blancos al diagnóstico	Numero de glóbulos blancos al diagnóstico	Cuantitativa Dicotómica	Menos de 50 000 ml Mas de 50 000 ml
Afectación extramedular (SNC)	Blastos + en LCR o Imagen o clínica neurológica	Nominal Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Afectación extramedular (Testículo)	Testiculomegalia	Nominal Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Afectación extramedular (Otro)	Blastos encontrados en un sitio distinto a medula ósea, LCR y testículo	Nominal Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Inmunofenotipo	Clasificación diagnóstica de acuerdo con el origen inmunológico de	Nominal Cualitativa	LAL-B LAL-T OTRO

	las células leucémicas		
Índice de DNA	Promedio entre el contenido de DNA leucémico estudiar y el contenido de DNA en células normales en fase G=/G1	Nominal Cualitativa	Hiperdiploidía con más de 50 cromosomas IDNS >o= 1.16 Hiperdiploidía con 47 a 50 cromosomas IDNA =1.0 Diploide 46 cromosomas con anomalidades numéricas o estructurales = IDNA=1.0 Diploide 46 cromosomas normales IDNA =1.0 Hipodiploidía menos de 46 cromosomas IDNA < 1.0
Cariotipo (numérico)	Plodía de los cariotipos de las células leucémicas  Alteración numérica en los cariotipos de las células leucémicas		Mas de 50 cromosomas Menos de 50 cromosomas
Translocación que define Subgrupo Ph+	Translocación (9:22) (q34; q11) -BCR/ABL	Nominal Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Translocación que define Subgrupo ETV6-RUNX1	Translocación (12;21) (p13; q22) -ETV6/RUNX1	Nominal Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Translocación que define Subgrupo TCF3	Translocación (17;19) (q22; p13) -TCF3/HLF	Nominal Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Translocación que define Subgrupo MLL - r+	Translocación (4;11) (q21; q23) -KMT2A/AFF1	Nominal Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo

Punción lumbar traumática	Reporte de punción lumbar traumática (eritrocitos en LCR) en primera punción diagnóstica	SI Nominal	Positivo Negativo
Enfermedad mínima residual durante la inducción (8-16)	Presencia de blastos en Medula ósea durante la inducción	Nominal	Positiva Negativa
Enfermedad mínima residual al fin de la inducción (28-36)	Presencia de blastos en Medula ósea al final de la inducción	Nominal	Positiva Negativa
Enfermedad mínima residual fin de la consolidación (56-64)	Presencia de blastos en Medula ósea al final de la consolidación	Cualitativa Nominal	Positiva Negativa
Enfermedad mínima residual posterior	Presencia de blastos en Medula ósea posterior de los 65 días	Cualitativa Nominal	Positiva Negativa
Recaída	Presencia de blastos en sangre posterior a haber concluido el tratamiento	Cualitativa Nominal	Si No
Tiempo de diagnóstico a recaída	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la recaída	Cuantitativa Continua	Meses
Estado al último encuentro	Estado vital del paciente	Cualitativa Nominal	1) Vivo sin enfermedad 2) Vivo con enfermedad 3) Muerto por enfermedad 4) Muerto con otras causas
Perfil de expresión Ph Like	Presencia de anomalías compatibles con el	Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo

	perfil de expresión Ph Like		
Región de origen de los padres (México)	Lugar de origen de los padres según la región del país	Cualitativa Nominal	Sureste Norte Centro
Región de residencia del niño (México)	Lugar de residencia del paciente según la región del país	Cualitativa Nominal	Sureste Norte Centro

## 12. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra de este estudio comprenderá el universo de expedientes de pacientes que cumplan con los criterios señalados, estimando a través de los reportes nacionales de incidencia total de casos de Leucemia linfoblástica aguda en pacientes menores de 18 años (2017), alrededor de 1000 pacientes, de los que, entre el 5 y 7% son atendidos en el INP por el servicio de oncología (50 anuales), estimando entre 20 y 30% de recaídas (10 pacientes anuales), se espera completar una muestra de al menos 50 pacientes.

## 13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectaran los datos los cuales se codificarán e ingresarán en una base de datos para el programa estadístico SPSS versión 25 para su análisis. Se obtendrán estadísticas descriptivas de acuerdo al tipo de variable a saber. Se analizarán resultados en el caso de las variables cuantitativas (edad al diagnóstico, tiempo transcurrido entre la remisión y la recaída, tiempo total de seguimiento) se realizarán en primer lugar una prueba de Kolmogórov-Smirnov para realizar un ajuste en cuanto a la distribución normal y en caso de normalidad se obtendrán las medidas de tendencia central a expensas de media, desviación estándar, valor máximo mínimo respectivamente; en caso de resultado de variable anormal se obtendrán frecuencias y de ser relevantes, rangos intercuartilares; en el caso de las variables cualitativas (sexo, procedencia, presencia de translocaciones, factores de riesgo, riesgo al diagnóstico de la recaída, tratamiento de primera línea, tiempo de evolución, tratamiento para la recaída y eventos de muerte) se obtendrán frecuencias absolutas y porcentajes.

Se utilizarán las variables continuas, de estrato y de factor para análisis de la distribución de eventos mediante curvas de supervivencia global y libre de enfermedad utilizando el método de Kaplan Meier y se evaluará la influencia de factores de riesgo mediante el método de log-rank considerándose

estadísticamente significativo los valores con una  $p < 0.05$ . Finalmente, los datos se resumirán y organizarán en tablas y gráficos.

#### **14. ASPECTOS ETICOS**

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, que 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. Para efectos de este Reglamento, este protocolo de investigación se clasificó en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Los mecanismos de seguridad también incluirán:

1. Revisión de este protocolo por el Grupo Académico de Enseñanza del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Archivo de la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
3. Toda la información será concentrada en las hojas de recolección de datos.
4. Manejo confidencial de la información del estudio, así como el manejo anónimo de la identidad de los pacientes.

#### **RECURSOS MATERIALES**

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos

## 15. RESULTADOS

De los 371 expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda durante el periodo establecido de enero de 2017 a enero del 2022 tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el cual se identificaron 30 pacientes que sufrieron recaída durante su tratamiento tomando a este evento en comparación con los 341 pacientes que no ocurrieron con lo que se analizaron y se identificaron los principales factores de riesgo que presentaron.

Estos factores de riesgo se agruparon por factores epidemiológicos, clínicos y biológicas de la enfermedad y propias del paciente.

Dentro de las características clínicas del 8% que presentó recaída, la edad menor de 1 año y mayor de 10 años presentó mayor riesgo con un 12.4% que la edad entre 1 a 10 años presentándose en un 6.2% comprobándose con Chi-cuadrado de Pearson con significancia **0.044** y razón de riesgo con intervalo de confianza >1 (gráfico 1 y 2).

Prueba de Chi-Cuadrado					Estimación de riesgo				
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Valor	Intervalo de confianza de 95 %		
							Inferior	Superior	
Chi-cuadrado de Pearson	4.048 <sup>a</sup>	1	.044			Razón de ventajas para EDAD AL DIAGNOSTICO (MENOR DE 1 AÑO Y MAYOR DE 10 AÑOS / ENTRE 1 Y 10 AÑOS)	2.139	1.006	4.548
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3.259	1	.071						
Razón de verosimilitud	3.785	1	.052						
Prueba exacta de Fisher				.061	.039				
Asociación lineal por lineal	4.037	1	.045			Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	1.998	1.010	3.953
N de casos válidos	371					Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA	.934	.866	1.008
						N de casos válidos	371		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9.14.  
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico 1, Gráfico 2

El sexo masculino presenta tendencia a ser un factor de riesgo (recaída 10.5% en comparación con el sexo femenino con un 5.3%) sin embargo esta comparación no llegó a la significancia estadística (p=0.65) (Gráfico 3).

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.401 <sup>a</sup>	1	.065		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2.733	1	.098		
Razón de verosimilitud	3.516	1	.061		
Prueba exacta de Fisher				.085	.048
Asociación lineal por lineal	3.392	1	.066		
N de casos válidos	371				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13.83.  
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico 3

En el estado nutricional al diagnóstico la eutrofia tuvo mayor asociación con recaída (10.2% vs 4.9%) a diferencia de la desnutrición, sobrepeso y obesidad, igualmente sin llegar a la significancia estadística ( $p=0.71$ ) y un intervalo de confianza  $<1$  (Gráfico 4 y 5)

Pruebas de chi-cuadrado					Estimación de riesgo				
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Intervalo de confianza de 95 %			
						Valor	Inferior	Superior	
Chi-cuadrado de Pearson	3.249 <sup>a</sup>	1	.071			Razón de ventajas para ESTADO NUTRICIONAL AL DIAGNOSTICO (EUTROFICO / DESNUTRICION, SOBREPESO Y OBESIDAD)	2.196	.917	5.261
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2.582	1	.108			Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	2.074	.914	4.706
Razón de verosimilitud	3.468	1	.063			Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA	.944	.891	1.001
Prueba exacta de Fisher				.080	.051	N de casos válidos	367		
Asociación lineal por lineal	3.240	1	.072						
N de casos válidos	367								

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 11.61.  
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico 4, Gráfico 5

La cuenta leucocitaria mayor a 50,000 si se presentó como factor de riesgo estadísticamente significativo para recaída presentandose en un 14.6% en comparación a una cuenta menor 50,000 con un 6.2% con una significancia 0.01 y un intervalo de confianza  $>1$  (Gráfico 6 y 7).

Pruebas de chi-cuadrado					Estimación de riesgo				
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Intervalo de confianza de 95 %			
						Valor	Inferior	Superior	
Chi-cuadrado de Pearson	6.072 <sup>a</sup>	1	.014			Razón de ventajas para CUENTA LEUCOCITARIA AL DIAGNOSTICO (MAYOR DE 50 000 / MENOR DE 50 000)	2.581	1.188	5.609
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	4.994	1	.025			Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	2.350	1.181	4.675
Razón de verosimilitud	5.339	1	.021			Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA	.910	.828	1.000
Prueba exacta de Fisher				.021	.016	N de casos válidos	371		
Asociación lineal por lineal	6.056	1	.014						
N de casos válidos	371								

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6.63.  
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico 6, Gráfico 7

El inmunofenotipo **no** Pre-B se asoció con mayor riesgo de recaída con un 12.5 % que el inmunofenotipo Pre-B presentándose en un 8.2% sin embargo al comprobarse con prueba de Chi-Cuadrado presentó 0.46 y un intervalo de confianza <1 por lo que este factor no mostró significancia (Gráfico 8 y 9).

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.538 <sup>a</sup>	1	.463		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.125	1	.723		
Razón de verosimilitud	.480	1	.489		
Prueba exacta de Fisher				.443	.332
Asociación lineal por lineal	.536	1	.464		
N de casos válidos	354				

a. 1 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.03.  
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para INMUNOFENOTIPO (Inmunofenotipos no Pre-B / Inmunofenotipo Pre-B)	1.603	.449	5.721
Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	1.528	.499	4.675
Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA	.953	.816	1.112
N de casos válidos	354		

Gráfico 8, Gráfico 9

Respecto a la ploidia analizada por índice de DNA al diagnostico, se observó que la hipodiploidía (interpretada como iDNA <0.8) presentó mayor eventos de recaída con un 22.2% que la no hipodiploidía (iDNA >0.9) y en zona gris (iDNA 0.8 y 0.89) con un 7.7% que se corroboró con significancia de 0.009 y un intervalo de confianza >1.2 (Gráfico 10 y 11).

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.735 <sup>a</sup>	1	.009		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	5.258	1	.022		
Razón de verosimilitud	5.611	1	.018		
Prueba exacta de Fisher				.016	.016
Asociación lineal por lineal	6.702	1	.010		
N de casos válidos	204				

a. 1 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3.71.  
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para DNA DIPLOIDIA (HIPODIPLOIDE / EUPLOIDE Y ZONA GRIS)	3.407	1.294	8.971
Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	2.872	1.285	6.416
Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA	.843	.704	1.009
N de casos válidos	204		

Gráfico 10, Gráfico 11

Mientras que la mala respuesta a la ventana esteroidea no se asoció con mayor de probabilidad de recaída solo presentandose en 5.3% en caso contrario con la buena respuesta presentandose en un 9.9% pero no presentó significancia ( $p=0.134$ ) (Gráfico 12 y 13).

Pruebas de chi-cuadrado					Estimación de riesgo			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Intervalo de confianza de 95 %		
						Valor	Inferior	Superior
Chi-cuadrado de Pearson	2.244 <sup>a</sup>	1	.134			.516	.214	1.243
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1.683	1	.195					
Razón de verosimilitud	2.379	1	.123					
Prueba exacta de Fisher				.162	.095			
Asociación lineal por lineal	2.237	1	.135					
N de casos válidos	354							

Estimación de riesgo			
	Valor	Inferior	Superior
Razón de ventajas para RESPUESTA A LA VENTANA ESTEROIDEA (MALA RESPUESTA / BUENA RESPUESTA)	.516	.214	1.243
Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	.542	.238	1.233
Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA	1.050	.990	1.115
N de casos válidos	354		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10.73.  
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico 12, Gráfico 13

Mientras el indicador pronostico a recaída utilizado actualmente con la realizacion de enfermedad minima residual a mitad y al final de la induccion no mostró significancia ya que aunque fuese negativa en ambos casos se presento recaída en un 8.7% y 8.8% respectivamente en comparacion que cuando se detecto positiva en menor porcentaje (Gráfico 14,15,16,17,18 y 19)

Pruebas de chi-cuadrado					Estimación de riesgo			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Intervalo de confianza de 95 %		
						Valor	Inferior	Superior
Chi-cuadrado de Pearson	.831 <sup>a</sup>	1	.362			.606	.205	1.795
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.452	1	.502					
Razón de verosimilitud	.906	1	.341					
Prueba exacta de Fisher				.476	.259			
Asociación lineal por lineal	.829	1	.363					
N de casos válidos	371							

Estimación de riesgo			
	Valor	Inferior	Superior
Razón de ventajas para ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL MITAD DE LA INDUCCION (POSITIVA / NEGATIVA O NO REPORTADA)	.606	.205	1.795
Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	.628	.226	1.744
Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA	1.036	.970	1.106
N de casos válidos	371		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5.90.  
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico 14, Gráfico 15

**Tabla cruzada ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL MITAD DE LA INDUCCION\*ORIGEN**

			ORIGEN		Total
			CON RECAIDA	SIN RECAIDA	
ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL MITAD DE LA INDUCCION	POSITIVA	Recuento	4	69	73
		% dentro de ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL MITAD DE LA INDUCCION	5.5%	94.5%	100.0%
	NEGATIVA O NO REPORTADA	Recuento	26	272	298
		% dentro de ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL MITAD DE LA INDUCCION	8.7%	91.3%	100.0%
Total		Recuento	30	341	371
		% dentro de ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL MITAD DE LA INDUCCION	8.1%	91.9%	100.0%

**Gráfico 16**

**Tabla cruzada ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL FINAL DE LA INDUCCION\*ORIGEN**

			ORIGEN		Total
			CON RECAIDA	SIN RECAIDA	
ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL FINAL DE LA INDUCCION	POSITIVA	Recuento	3	72	75
		% dentro de ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL FINAL DE LA INDUCCION	4.0%	96.0%	100.0%
	NEGATIVO O NO REPORTADA	Recuento	26	268	294
		% dentro de ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL FINAL DE LA INDUCCION	8.8%	91.2%	100.0%
Total		Recuento	29	340	369
		% dentro de ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL FINAL DE LA INDUCCION	7.9%	92.1%	100.0%

**Gráfico 17**

**Estimación de riesgo**

Pruebas de chi-cuadrado					Intervalo de confianza de 95 %			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Valor	Inferior	Superior
Chi-cuadrado de Pearson	1.936 <sup>a</sup>	1	.164			.429	.126	1.459
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1.325	1	.250					
Razón de verosimilitud	2.235	1	.135					
Prueba exacta de Fisher				.229	.121			
Asociación lineal por lineal	1.931	1	.165					
N de casos válidos	369							

Razón de ventajas para ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL FINAL DE LA INDUCCION (POSITIVA / NEGATIVO O NO REPORTADA)								
Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	.452		.141			1.053	.993	1.116
Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA								
N de casos válidos	369							

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5.89.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**Gráfico 18, Gráfico 19**

Dentro de las características epidemiológicas se sospechó que los pacientes con origen en estados del centro del país se presentó mayor recaída aun comparando en conjunto los estados del norte y sur del país presentándose con un 8.3% de casos de recaída en pacientes el Centro y con un 7.2 en pacientes de Sur y Norte sin embargo no logró la significancia estadística ( $p=0.7$ ), así mismo se analizó el riesgo según su lugar de residencia sin embargo en el 100% de los casos se encontró que durante su diagnóstico los pacientes residieron en el centro del país por lo que esta variable no se tomó como valor (Gráfico 20 y 21).

Pruebas de chi-cuadrado					Estimación de riesgo				
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Intervalo de confianza de 95 %			
						Valor	Inferior	Superior	
Chi-cuadrado de Pearson	.085 <sup>a</sup>	1	.771						
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.002	1	.963						
Razón de verosimilitud	.087	1	.768						
Prueba exacta de Fisher				1.000	.499				
Asociación lineal por lineal	.084	1	.772						
N de casos válidos	370								
						Razón de ventajas para LUGAR DE ORIGEN (Centro / Norte y Sur)	1.159	.427	3.145
						Para cohorte ORIGEN = CON RECAIDA	1.146	.455	2.887
						Para cohorte ORIGEN = SIN RECAIDA	.989	.918	1.065
						N de casos válidos	370		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5.59.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico 20, Gráfico 21.

En las características biológicas se encontraron que las todas la leucemias linfoblástica diagnosticadas y que se encontraron en ellas alguna mutación presentaron recaída dentro de las cuales se reportaron las siguientes CRLF2, NRASX2, JAKKRAS, SECRLF, IGH CRLF2, P2RY8CRLF2, ABL, RAS, IK6, ETV6RUNX1, TCF3

De los pacientes a los que se encontró PhLike+ presentaron recaída en el 100%, ( $p=0.00$ ) (Gráfico 22)

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	344.000 <sup>a</sup>	2	.000
Razón de verosimilitud	34.426	2	.000
Asociación lineal por lineal	47.779	1	.000
N de casos válidos	344		

a. 5 casillas (83.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .01.

Gráfico 22

**TABLA 1. FACTORES ASOCIADOS A RECAIDA EN PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

<b>Variable</b>	<b>Factor favorable</b>	<b>Factor de riesgo</b>	<b>Significancia estadística</b>
<b>Epidemiológicos y clínicos</b>			
<b>Edad</b>	1-10 años	<1 año y > 10 años	P=0.044
<b>Sexo</b>	Femenino	Masculino	P= 0.65
<b>Peso</b>	Desnutrición, sobrepeso y obesidad	Eutrófico	P= 0.71
<b>Lugar de procedencia</b>	Sur y norte del país	Centro del país	P=0.7
<b>Cuenta leucocitaria inicial</b>	< 50 000 leucocitos	>50 000 leucocitos	P=0.01
<b>Biológicos y Genéticos</b>			
<b>Inmunofenotipo</b>	Pre-b	No Pre-b	P=0.46
<b>Citogenéticos Genómicos</b>		Todas las mutaciones y re-arreglos dentro de los cuales se encontraron: CRLF2, NRASX2, JAKKRAS, SECRLF, IGH CRLF2, P2RY8CRLF2, ABL, RAS, IK6, ETV6RUNX1, TCF3,	P=0.00
<b>Ph Like</b>	Ph Like negativo	Ph Like positivo	P=0.00
<b>Ploidía</b>	Euploidía	Hipodiploidía Zona Gris	P=0.009
<b>Respuesta temprana a tratamiento</b>	No se encontró significancia		

## 16. DISCUSIÓN

Los factores de riesgo clínicos, epidemiológicos y biológicos que presentan los pacientes al diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) son muy importantes conocerlos ya que marcan una pauta para el pronóstico del paciente, dentro de nuestra investigación se encontró que los pacientes diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría obedecen a algunos de los factores establecidos

como de riesgo para recaída en la literatura, y se identificaron nuevos factores que biológicamente mostraban tendencia a ser buenos predictores. El Ph Like y el índice de DNA.

## 17. CONCLUSIÓN

Como resultado de esta investigación de los factores clínicos, biológicos y epidemiológicos en la Leucemia Linfoblástica aguda para presentar recaída se concluye la persistencia de la importancia de la edad y el conteo leucocitario, que continúan relevantes pese a los nuevos esquemas de quimioterapia empleados (que incluyen al menos dos intensificaciones, uso de metotrexate a altas dosis y mantenimiento prolongado), y de manera relevante se agrega la sospecha del grupo de LLA Ph-Like+ como factor de riesgo y el índice de DNA debe considerarse un factor de riesgo. Adicionalmente el estado nutricional parece no tener relación con la recaída.

## 18. BIBLIOGRAFIA

1. (RCNA) Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Cáncer Infantil en México | Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia | Gobierno | gob.mx [Internet]. Epidemiología del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia. 2019 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
2. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Inf Summ [Internet]. 2002 [cited 2021 Jul 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389206>
3. Rooks, M.G and Garrett, W.S 2016. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
4. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9881):1943–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4)
5. Pieters R, Carroll WL. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2010;24(1):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.11.014>
6. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9840):499–505. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0)
7. Freedman DM, Stewart P, Kleinerman RA, Wacholder S, Hatch EE, Tarone RE, et al. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic

- leukemia. *Am J Public Health*. 2001;91(4):564–7.
8. Chen M, Chang CH, Tao L, Lu C. Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(4):719–29.
  9. Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MAT, Rader G, Steinmaus C. Parental, in Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2016;183(1):1–14.
  10. Chunxia D, Meifang W, Jianhua Z, Ruijuan Z, Xiue L, Zhuanzhen Z, et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: A meta-Analysis. *Med (United States)*. 2019;98(28).
  11. Milne E, Greenop KR, Metayer C, Schüz J, Pombo-de-oliveira MS, Infante-rivard C, et al. NIH Public Access. 2014;133(12):2968–79.
  12. Urhoj SK, Raaschou-Nielsen O, Hansen AV, Mortensen LH, Andersen PK, Nybo Andersen AM. Advanced paternal age and childhood cancer in offspring: A nationwide register-based cohort study. *Int J Cancer*. 2017;140(11):2461–72.
  13. Greenbaum S, Sheiner E, Wainstock T, Segal I, Ben-Harush M, Sergienko R, et al. Cesarean Delivery and Childhood Malignancies: A Single-Center, Population-Based Cohort Study. *J Pediatr [Internet]*. 2018;197:292-296.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.049>
  14. Bailey HD, Armstrong BK, De Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Lockwood L, et al. Exposure to diagnostic radiological procedures and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(11):2897–909.
  15. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: A meta-analysis and systematic review. *JAMA Pediatr*. 2015;169(6):1–9.
  16. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am [Internet]*. 2009;23(4):655–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>
  17. Nazemi KJ, Malempati S. Emergency Department Presentation of Childhood Cancer. *Emerg Med Clin North Am [Internet]*. 2009;27(3):477–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2009.04.008>
  18. Tomizawa D, Kiyokawa N. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Disord Child Pathog Treat*. 2017;33–60.
  19. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–51.
  20. López-Hernández G, Gerardo López Hernández C. Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos Acute lymphoblastic leukemia. Genetic mechanisms. *Rev Hematol Mex* 2019 octubre-diciembre [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 13];20(4):273–7. Available from: <https://doi.org/10.24245/rhematol>.
  21. Moorman A V., Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell

- precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(5):429–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70066-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70066-8)
22. Krentz S, Hof J, Mendioroz A, Vaggopoulou R, Dörge P, Lottaz C, et al. Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(2):295–304.
  23. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, 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. 2008 [cited 2021 Jul 8]; Available from: <http://www.r-project.org>
  24. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, 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*. 2008;111(12):5477–85.
  25. D Isaacson, J L Mueller JCN and SS. 基因的改变NIH Public Access. *Bone*. 2006;23(1):1–7.
  26. Shah SC, Kayamba V, Peek RM, Heimbürger D. Cancer control in low- And middle-income countries: Is it time to consider screening? *J Glob Oncol*. 2019;2019(5):1–8.
  27. Raca G, Feng HA, James Y, Jonathon B, Reeves ME, Gowda C, et al. Increased Incidence of IKZF1 deletions and IGH-CRLF2 translocations in B-ALL of Hispanic / Latino children — a novel health disparity To the Editor : *Leukemia* [Internet]. 2021;2399–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-021-01133-4>
  28. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, Wharton W, Mikhail FM, Carroll AJ, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(26):5312–21.
  29. Zavala VA, Bracci PM, Carethers JM, Carvajal-Carmona L, Coggins NB, Cruz-Correa MR, et al. Cancer health disparities in racial/ethnic minorities in the United States. *Br J Cancer* [Internet]. 2021;124(2):315–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-01038-6>