



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE ADN  
EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS NIÑOS CON  
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

***DRA. CANDY GUADALUPE RIOS GARCÍA***



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE ADN  
EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS NIÑOS CON  
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

***DRA. CANDY GUADALUPE RIOS GARCÍA***



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE ADN EN LA  
SUPERVIVENCIA DE LOS NIÑOS CON  
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

***DRA. CANDY GUADALUPE RIOS GARCÍA***

**Dra. Elba Vázquez Pizaña**

Directora de la División de Enseñanza, Investigación y Calidad  
Hospital Infantil del Estado de Sonora

**Dr. Luis Antonio González Ramos**

Director General  
Hospital Infantil del Estado de Sonora

**Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza**

Director de Tesis  
Profesor titular del curso Universitario

**Dr. M.C. Homero Rendón García**

Asesor de Tesis  
Médico adscrito al servicio Oncología

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2012

## **AGRADECIMIENTOS**

Primero que nada quiero agradecer a todas las personas que contribuyeron a la elaboración de mi estudio, cada una en sus diferentes funciones hizo este proyecto algo real. No hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todos ustedes, muchos de los cuales han sido un soporte muy fuerte en momentos de angustia y desesperación.

### **CLAUDIA, MAYRA Y BETTY**

Gracias por brindarme su ayuda y sobre todo por su amistad, por ser personas en las que se puede confiar y por tener esa capacidad de ayudar y orientar a los demás.

### **A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES Y AMIGOS**

Juan Carlos, Enrique y Alejandro, los quiero mucho, juntos vivimos momentos tristes, momentos de cansancio y desesperación pero también momentos de aprendizaje, de reflexión, de satisfacción y de felicidad. Gracias por su cariño, por su apoyo, por su compañerismo. Porque siempre estuvieron para escucharme y darme un consejo.

### **A MIS MAESTROS**

Dra. Larios y Dr. Morales, gracias sobre todo por su amistad, por sus enseñanzas, por confiar en mí, por apoyarme siempre, por haber estado conmigo en estos momentos tan difíciles, los quiero mucho.

Dr. Covarrubias, gracias por ser la base y el soporte de mi camino en esta profesión que escogí, por su interés por la enseñanza y el amor a nuestros niños. Gracias por todo su apoyo y confianza en mí, porque estando con usted nos hace sentir en familia.

Dr. Rendón, gracias por brindarme su tiempo, su apoyo y sus enseñanzas, porque a pesar de estar tan lejos, con sus palabras y motivaciones yo lo sentí cerca de mí, en estos momentos difíciles que tanto lo necesité. Gracias por guiarme en la realización de este trabajo de tesis.

Dra. Vázquez, gracias por haberme ayudado a levantarme, por no haberme dejado sola y haberme acompañado en todos esos momentos. Por su interés en apoyarnos a cada uno de nosotros los residentes y procurar nuestro bien.

#### AL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

Durante estos casi 5 años de formación te convertiste en mi segundo hogar, gracias porque en este lugar tuve vivencias inolvidables, recuerdos que siempre quedarán en mi memoria y en mi corazón. Gracias a todo el personal.

#### A LOS NIÑOS

Gracias por ser lo más maravilloso de la vida. Porque sin ustedes nada de esto hubiese sido posible. Durante estos años me he dado cuenta que no me equivoqué al escoger esta profesión. Siempre seguiré esforzándome por prepararme más para el bien de ustedes.

#### A DIOS

Perdón por aún no comprender tus designios y por haberme enojado contigo. Sé que estás conmigo a cada paso que doy, gracias por la fuerza y valor que me das para vivir la vida. Por permitirme vivir esta experiencia tan maravillosa de estar con los niños. Gracias.

## **DEDICATORIA**

### **A MIS PADRES**

Que me dieron la vida y han sido mi guía en todo momento. Gracias padres por confiar en mí, por ser maravillosos, porque a pesar de que hemos pasado momentos tan difíciles siempre han estado a mi lado apoyándome. Les dedico este trabajo con todo mi amor. Gracias por todo lo que me han dado.

### **A MIS HERMANOS**

Les dedico mi trabajo porque a pesar de que estemos lejos, cada día están presentes en mi mente y en mi corazón. Gracias por sus consejos, gracias por su apoyo incondicional.

### **A MIS SOBRINOS**

Pequeñas personitas maravillosas, que son la alegría de la familia. Espero que en mí siempre encuentre apoyo y que pueda ser una guía en sus vidas.

### **A MI ESPOSO**

Sergio, gracias amor por tu paciencia, por tu comprensión, por aceptarme así como soy. Porque a pesar de que hemos pasado momentos muy difíciles juntos hemos salido adelante. Te dedico este trabajo porque sin ti no hubiera podido lograr todo esto.

### **A MIS HIJAS**

Andrea, tú eres el motor de mi vida, mi mayor fuerza y motivación, lo más hermoso que Dios me ha prestado. Aún eres pequeña y todavía no comprendes muchas cosas. Te ha tocado vivir todos estos momentos conmigo, te dedico mi niña mi trabajo que ha sido un gran esfuerzo para todos.

María Sofía, mi bebita hermosa, aunque todavía no comprendo porque no te quedaste con nosotros, te prometo que algún día lo comprenderé, pero tú sabes desde allá donde estás que te amamos y que saldremos adelante. Siempre estarás en mi corazón, jamás de olvidaré, te dedico a ti en especial este trabajo.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
INTRODUCCIÓN.....	1
RESUMEN.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
Epidemiología.....	5
La importancia de los factores pronósticos.....	6
Factores clínicos.....	11
Factores de laboratorio de rutina.....	13
Factores de laboratorio de rutina especializada.....	14
Factores citogenéticos.....	16
Enfermedad mínima residual.....	16
La importancia del índice de ADN como factor pronóstico.....	19
OBJETIVOS.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	25
MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
Pregunta de Investigación.....	26
Hipótesis.....	26
Generalidades.....	26
Fuente de datos.....	28
Muestreo y tamaño de la muestra.....	28
Criterios de selección.....	28
Criterios de inclusión.....	28
Criterios de exclusión.....	29

	<b>Página</b>
Criterios de eliminación.....	29
Análisis estadístico.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS.....	47

## INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. En México la leucemia aguda ocupa el primer lugar y corresponde a 34.4% del total de neoplasias.<sup>1</sup>

Las distintas alteraciones genético-moleculares le confieren a esta entidad aparentemente única diferentes formas de presentación y respuesta al tratamiento, que reflejan su diversidad biológica.<sup>2</sup> Es bien sabido que hoy en día un correcto diagnóstico de leucemia aguda debe incluir además del análisis morfológico y del inmunofenotipo, estudios citogenéticos y moleculares;<sup>2</sup> desgraciadamente en muchos hospitales de nuestro país la posibilidad de realizarlos es limitada.

En los últimos años han existido avances notables en el tratamiento de la LAL, con una supervivencia libre de eventos a cinco años de 70–80% en pacientes tratados con quimioterapia múltiple efectiva combinada; sin embargo, existe un grupo de pacientes donde el resultado no es exitoso y mueren por actividad leucémica a pesar del uso sistemático de esquemas de tratamiento similares a los de los pacientes curados.<sup>2</sup> Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa tanto en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico, como en el tipo de las células leucémicas, es decir, su inmunofenotipo y la presencia de mutaciones genéticas.<sup>4</sup>

En este contexto, se han identificado variables llamados también factores pronósticos que se asocian con diferentes desenlaces (como la probabilidad de sobrevivir, el obtener una buena respuesta o las recaídas). Sin embargo, la mortalidad ha sido el tipo de desenlace más

estudiado. En la actualidad, la elección del tratamiento: esquema de quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o trasplante, se basa en el tipo de riesgo de cada paciente con LAL (comúnmente, bajo o alto) que indica la menor o mayor probabilidad de morir.<sup>5</sup> Estas diferencias han llevado al reconocimiento de ciertos factores pronósticos independientes: uno de los cuales es el índice de ADN  $> 1.16$ .<sup>8</sup> El cual es el motivo de estudio de este trabajo.

El índice de ADN (ácido desoxirribonucleico) se puede obtener mediante citometría de flujo, es una forma indirecta de determinar la ploidía, permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase "S" del ciclo celular. De tal manera que cuando el índice es mayor a 1.16 se identifica a los pacientes con hiperdiploidia ( $>50$  cromosomas) siendo en estos casos una instancia de buen pronóstico relacionándose con una mayor sensibilidad a los agentes quimioterápicos fase-específicos.<sup>12</sup>

Desde hace 6 años a los pacientes de nuestro hospital se les manda realizar el índice de ADN además de la enfermedad mínima residual. Hasta hoy no contamos con estudios en nuestro medio donde se analice el índice de ADN como un factor pronóstico independiente; este estudio parte del supuesto de identificar a los pacientes con índice de ADN favorable ( $>1.16$ ) y desfavorable ( $<1.16$ ) y analizar la supervivencia, así como correlacionarlos con otros factores pronósticos.<sup>18</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La Leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. Las distintas alteraciones genético-moleculares le confieren a esta entidad aparentemente única diferentes formas de presentación y respuesta al tratamiento, que reflejan su diversidad biológica. El reconocimiento temprano de factores pronósticos que orientan el tratamiento ha sido un pilar fundamental para incrementar la supervivencia de los niños. Existen estudios en países desarrollados donde se ha reconocido que el índice de ADN es un factor predictor muy importante en la supervivencia, no obstante, en México no hay evidencia reciente que documente el valor pronóstico del índice de ADN en la supervivencia en los niños con LAL.

**Objetivo.** Evaluar la supervivencia de acuerdo al índice de ADN en niños con LAL en el HIES de Enero 2008 a Enero 2012.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio tipo cohorte con pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) con diagnóstico de LAL de Enero 2008 a Enero 2012. Se recolectaron las diferentes variables del expediente clínico, se agruparon a los pacientes por riesgo clínico, se identificaron a los pacientes con índice de ADN  $> \text{ó} <$  a 1.16 y se analizó la supervivencia libre de evento a 4 años.

**Resultados.** Se obtuvo una muestra de 61 pacientes, se encontró que la edad de presentación más común es de 1-5 años (42.62%), el sexo más afectado fue el masculino (63.93%), en cuanto a la clasificación por riesgo se encontró que el 16.39% de los casos corresponden a bajo riesgo, 24.59% a riesgo intermedio, 32.79% a alto riesgo y 26.23 a muy alto riesgo. La mayor proporción (83.64%) de los pacientes estudiados correspondió a LAL de linaje B, mientras el resto fue clasificado como de linaje T. Se encontró que el 13.64% de los casos presentó a la semana 5 EMR +. En cuanto al índice de ADN el 21.74% de los casos tuvieron índice de ADN  $>1.16 - 1.60$ , 73.91%  $<1.16 - 1.0$ , 2.17%  $<1.0$ , y 2.17%  $>1.6$ .

**Conclusiones.** En el análisis de supervivencia se observó que el mejor pronóstico se encuentra tanto en el grupo con índice de ADN  $>1.16 - 1.60$  y en el grupo  $<1.16-1.0$ , sin embargo consideramos que es un grupo pequeño de casos y observando la curva de supervivencia la tendencia de mejor pronóstico es en el grupo  $>1.16$  como lo reportado por la literatura con mayores posibilidades de supervivencia.

**Palabras clave.** Índice de ADN, leucemia aguda linfoblástica, supervivencia, factores pronósticos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En esta era de avances tecnológicos, la investigación citogenética y biomolecular resulta imprescindible en el tratamiento de pacientes pediátricos con LAL.<sup>20</sup>

Los factores pronósticos nos sirven para estratificar correctamente a los pacientes y permiten ofrecer un tratamiento quimioterapéutico más racional. Siendo un pilar fundamental para incrementar la supervivencia de los niños con LAL.<sup>7</sup>

El índice de ADN es un factor pronóstico molecular, se reconoce su impacto en el resultado del tratamiento, sin embargo; pocos estudios se han realizado en la evaluación del mismo en población de niños con LAL en México.

Trabajos de enfermedad mínima residual (EMR) e índice de ADN en nuestro hospital, en niños con LAL, han sugerido una correlación con la falla de la remisión inmunológica. Sin embargo; se ha sugerido llevar a cabo un muestreo mayor para poder hacer mejores inferencias.<sup>19</sup>

## MARCO TEÓRICO

### Epidemiología

La leucemia aguda linfoblástica es la malignidad más común en la infancia. Representa una cuarta parte de todos los cánceres en pediatría y el 72% de las leucemias.<sup>24</sup>

En México la leucemia aguda ocupa el primer lugar y corresponde a 34.4% del total de Neoplasias. En Estados Unidos y en Europa se diagnostican aproximadamente 4,900 casos al año, con una incidencia de 3-4 casos por 100,000 niños. El número estimado de nuevos casos cada año es de 200,000 en el mundo.<sup>26</sup>

En el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), la LAL ocupa el primer lugar dentro de las neoplasias, representando el 42% de estas.<sup>19</sup>

La máxima incidencia de LAL tiene lugar entre los 2 y 5 años de edad. Históricamente, este nadir de incidencia ha aparecido en distintas épocas en países diferentes, correspondiendo a los periodos del inicio de la industrialización. Ocurrió inicialmente en Gran Bretaña en los años 20, en Estados Unidos en los años 40 y en Japón en los años 60. Esto sugiere que podría reflejar diferentes periodos de exposición a genes leucémicos en el medio ambiente.<sup>24</sup>

En países con recursos limitados la incidencia de LAL es solamente estimable ya que existen pocos registros de cáncer basados en la población total. En algunos países del Norte de África, Oriente Medio, India y China, la incidencia de LAL parecer ser más baja que en sociedades industrializadas.<sup>26</sup>

En Estados Unidos, la LAL es más común en los niños blancos que en los de raza negra, esto nos sugiere que existen diferencias en la susceptibilidad, en la exposición ambiental o en ambas. Existen controversias acerca de esto, pero se han hecho estudios en donde se ha observado que los niños americanos negros tienen un peor pronóstico cuando se comparan con niños blancos, esta diferencia ha disminuido o incluso desaparecido en estudios más recientes que nos hablan sobre los factores pronósticos. También existen reportes en donde se ha observado que los niños hispanos presentan con menor frecuencia características de buen pronóstico teniendo un peor pronóstico al compararlos con los niños caucásicos.<sup>17</sup>

La incidencia de LAL es más alta en el sexo masculino, esta diferencia es mayor en la pubertad. En estudios iniciales sobre LAL el sexo era un importante factor pronóstico, ya que se relaciona el sexo masculino con factores de mal pronóstico, incluyendo mayor porcentaje de inmunofenotipo de células T, y pocos casos con índice de ADN favorable. Aunque los resultados han mejorado con el tratamiento moderno, los niños siguen teniendo una incidencia ligeramente más alta y un peor pronóstico.<sup>17</sup>

### **La importancia de los factores pronósticos**

El pronóstico de la LAL ha evolucionado en forma muy significativa desde finales de los años 40 hasta el momento actual. En una manera inicial se consideró que este padecimiento era mortal a corto plazo y por lo tanto la literatura en la década de los 40 y 50 no identificó factores que pudieran influir en el pronóstico de estos niños.<sup>18</sup>

La supervivencia de los niños con LAL se ha modificado favorablemente, estos cambios se han debido no nada más a tratamientos más racionales, sino también a la identificación de una serie de factores pronósticos que han contribuido a identificar a una

población de niños con pronóstico favorable, otro intermedio y un tercero con pronóstico desfavorable.<sup>8</sup>

Aunque la investigación sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en pacientes pediátricos con LAL se ha realizado ya por varias décadas, la mortalidad continúa siendo más alta en países en vías de desarrollo que en países desarrollados. Por este motivo, se han realizado estudios para identificar qué otros factores influyen en la respuesta al tratamiento, como pudieran ser la desnutrición o el retraso del inicio del tratamiento. Sin embargo, como pareciera que estos factores son particulares de los países en vías de desarrollo, en general, no se incluyen para definir los tipos de riesgo de los pacientes en los países desarrollados.<sup>22</sup>

Los factores pronósticos varían de autor a autor o según el grupo cooperativo, así como existen diferentes escalas de riesgo que se utilizan para clasificar a los niños con leucemia aguda linfoblástica.<sup>17</sup> (Tabla 1)

**Tabla 1. Factores pronóstico relacionado con la mortalidad en niños con leucemia aguda linfoblástica.**

<i>Autor/Año</i>	<i>Factor</i>	<i>Indicador</i>	<i>Pronóstico (relacionado con la mortalidad)</i>
Pui/2000	Edad al diagnóstico	1 a 9 años (LLA tipo B)	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	< 50,000/MI	Bueno
	Sexo	Masculino	Malo
	Cromosoma Filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo
	Hiperdiploidia	Presencia	Bueno
	MLL-ENL	Presencia	Bueno
	TEL-AML1(fusión gen ETV6-CBFA2)	Presencia	Bueno
Arya/2000	Edad al diagnóstico	1 a 9 años (LLA tipo B)	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL	Malo
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Malo
	Cromosoma Filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo
	Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
	Respuesta a esteroides en inducción	> 1,000 blastos/μL sangre periférica a 7 días de uso esteroides.	Malo
Viana, et al./2001	Nivel socioeconómico	Bajo	Malo
	Estado de nutrición	Desnutrición	Malo
Lobato-Mendizábal, et al./2003	Estado de nutrición	Desnutrición	Malo
Bathia/2004	Raza	Hispanos (vs. caucásicos)	Malo
	Lugar de origen	Países en vías de desarrollo	Malo
Pui, et al./2004	Edad al diagnóstico	1 a 9 años (LLA tipo B)	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL en LLA B	Malo
	Sexo	Masculino	Bueno
	Inmunofenotipo	Células preB CALLA (+)	Bueno
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Malo
	Cromosoma Filadelfia [t(9;22)]	Presencia	Malo
	Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
	Enfermedad leucémica residual	> 1% en MO a 6 semanas de Inducción	Malo
Respuesta a QT en inducción	Persistencia de blastos en sangre periférica a 7-14 días de inicio QT	Malo	
Pieters/2006	Edad al diagnóstico	1 a 9 años (LLA tipo B)	Bueno
	Sexo	Femenino	Bueno
	Cuenta inicial de leucocitos	> 50,000/μL	Malo
	Hiperdiploidia (> 50 cromosomas)	Presencia	Bueno
	Traslocación t(9;22)	Presencia	Malo
	Traslocación t(4;11)	Presencia	Malo
	Traslocación t(12;21)	Presencia	Bueno
	Tipo celular por inmunofenotipo	Células T o prob-B	Malo

**Tabla 2. Clasificación pronóstica de la leucemia aguda linfoblástica**

<b>Grupo de Riesgo</b>	<b>Características</b>	<b>%</b>
Bajo	Fenotipo de células B Edad 1 a 9 años Leucocitos < 50000mm <sup>3</sup> al diagnóstico Masa en Mediastino (-) Citogenética: TEL—AML Hiperdiploidia >50 Índice de DNA >1.16 *Infiltración a santuarios (-)	50—55%
Intermedio	Fenotipo de Célula T Células B que no entren en el criterio de bajo riesgo	35—45%
Alto	Edad mayor a 10 años Leucocitos > 50000mm <sup>3</sup> al diagnóstico Masa en Mediastino (+) Menor de 12 meses t(9;22) Respuesta temprana pobre al tratamiento Re arreglo cromosómico MLL t(4;11) *Infiltración a santuarios (+)	6—8%

Basado en: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press. Third Edition. 2000

Los factores identificados inicialmente fueron edad, sexo y aquellos que representan gran carga leucémica como visceromegalias por debajo de la cicatriz umbilical. Otros factores son los de laboratorio incluyendo la hemoglobina, cuenta de leucocitos y cuenta de plaquetas, también la elevación de deshidrogenasa láctica y alteraciones de las inmunoglobulinas. (Riv L)

La literatura en los años 70 señaló la citomorfología de los linfoblastos (tabla 3) como de importancia pronóstica. La identificación de los marcadores de los linfoblastos a través de epifluorescencia y posteriormente con citometría de flujo ha permitido una precisión aún

mayor de la estirpe inmunológica de estas células. La descripción de la ploidia, el índice de ADN, las alteraciones citogenéticas y la presencia de alteraciones moleculares han permitido al clínico ofrecer un pronóstico y por ende un tratamiento más selectivo. (Riv L)

**Tabla 3. Características citológicas de la leucemia aguda linfoblástica**

Características Citológicas	L1	L2	L3
Tamaño de la célula	Pequeña	Grande y heterogénea	Grande y heterogénea
Cromatina Nuclear	Homogénea	Heterogénea y variable	Homogénea y fina
Núcleo	Regular indentado en forma ocasional	Irregular comúnmente indentado	Regular y ovalado
Nucléolos	No visibles o incúspicos	Presentan más de uno y grandes	Prominentes y vesiculares
Cantidad de Citoplasma	Escaso	Variable y moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia Citoplasmática	Leve a moderada rara vez intensa	Variable, algunos casos severa	Muy profunda
Vacuolas Citoplasmáticas	Negativas	Variable	Prominentes

Lanzkowski P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press. Fifth Edition. 2011

(comentario) Desgraciadamente en nuestro país, no todas las instituciones que tratan a los niños con LAL, cuentan con los recursos o tecnología para realizar estos estudios. Es por esto que existen pocos trabajos de investigación relacionados con esto. En estos niños los factores pronósticos tomados en cuenta son los que un principio se estudiaron (edad, sexo, cuenta leucocitaria, etc), de los cuales algunos siguen siendo de suma importancia, mientras otros han perdido su peso como valor pronóstico, demostrado en estudios recientes.

## **Factores clínicos**

### *EDAD*

Se describió inicialmente que la edad por debajo de 2 y por arriba de 9 años constituía un factor pronóstico desfavorable. Esta observación fue propuesta en la literatura internacional por el grupo cooperativo pediátrico CCG y el Dana Farber Cancer Institute. Posteriormente el límite de edad se modificó con base a los trabajos efectuados por el grupo cooperativo POG y el St. Jude's Children's Research Hospital, de tal manera que la edad quedó como desfavorable por debajo de 1 y por arriba de 10 años. (RIV L)(villasis)

### **SEXO**

Otro factor que dejó de ejercer un efecto pronóstico fue el sexo. Ya que se ha observado que con los protocolos actuales de tratamiento, la característica desfavorable del sexo masculino desaparecía. Estudios del grupo cooperativo POG de 1998 demostraban que la supervivencia libre de enfermedad en niños fue 38% menor que en las niñas, esta situación se debe al riesgo de infiltración testicular. (riv l)(villasis)

### **RAZA**

Sobre todo en la literatura sajona, algunos grupos cooperativos han llegado a la conclusión que un factor desfavorable lo constituye la raza negra y los hispanos. Por supuesto dentro de este grupo están los niños mexicanos inmigrantes y los niños México-Americanos. Estos autores han concluido que el problema principal está precisamente en variaciones de la respuesta a la quimioterapia. (RIV L)(villasis)

## ESTADO NUTRICIONAL

Otra situación que se ha considerado por algunos como factor desfavorable es el estado nutricional de los niños con LAL. Este factor no se ha demostrado en estudios prospectivos, bien controlados. (riv 1)(villasis)

## MASA MEDIASTINAL/ VISCEROMEGALIAS

Desde el punto de vista clínico y de pronóstico desfavorable lo constituye la presencia de masa mediastinal, visceromegalias, sobre todo cuando el hígado y bazo rebasan la cicatriz umbilical, así como la presencia de adenopatías generalizadas. Estas constituyen una carga tumoral alta, además estos niños pueden presentar síndrome de lisis tumoral cuando se inicia el tratamiento. (riv 1)

La carga leucémica se mide indirectamente por el grado de extensión de enfermedad extramedular. El grado de compromiso del hígado reflejado por la hepatomegalia y el del bazo por la esplenomegalia así como las linfadenopatías, son variables que también tienen un valor pronóstico, cuando se entrelazan. El grupo de estudio BFM (Berlín-Frankfur-Münster) ha utilizado una medida que involucra el grado de hepatoesplenomegalia combinado con la cuenta inicial de leucocitos en un cómputo llamado índice BFM. Este índice ha sido usado para la diferenciación de tratamientos. (larios)

## INFILTRACIÓN A SNC

Un factor definitivamente desfavorable lo constituye la infiltración al SNC, la cual puede presentarse en forma asintomática, además comúnmente suele asociarse con masa

mediastinal e inmunofenotipo T. La infiltración testicular al diagnóstico no guarda una relación pronóstica. (riv 1)

Las características clínicas hoy en día pierden su peso como factores pronósticos, debido al tratamiento de quimioterapia más específico y la identificación de otros factores pronósticos más precisos. (comentario). Claro algunos siguen siendo de suma importancia como la edad y la presencia de masa mediastinal. Además en las instituciones donde no se cuenta con los recursos adecuados para realizar todos los estudios biomoleculares, se tendrán que seguir tomando estos factores.

### **Factores de laboratorio de rutina**

#### **CUENTA LEUCOCITARIA AL DIAGNÓSTICO**

Un factor pronóstico cardinal lo constituye la cuenta de leucocitos al diagnóstico. Tanto el grupo cooperativo CCG como el POG concluyeron que la cuenta de leucocitos totales en sangre periférica al diagnóstico por debajo de 50,000/ $\mu$ L constituye un factor pronóstico favorable. En un buen porcentaje de los casos cuando las cuentas leucocitarias están por arriba de este número también se asocian a otros factores de riesgo desfavorable como la edad (<1 año y >10 años). En aquellos niños con cuenta leucocitaria aún más elevadas, especialmente por arriba de 100,000/ $\mu$ L (hiperleucocitosis) la sobrevida es aún más reducida. (riv L)

#### **OTROS**

En el pasado se mencionaba que la hemoglobina por debajo de 7 g/dL, era un factor pronóstico desfavorable, así como la trombocitopenia (<30,000/ $\text{mm}^3$ ), la cual predispone a la infiltración a SNC. (RIV L)

Los niveles bajos de IgG al diagnóstico se han asociado con una respuesta deficiente al tratamiento de inducción a la remisión. Los niveles séricos bajos de IgG, IgA, IgM se han correlacionado con una supervivencia libre de enfermedad corta. (Riv L)

### **Factores de laboratorio de rutina especializada**

El aspirado de médula ósea es indispensable para establecer el diagnóstico. En los años 70 se describió por primera vez los criterios citomorfológicos de los linfoblastos. Tradicionalmente esta clasificación describe a la LAL L1 como la más frecuente en pediatría y con pronóstico favorable. La variedad L3 se describe como la leucemia de células B de mal pronóstico. En el caso de L2, el grupo cooperativo CCG por medio de un estudio definió que aquellos niños que presentaban más de 10% de linfoblastos L2 tenían un pronóstico más desfavorable que aquellos pacientes con L1. (riv 1)

Otro factor pronóstico importante es el estudio de médula ósea al día 14 de haber iniciado el tratamiento de inducción a la remisión. La presencia de >5% de linfoblastos en médula ósea va a constituir un factor pronóstico predictivo desfavorable independiente de otros factores. Las implicaciones de este hallazgo se traducen en un índice menor de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión, pero además de un índice alto de recaídas. (RIV L)

Realizar inmunofenotipo es esencial, ya que no nada más ofrece un factor pronóstico, sino también un tratamiento más racional para cada variedad, de tal manera que es indispensable efectuar un panel de anticuerpos monoclonales en forma rutinaria. Las leucemias pre B con sus tres variedades ofrece el mejor pronóstico además de que constituyen las leucemias más comunes. Las leucemias B para algunos son las de peor pronóstico o de

pronóstico más desfavorable. Para el grupo BFM el inmunofenotipo T no es un factor pronóstico desfavorable. (RL) (correa)

La presencia del antígeno común para LAL (CD10) brinda un pronóstico favorable en comparación con CD10 negativo. Probablemente la ausencia de CD10 en leucemias T puede brindar un pronóstico más desfavorable. (RL) (CORREA)

La presencia de antígenos mieloides CD13 y CD15 en LAL guardan un pronóstico desfavorable aun cuando el Hospital de San Judas (SICRH) menciona que este factor pronóstico se desvanece cuando se utiliza tratamiento de quimioterapia intensivo. En el caso de estos antígenos es necesario descartar que no se trate de una leucemia bifenotípica. (RL)

**Tabla 4. Expresión antigénica en la leucemia aguda linfoblástica (% de casos positivos)**

INMUNOFENOTIPO SUBGRUPOS DE LAL											
SUBTIPO	CD19	CD22	CD79A	CD10	CD7	CD5	CD3	CIG	slg	slg κ OR λ	(%)
Pre-B Temprana	100	>95	>95	95	5	0	0	0	0	0	60-65
Pre-B	100	100	100	>95	0	<2	0	100	0	0	20-25
Pre-B Transicional	100	100	100	50	0	0	0	100	100	0	1-3
B	100	100	100	50	0	0	0	>95	>95	>95	2-3
T	<5	0	30	45	100	95	100	0	0	0	15-18

LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica, c, citoplásmica; cIg μ, inmunoglobulina citoplásmica μ cadena; slg μ, inmunoglobulina superficie, μ cadena; slg κ or λ, inmunoglobulina superficie κ or λ cadena. (Pui Ching-Hou 2002 Leukemias)

El índice de ADN más comúnmente medido a través de citometría de flujo permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase “S” del ciclo celular. De tal manera que cuando el índice es mayor de 1.16 se identifica a los pacientes con hiperdiploidia (>50 cromosomas) siendo en estos casos una instancia de buen pronóstico relacionándose con una mayor sensibilidad de los agentes quimioterápicos fase-específicos. Cuando el índice de ADN está por debajo de 1.16 los pacientes comúnmente presentan hipodiploidia (<45 cromosomas), sin embargo el peor pronóstico son aquellos pacientes con cerca de haploidia, los cuales representan < del 1% de todos los pacientes con LAL. (RL)

### **Factores citogenéticos**

La traslocación t(12;21) (p12;q22) condicionan la fusión del gen TEL y AML1 asociándose con un buen pronóstico. Las traslocaciones t(8;14), t(1;19), t(9;22) y t(4;11) son alteraciones de mal pronóstico que además se asocian con falla terapéutica, especialmente la t(9,22). La t(9;22) y la t(4;11) representan el 10% de todas las LAL de alto riesgo. (RL)(RAMOS)

### **Enfermedad mínima residual**

Cuando se diagnostica LAL en un paciente, el número total de células leucémicas se encuentra entre  $10^{12}$  y  $10^{13}$ . La mayoría de los pacientes alcanzan la remisión completa después de 4 semanas de quimioterapia. La remisión completa no significa que las células de la leucemia hayan sido erradicadas del cuerpo, sino que su nivel está más allá del nivel de sensibilidad de los métodos citomorfológicos clásicos (por ejemplo, 1 a 5%). Aún en aparente remisión clínica, hasta  $10^{10}$  células malignas puede permanecer en el paciente, esta carga de

células malignas es conocida como Enfermedad Mínima Residual (EMR) (Campana 2004).(Dr. Rendón)

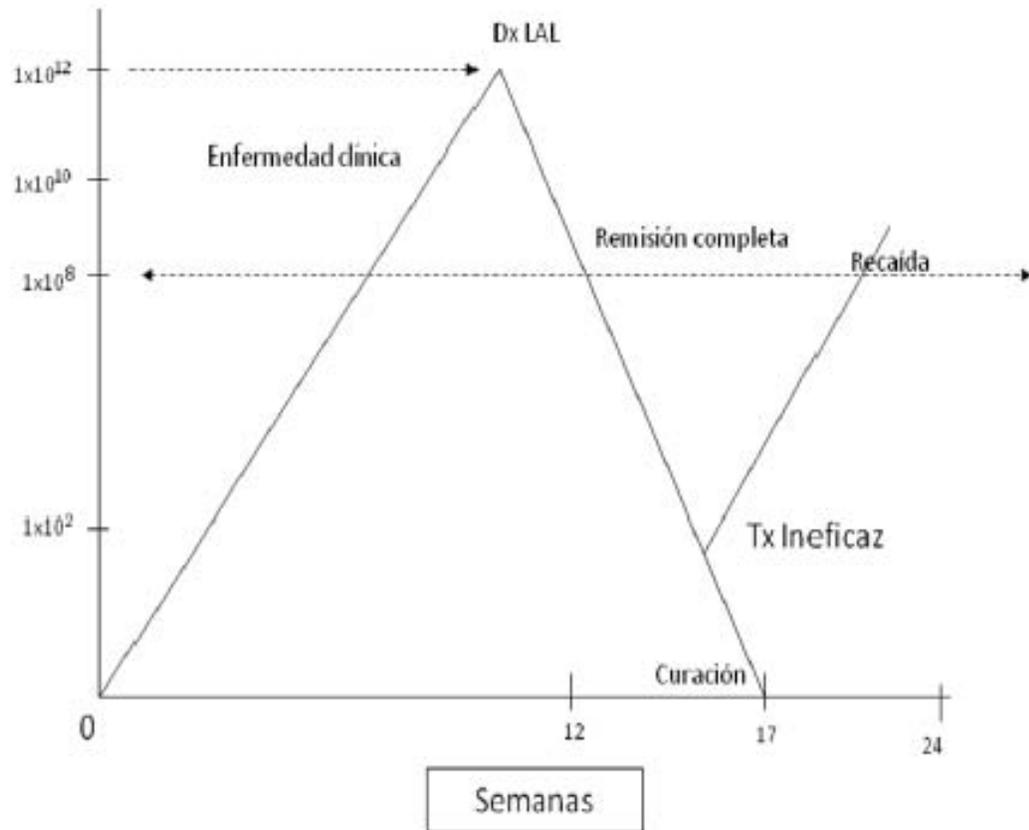


Figura 1. Volumen tumoral y su evolución en el paciente con leucemia

Los estudios de EMR son parte del manejo integral de los niños con leucemia. Con las actuales tasas de curación de LAL en torno a 70-80%, el reto es como incorporar nuevas técnicas diagnósticas de EMR a los protocolos terapéuticos. (RENDON)

La predicción de recaídas, a través del desarrollo de la inmunología y biología molecular han permitido mejorar el tratamiento de la LAL. Dentro de los métodos más empleados actualmente destacan la amplificación de genes receptores de antígenos mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la detección de inmunofenotipos aberrantes o ectópicos a través de citometría de flujo (CF) (Campana, 2004). Cuando la EMR es mayor a 1% de células leucémicas la sobrevida de los niños con LAL es mala, cuando por el contrario, se detectan menos de 1% de tales células la sobrevida es muy buena (Hunger, 2005). Se considera una prueba más exacta que la tradicional detección de linfoblastos en el día 14 en muestras de médula ósea. (Rendón)

El reconocimiento temprano de factores pronósticos que orientan el tratamiento ha sido un pilar fundamental para incrementar la sobrevida de los niños. (RENDON Y COVARRUBIAS)

Se deben de analizar los factores pronósticos para estratificar correctamente a los pacientes y por ende ofrecer un tratamiento quimioterapéutico más racional. En la actualidad los factores pronósticos más sólidos son la edad y la cuenta de leucocitos al diagnóstico, el inmunofenotipo e índice de ADN, estudios citogenéticos, alteraciones moleculares y EMR. (RL) Con estos parámetros se ha llegado a clasificar los factores de riesgo de cada paciente con LAL, de tal manera que se pueda clasificar a estos pacientes como de bajo riesgo, riesgo intermedio, riesgo alto y muy alto riesgo.

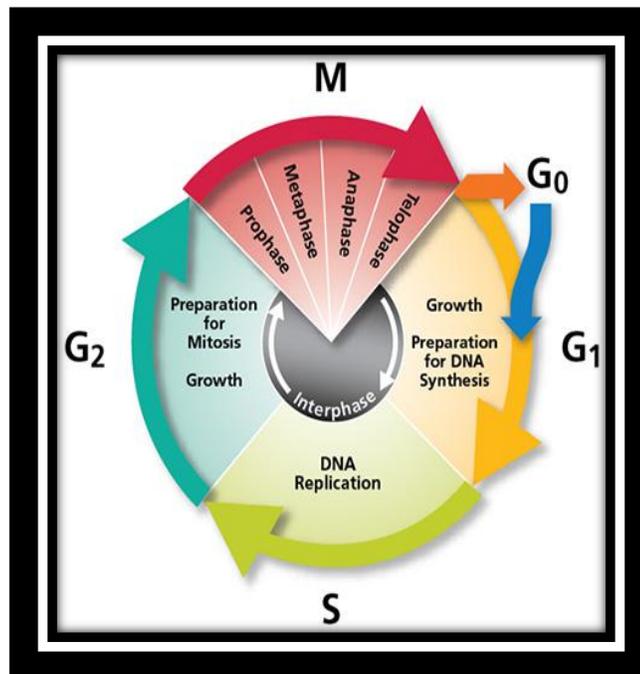
## Importancia del índice de ADN como factor pronóstico

La ploidía puede determinarse directamente (por el método clásico de recuento de cromosomas en una preparación de cariotipos de metafase) o indirectamente (midiendo el contenido de ADN por citometría de flujo).

La citometría de flujo expresa el contenido de ADN como índice de ADN, el cual es el cociente resultante del contenido de ADN en las células leucémicas en fase  $G_0/G_1$  entre el contenido de ADN de células normales en  $G_0/G_1$ . (Correa)

Figura 2. Índice de ADN y Ciclo celular

$$ID = \frac{\text{Contenido fluorescente de linfoblastos de la médula ósea}}{\text{Contenido fluorescente de células diploides}}$$



Las células diploides normales o pseudodiploides (citogenéticamente anormal pero con contenido normal de ADN) tienen un índice de 1.0. La hiperdiploidia representa más de 46 cromosomas con un índice de ADN mayor a 1.0 y la hipodiploidia representa menos de 46 cromosomas con un índice de ADN menor de 1.0.

**Tabla 5. Frecuencia de ploidia por grupos en niños con leucemia aguda linfoblástica**

<b>Grupo ploidia</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Casi haploidia	<1.0
Hipodiploidia, 30-40	<1.0
Hipodiploidia, 41-45	6.0
Pseudodiploidia	41.5
Hiperdiploidia, 47-50	15.5
Hiperdiploidia, >50	27.0
Casi triploidia	<1.0
Casi tetraploidia	1.0
Normal	8.0

La mayoría de los casos de leucemia aguda linfoblástica muestran diploidia o hiperdiploidia. Aunque el número absoluto de cromosomas elegido como punto de corte para el análisis puede variar ligeramente entre los estudios, los casos con mayor ploidia tienen el mejor pronóstico. Los casos de la categoría de pseudodiploidia (aquellos con índice de DNA=1.0 ó número normal de cromosomas pero con otras anomalías) tienen un pronóstico relativamente más pobre. Aquellos casos con diploidia e hiperdiploidia con 48-53

cromosomas (ocasionalmente referidos como baja hiperdiploidia) tienen un pronóstico ligeramente más pobre que el grupo con hiperdiploidia con 53-58 cromosomas.

El significado pronóstico de la hiperdiploidia es comúnmente determinado por el índice de ADN mayor a 1.16 el cual corresponde a un número modal de 53 cromosomas. El mejor pronóstico es para el grupo de alta hiperdiploidia con 56-67 cromosomas, el cual se asocia comúnmente con copias extras de cromosomas específicos.

Los pacientes del grupo de hiperdiploidias usualmente comparten otras características de buen pronóstico, incluyendo grupo de edad favorable, conteo inicial bajo de leucocitos, fenotipo precursor células B, incluso positividad para CD10. Una excepción de los casos de LAL con hiperdiploidia con buen pronóstico, es un pequeño subgrupo relativamente raro de casos con extrema hiperdiploidia como es casi triploidia y casi tetraploidia (66 a 73 cromosomas y 82 a 84 cromosomas respectivamente). Incluso la casi tetraploidia se asocia con inmunofenotipo de células T.

Aproximadamente un tercio de los casos de LAL muestra un aumento en el número de cromosomas modales y se caracteriza por los buenos resultados observados en los pacientes cuyos blastos tienen estas características (supervivencia libre de evento 75-90%). La trisomía es la anomalía observada con más frecuencia, las más comunes son la trisomía 4, 6, 8, 10, 14, 17, 18, 21 y X. Varios estudios encontraron correlaciones significativas entre la presencia de trisomías específicas y la respuesta al tratamiento: los cromosomas 4, 10 y 17 se han asociado con un bajo riesgo de fracaso del tratamiento en los estudios CCG (Children's Cancer Group) y POG (Pediatric Oncology Group).

Aunque el mecanismo de transformación leucémica en hiperdiploidia de LAL es desconocido, los pacientes con esta anomalía tienen un pronóstico favorable cuando son tratados con regímenes basados en antimetabolitos. La intensa sensibilidad a la quimioterapia de estas células se relaciona con su propensión a experimentar apoptosis espontánea si son cultivadas *in vitro* y a tener concentraciones intracelulares de methotrexate más altas más altas que la tasa normal y sus metabolitos de poliglutamato activos después del tratamiento *in vivo*.

La hipodiploidia (<45 cromosomas e índice de ADN <1.0) es un importante factor pronóstico adverso. El peor pronóstico es para un grupo poco frecuente de pacientes con casi haploidia (24 a 28 cromosomas), estos pacientes tienen una supervivencia libre de evento del 25%. Esto ha sido demostrado en un estudio dirigido a 1,880 pacientes tratados según un protocolo CCG. De ellos, 110 tenían cariotipos hipodiploides: con una supervivencia libre de evento a 6 años estimada para pacientes con 45 cromosomas, de 33 a 44 cromosomas y 24 a 28 cromosomas era respectivamente de un 65%, 40% y 25%. El riesgo adverso asociado con 33 a 44 cromosomas y 24 a 28 cromosomas permanecía teniendo importancia en análisis multivariados junto con otros factores de riesgo importantes que incluían la edad, el recuento de leucocitos y el estado del cromosoma philadelphia.

Independientemente de otros factores pronóstico la ploidia mayor o menor a 45 cromosomas parece tener importantes implicaciones pronósticas que no han sido alterados por las terapias modernas.

Estudios recientes se han realizado por el grupo cooperativo BFM para conocer el valor pronóstico del índice de ADN, teniendo como objetivo reducir el tratamiento a pacientes de bajo riesgo e intensificarlo en pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo. (long term). En

este estudio de 5 años (AIEOP-ALL-95), con un total de 1,744 pacientes (115 bajo riesgo o riesgo estándar, 1,385 de riesgo intermedio y 244 de alto riesgo), se analizó la supervivencia global y la supervivencia libre de evento a 10 años. Encontrando que los pacientes con un índice de ADN favorable ( $\geq 1.16$  y  $< 1.60$ ) tienen una supervivencia libre de evento superior, para los de riesgo intermedio de 83.8% VS 73.9%, para los de alto riesgo de 67.8% VS 49.6%. De 6 pacientes con índice de ADN  $< 0.8$  sólo uno se mantuvo en remisión. Este estudio concluye que un índice de ADN favorable está asociado a un mejor pronóstico en pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué correlación tiene el índice de ADN mayor ó menor a 1.16 obtenido por citometría de flujo, en la supervivencia en niños con leucemia aguda linfoblástica?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar la supervivencia de acuerdo al índice de ADN en niños con LAL en el HIES de Enero 2008 a Enero 2012.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar a los niños con LAL en tratamiento en el periodo de estudio.
- Clasificar a los niños con LAL en grupos de riesgo clínico (Bajo riesgo, Riesgo intermedio, riesgo alto y muy alto riesgo).
- Clasificar a los niños de acuerdo a su índice de ADN ( $I_{ADN} > 0 < 1.16$ ).
- Correlacionar el índice de ADN con otros factores pronóstico y la recaída.
- Analizar la supervivencia de los niños estudiados.

## **HIPÓTESIS**

El índice de ADN mayor a 1.16 correlaciona favorablemente la supervivencia en pacientes con LAL.

## **JUSTIFICACIÓN**

Este estudio permitirá hacer un análisis en nuestros pacientes sobre su pronóstico y supervivencia, así como valorar en forma independiente el índice de ADN.

Adicionalmente se podrá realizar la correlación con factores pronósticos clínicos y realizar recomendaciones para el tratamiento en niños con LAL en México.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Generalidades

Se llevó a cabo un estudio tipo cohorte, en pacientes de 0 a 18 años de edad, que fueron atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) debido a leucemia aguda linfoblástica (LAL) diagnosticada mediante aspirado de médula ósea (AMO) en el periodo 1° de Enero de 2008 al 1° de Enero de 2012.

Para establecer el diagnóstico de LAL se usó el criterio morfológico de la presencia de más de 25% de células blásticas, mismas que fueron clasificadas como L1, L2 y L3 de acuerdo a los criterios de la Federación Franco-Americana-Británica de Morfología de Leucemia Aguda Linfoblástica (FAB) (Pui CH, 2002).

Los sujetos de estudio se agruparon de acuerdo a los factores pronósticos de la LAL recomendados por Lanzkowski (Lanzkowski, 2005). Los datos fueron recabados del expediente clínico. A todos los sujetos se les solicita inmunofenotipo (conteo de 10,000 células) por citometría de flujo y citogenética, así como el índice de ADN. El inmunofenotipo inicial se determina con los marcadores CD10, CD19, CD20, CD22, CD45, CD34, HLA-DR, CD38, CD2, CD3, CD5, CD7, TdT, CD58, CD13, CD33, cIgs, sIgs,  $\lambda$ , esto con el propósito de establecer el linaje celular y diferenciar leucemias mieloides, T o B.

En cuanto al manejo terapéutico se utilizó el protocolo 08 ya establecido en el HIES. El protocolo de manejo en el HIES consiste en la administración de una ventana de prednisona a 40mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (MSC) durante 7 días, más quimioterapia intratecal, a dosis determinada de acuerdo a la edad del paciente como a continuación se menciona: edad menor

al año Metotrexate 5mg, citarabina 10mg, hidrocortisona 10mg; edad entre 1 a 2 año con Metotrexate 7.5mg, Citarabina 20mg e Hidrocortisona 20mg en dosis única; edad entre 2 a 3 años con Metotrexate 10mg, Citarabina 30mg e Hidrocortisona 30mg en dosis única; edad > 3 años con Metotrexate 12.5mg, Citarabina 40mg e Hidrocortisona 40mg en dosis única.

Al completar la semana de esteroide, en el día 8 se determina la cantidad de linfoblastos en un frotis de sangre periférica, para ver la respuesta al esteroide. Subsecuentemente, la fase de inducción quimioterapéutica por 4 semanas fue llevada a cabo con: vincristina 2mgm2sc IV semanal por 4 dosis, prednisona VO 40mgm2sc por 4 semanas, L-Asparginasa 6000UI m2sc IM por 6 dosis cada dosis aplicada cada tercer día y doxorubicina 30mgm2sc IV en la semana 4 tratamiento de acuerdo al protocolo HIES 08 para LAL.

Una vez completado el esquema de quimioterapia de inducción (día 14), se determina por AMO la persistencia de linfoblastos mediante la búsqueda de células blásticas en el microscopio de luz teñidas por la técnica de Wright. Este reporte fue categorizado como M1= remisión hematológica con una proporción menor a 5% de células malignas y ausencia de datos clínicos de actividad maligna con datos de hematopoyesis eficaz (criterio para considerar al paciente en remisión hematológica); M2= presencia de linfoblastos entre 5% y 29% con hematopoyesis ineficaz; M3= presencia de linfoblastos >30% con hematopoyesis ineficaz y datos clínicos de actividad leucémica. Finalmente, en una muestra de médula ósea se realiza la determinación de EMR en la semana 5 (día 35) posterior al inicio del tratamiento.

### **Fuente de datos**

Se usó una hoja de recolección diseñada específicamente para el estudio, basados en consulta con expertos y literatura publicada (Pui CH, 2002; Lanzkowski, 2005; Pizzo PA,

2005) en la que se registró información tanto sociodemográfica como clínica, reportes de laboratorio clínico, oncológico y de replicación celular de la citometría de flujo y biología molecular.

### **Muestreo y Tamaño de la Muestra**

Se estudio una muestra no probabilística por conveniencia de niños con diagnóstico de primera vez de LAL de Enero 2008 a Enero 2012.

El tipo de muestreo que se empleó fue de tipo no probabilístico, intencionado; este tipo de muestreo se consideró apropiado dada la naturaleza exploratoria del estudio. Una precaución asociada a este tipo de muestreo es que probablemente los hallazgos no podrían generalizarse a poblaciones distintas a las del estudio.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión:**

- Niños de 0 a 18 años de edad, independientemente de su lugar de procedencia.
- Diagnóstico de LAL establecido por el servicio de oncología del HIES, en el período de tiempo de Enero 2008 a Enero 2012.
- Criterio diagnóstico: más de 25% de células blásticas catalogadas de acuerdo a la clasificación de la FAB morfológica.
- Contar con estudio de inmunofenotipo e índice de ADN por citometría de flujo y genético basal.

**Criterios de exclusión:**

- Haber recibido un tratamiento citostático previo.
- Pacientes con trisomía 21.

**Criterios de eliminación:**

- Abandono de tratamiento en el período de estudio.
- Transferencia a otra unidad hospitalaria durante el período de estudio.

**Análisis estadístico**

- Análisis descriptivo
- Análisis de proporciones por  $\chi^2$
- Análisis de medias t Student
- Análisis de supervivencia por Kaplan-Meier

## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra no probabilística de 61 niños con LAL diagnosticada en el HIES del 2008-2012. Dentro de las características de los pacientes encontramos que el grupo de edad de presentación más frecuente es de 1 - 5 años con 42.62% de los casos, el de 6 - 9 años representó el 21.31% y el grupo de 10-18 años el 36.07%. Con respecto al sexo, se encontró más frecuencia en el sexo masculino con 39 casos (63.93%), el femenino con 22 (36.07%), con una p 0.029. Tomando en cuenta los grupos de riesgo, el mayor número de casos fueron de alto riesgo 32.79%, seguido por el de muy alto riesgo 26.23%, riesgo intermedio 24.59% y el grupo de bajo riesgo 16.39%, siendo estadísticamente significativo (p 0.000) (Tabla 6.)

<b>Tabla 6. Características de pacientes con LAL 2008-2012</b>			
<b>Variable</b>	Sujetos		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>EDAD</b>			
1 - 5 años	26	42.62	1.000
6 - 9 años	13	21.31	
10 -18 años	22	36.07	
<b>SEXO</b>			
Masculino	39	63.93	0.029
Femenino	22	36.07	
<b>GRUPOS DE RIESGO</b>			
Bajo riesgo	10	16.39	0.000
Riesgo intermedio	15	24.59	
Alto riesgo	20	32.79	
Muy alto riesgo	16	26.23	
<b>GRUPOS DE RIESGO BFM</b>			
Bajo (0.8 - 1.2)	21	34.43	0.012
Intermedio (1.2 - 1.7)	22	36.07	
Alto (> 1.7)	7	11.48	

Dentro de las características clínicas que se encontraron al ingreso de los pacientes, más de la mitad, 35 pacientes (57.38%) presentaron fiebre. Con respecto a las visceromegalias, solamente el 4.92% de los casos presentó hepatomegalia (>10 cm) y 8.2% presentó esplenomegalia (>10 cm). En cuanto a masa mediastinal se presentó en 9 casos que corresponde a 14.75%. También se encontró que el 36.07% presentaron algún cuadro infeccioso, siendo el más común la Neumonía. (Tabla 7)

<b>Tabla 7. Características clínicas en pacientes con LAL HIES 2008-2012</b>			
<b>Variables</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>Síntomas y hallazgos físicos</b>			
<b><i>Fiebre</i></b>			
Sí	35	57.38	0.249
No	26	42.62	
<b><i>Infección</i></b>			
Sí	22	36.07	0.007
No	39	63.93	
<b><i>Comorbilidad</i></b>			
Faringoamigdalitis	3	4.92	0.000
Neumonía	5	8.20	
Estomatitis	1	1.64	
Sepsis	4	6.56	
Otros	9	14.75	
Sin infección	39	63.93	
<b><i>Visceromegalias (cm)</i></b>			
Hepatomegalia > 10 cm	3	4.92	0.000
Hepatomegalia < 10 cm	58	95.08	
Esplenomegalia > 10 cm	5	8.2	
Esplenomegalia < 10 cm	56	91.80	
<b><i>Masa mediastinal</i></b>			
Sí	9	14.75	0.000
No	49	80.33	
No valorable	3	4.92	

De las características inmunomoleculares, de los 61 pacientes se encontró 29 casos con inmunofenotipo Pre-B temprana (47.54%), 15 Pre-B (24.59%), 2 Pre-B temprana con expresión CD33 (3.28%), 9 casos con inmunofenotipo de células T (14.75%), 5 pacientes no tuvimos el reporte y en 1 caso se reportó sin células malignas. De estos 61 casos en cuanto a la morfología de acuerdo a la FAB, 23 fueron L1, 37 L2 y 1 caso L3. De acuerdo al índice de ADN 1 caso tuvo un índice ADN <1.0, 32 casos tuvieron índice ADN = 1.0, y 16 casos tuvieron índice ADN>1, en 12 casos no se realizó este estudio. (Tabla 8).

<b>Tabla 8. Características inmunomoleculares de los sujetos de estudio 2008-2012</b>			
<b>Variable</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>INMUNOFENOTIPO</b>			
<i>Células B</i>			
Pre-B Temprana	29	47.54	0.000
Pre-B	15	24.59	
Pre-B con expresión CD7	0	0.00	
Pre-B temprana con expresión CD33	2	3.28	
<i>Células T</i>			
Sin reporte	9	14.75	
Reporte sin células malignas	5	8.20	
Reporte sin células malignas	1	1.64	
<b>MORFOLOGÍA (FAB)</b>			
L1	23	37.70	0.000
L2	37	60.66	
L3	1	1.64	
<b>ÍNDICE ADN</b>			
Índice ADN < 1	1	1.64	0.000
Índice ADN = 1	32	52.46	
Índice ADN > 1	16	26.23	
Sin reporte	12	19.67	
<b>CLASIFICACIÓN ÍNDICE ADN</b>			
> 1.16 - 1.6	10	16.39	0.000
< 1.16 - 1.0	37	60.66	
< 1.0	1	1.64	
> 1.6	1	1.64	
Sin reporte	12	19.67	

<b>Tabla 9.1. Características de laboratorio en pacientes con LAL</b>			
<b>HIES 2008-2012</b>			
<b>BIOMETRÍA HEMÁTICA</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>			
< 7.0	32	52.46	0.999
7.0 - 10.0	28	45.90	
> 11.0	1	1.64	
<b>Conteo de leucocitos (mm<sup>3</sup>)</b>			
< 49,999	47	77.05	0.000
50,000 - 99,999	2	3.28	
> 100,000	12	19.67	
<b>Neutropenia %</b>			
Grado I	5	8.20	0.000
Grado II	2	3.28	
Grado III	11	18.03	
Grado IV	15	24.59	
Sin Neutropenia	25	40.98	
Sin diferencial	3	4.92	
<b>Conteo de plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>			
< 50,000	35	57.38	0.000
51,000 - 100,000	19	31.15	
> 100,000	7	11.48	

En cuanto a las características de laboratorio en la biometría hemática se encontró que más de la mitad de los pacientes (52.46%) al diagnóstico llega con hemoglobina <7.0 g/dl. El 77% de los casos presenta un conteo de leucocitos <50,000 mm<sup>3</sup> y el 19.67% >100,000 mm<sup>3</sup>. El 40.98% de los casos no presentan neutropenia a su ingreso y el 24.59% presenta neutropenia grado IV (severa). El 57.38% de los casos presenta un conteo de plaquetas <50,000 mm<sup>3</sup>, 31.15% entre 51,000 – 100,000 y sólo el 11.48% >100,000 mm<sup>3</sup>. (Tabla 9.1)

En el perfil bioquímico, encontramos que el 88.52% de los casos mostró elevación de la DHL, siendo estadísticamente significativo (p 0.000). También se observó elevación de la

TGO y TGP en el 59.02% y 83.61% de los casos respectivamente. Los niveles de glicemia se elevaron en el 67.21% de los casos y los de ácido úrico en el 60.66%. (Tabla 9.2)

<b>Tabla 9.2. Características de laboratorio en pacientes con LAL HIES 2008-2012</b>			
<b>BIOQUÍMICA</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b>DHL U/dl</b>			
Normal (240-480)	5	8.20	0.000
Anormal	54	88.52	
Sin datos	2	3.28	
<b>TGO</b>			
Normal (0-38)	22	36.07	0.000
Anormal	36	59.02	
Sin datos	3	4.92	
<b>TGP</b>			
Normal (7-41)	7	11.48	0.000
Anormal	51	83.61	
Sin datos	3	4.92	
<b>Glicemia (mg/dl)</b>			
Normal (<110)	16	26.23	0.000
Anormal	41	67.21	
Sin datos	4	6.56	
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>			
Normal (3.1-7.8)	23	37.70	0.000
Anormal	37	60.66	
Sin datos	1	1.64	

Según la OMS, encontramos que casi la mitad de los pacientes 45.9%, llega con anemia muy grave con niveles de hemoglobina <6.5 g/dl, el 22.95% con anemia grave (6.5-7.9 g/dl), 18.03% con anemia moderada, 7% con anemia leve y solamente 1 caso con niveles de hemoglobina normal. (Tabla 10)

<b>Tabla 10. Grados de Anemia (OMS)</b>			
<b>HIES 2008-2012</b>			
<b>Nivel Hemoglobina</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
Ausente ( >11 g/dl)	1	1.64	0.000
Leve ( 9.5 - 10.9 g/dl)	7	11.48	
Moderada ( 8 - 9.4 g/dl)	11	18.03	
Grave ( 6.5 - 7.9 g/dl)	14	22.95	
Muy grave ( <6.5 g/dl)	28	45.9	

De los 61 pacientes, al momento de su ingreso 10 casos presentaron leucemia extramedular (16.39%). Siendo el sistema nervioso central el sitio de infiltración más común. (Tabla 11)

<b>Tabla 11. Leucemia extramedular y sitio de infiltración</b>			
<b>HIES 2008-2012</b>			
<b>Variables</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
<b><i>Leucemia extramedular</i></b>			
Sí	10	16.39	0.000
No	50	81.97	
Sin datos	1	1.64	
<b><i>Sitio de infiltración</i></b>			
SNC	6	9.84	0.000
Testículos	0	0.00	
Otros	4	6.56	
Ninguno	50	81.97	
Sin datos	1	1.64	

En cuanto a la respuesta a la ventana de esteroide el 73.77% de los casos fueron buenos respondedores, hubo mala respuesta en el 6.56%, y no se pudo valorar la ventana de esteroide en el 19.67%. (Tabla 12)

<b>Tabla 12. Respuesta ventana esteroide</b>			
<b>HIES 2008-2012</b>			
	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
Mala	4	6.56	0.000
Buena	45	73.77	
Sin ventana	12	19.67	

En el caso de la respuesta medular día 14, encontramos que el 36.07% de los casos tienen una médula ósea normal (M1), el 54.10% tienen una médula sin blastos pero no recuperada (M2) y solamente se encontró un caso correspondiente al 1.64% con más 5% de blastos (M3). (Tabla 13)

<b>Tabla 13. Respuesta medular día 14</b>			
<b>HIES 2008-2012</b>			
<b>Variables</b>	<b>Sujetos</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>( % )</b>	
M1 (Médula ósea normal)	22	36.07	0.000
M2 (Sin blastos no recuperada)	33	54.10	
M3 (>5% blastos)	1	1.64	
No se realizó	5	8.20	

Con respecto a la enfermedad mínima residual tomada a la 5ta semana de manejo, de los 61 pacientes se les realizó a 44 pacientes, encontrando 6 casos positivos, que corresponden al 2.64%, siendo estadísticamente significativo. (Tabla 14)

<b>Tabla 14. Enfermedad mínima residual de pacientes con LAL 2008-2012</b>						
	Semana 5			Semana 52		
	N	%	P	N	%	P
<b>EMR</b>						
Positiva	6	9.84	0.000	1	1.64	0.000
Negativa	38	62.30		27	44.26	
No se realizó	17	27.87		23	37.71	
Programada				10	16.39	

El estado clínico al corte del estudio se muestra en la siguiente tabla (Tabla 15), encontrando 42 pacientes vivos en remisión completa (73.68%), vivos en recaída 2 pacientes (3.51%) y 13 defunciones (22.81%). Se eliminaron 4 pacientes ya que 2 de ellos abandonaron y 2 pacientes fueron transferidos a otra institución.

<b>Tabla 15. Estado clínico de pacientes con LAL 2008-2012</b>			
	N	%	P
Vivo en remisión	42	73.68	0.000
Defunción	13	22.81	
Vivo en recaída	2	3.51	

En cuanto a la relación de recaída, 10 pacientes la presentaron (17.54%), 41 no presentaron (71.93%). 2 pacientes (3.51%) fallecieron estando en remisión completa por complicación de la quimioterapia y 4 (7.02%) nunca entraron en remisión falleciendo con actividad. (Tabla 16)

<b>Tabla 16. Relación de recaída de pacientes con LAL 2008-2012</b>			
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>P</b>
Pacientes con recaídas	10	17.54	0.000
Pacientes sin recaídas	41	71.93	
Defunción	2	3.51	
Nunca entró en remisión y falleció	4	7.02	

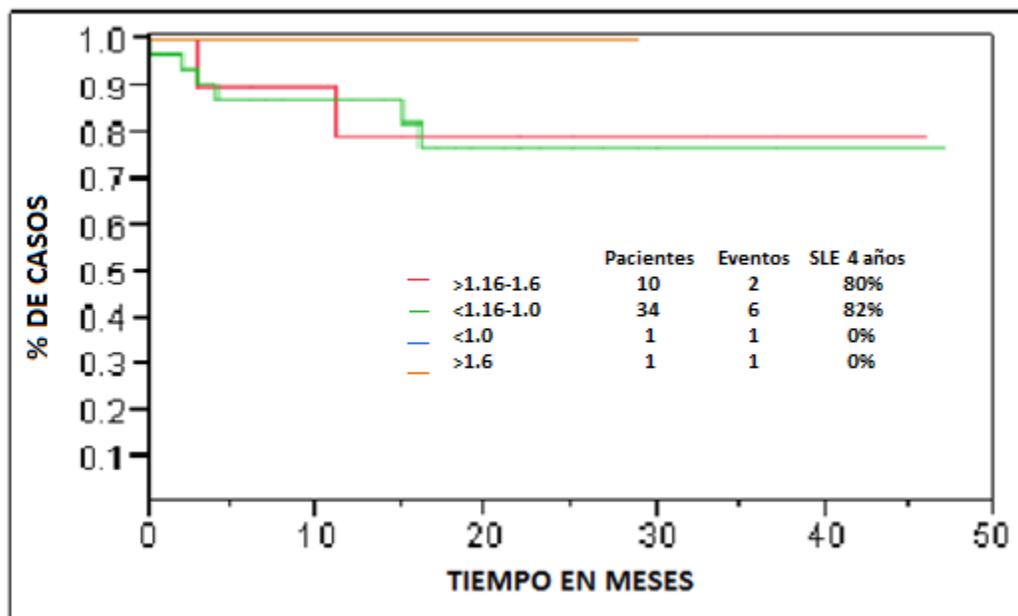
En esta tabla se observa el tiempo de remisión antes de la recaída (Tabla 17). El paciente que más tempranamente recayó tenía 3 meses en remisión completa, y el que recayó más tardíamente tenía 81 meses en remisión completa. El tiempo promedio de las recaídas fue de 23.6 meses.

<b>Tabla 17. Relación de recaída de pacientes con LAL 2008-2012</b>
<b>Tiempo de remisión antes de recaída</b>
3 meses en RCC
4 meses en RCC
11 meses en RCC
12 meses en RCC
15 meses en RCC
16 meses en RCC
23 meses en RCC
29 meses en RCC
42 meses en RCC
81 meses en RCC

En el análisis de supervivencia se agruparon los pacientes según índice de ADN, el mayor número de casos (73.91%) se encuentra en el grupo de índice de ADN <1.16-1.0, de estos niños 18% presentaron algún evento (recaída o defunción), en el grupo con índice de ADN >1.16-1.6 (21.74%) presentaron algún evento el 20% de los pacientes. Solamente hubo un caso que presentó índice de ADN <1.0 y otro caso con un índice >1.6, ambos fallecieron.

(Figura 3)

**FIGURA 3. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO**



## DISCUSIÓN

El estudio de los factores pronóstico ha permitido a través del tiempo determinar el impacto de la terapéutica basada en las diferentes características de los pacientes, teniendo como objetivo identificar a los diferentes grupos de pacientes y realizar cambios en el manejo, es decir intensificar la terapia o hacerla menos agresiva según se requiera, mejorando la supervivencia. Existen diferentes estudios a nivel internacional que aportan bases sólidas con relación a esto.<sup>17</sup>

Los grandes grupos colaborativos a escala mundial, han propuesto diferentes clasificaciones por riesgo según los factores pronóstico, siendo la edad y el conteo de leucocitos al diagnóstico predictores significativos de la evolución que se siguen tomando en cuenta desde las primeras clasificaciones hasta las encontradas en los estudios más actuales.

Dentro de las características de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica se observó que la edad de presentación más común es de 1-5 años, siendo así como lo reporta también la literatura, como es bien sabido la edad sigue siendo un factor pronóstico cardinal.

Respecto a la supervivencia observamos en nuestro estudio que el mejor porcentaje de remisión completa se encuentra en ambos grupos con índice ADN  $>1.16-1.6$  y el grupo  $< 1.16-1.0$ , lo que no corresponde a lo descrito en la literatura, ya que se menciona mejor pronóstico en el grupo con índice ADN  $> 1.16-1.6$ , pero consideramos el número de paciente es pequeño, y muy probablemente no es estadísticamente significativo, la Fig. 3 nos muestra la tendencia de la curva del grupo con índice ADN  $> 1.16-1.6$ .

## CONCLUSIONES

En nuestro medio hacen falta estudios que valoren los factores pronósticos en la supervivencia de los niños con leucemia aguda linfoblástica.

Existen estudios que asocian un índice de ADN favorable con una mejor supervivencia.

Aunque nuestros casos es un grupo pequeño, la tendencia de la curva de mejor pronóstico es lo que reporta la literatura, al grupo con índice ADN  $> 1.16$ , mejores posibilidades de supervivencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arico M, Grazia M, Rizzari C, Barisone E, Biondi A et al. Long-Term Results of the AIEOP-ALL-95 Trial for childhood acute lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the Framework of Berlin-Frankfurt-Muenster-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, (26); 283-289.
2. Al-Harbi G, El-Solh H, Al-Nasser A, Khalil S, Mahgoub N et al. (2000) DNA Index in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Correlation with Other Prognostic Factor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, ( abstr 2322).
3. Barrera-Ramírez LM, Drago Serrano ME, Pérez Ramos† J, Zamora AC, Gomez-Arroyo F y Cols, Citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*,; 2004, 17: 42-55.
4. Borowitz MJ, Pullen DJ, Shuster JJ, Viswanatha D, Montgomery K et al. ; Minimal Residual Disease in Childhood precursor- B- Cell acute Lymphoblastic Leukemia : Relation to other risk factors. A children's Oncology Group Study. *Leukemia*; 2003, 17: 1566-1572.
5. Brown M, Wittwer C. (2000) Flow Cytometry: Principles and Clinical Applications in Hematology. *Clinical Chemistry* 2000, 46;8: 1221-1229.
6. Friedmann A, Weinstein H. The role of prognosis features in the treatment of genomic hybridization in detection of high hyperdiploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 28: 134-140.
7. Pizzo AP, Poplack DG. Principles and practice of Pediatric Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia. 6ta edición, edchildhood acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist*, 2000; 5: 321-328.

8. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press. Quinta edición, 2011, 518-566.
9. Nygaard U, Larsen J, Kristensen T et al. Flow Cytometric DNA index, G-band Karyotyping, and comparative itorial Lippincott Williams, 2006, 519-559.
10. Pui CH, Williams DL, Raimondi SC et al. (1987) Hypodiploidy is associated with poor prognosis in childhood acute lymphoblastic Leukemia. Blood; 70; 247-253.
11. Rendón-García H, Covarrubias-Espinoza G. (2003) Leucemia Linfoblástica Aguda. Resultados de Tratamiento con el protocolo HIES 06. Bol Med Hosp Infantil del Estado de Sonora; 20; 24-29.
12. Rivera Luna R (2000). La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica (LAL) de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. Revista del Instituto Nacional de Cancerología, Vol 46, 260-266.
13. Sierrasesumaga L, Tratado de Oncología pediátrica. Enfermedades Malignas del niño y el adolescente. Pearson, 2005: 251-293.
14. Trueworthy R, Shuster J, Look T et al (1992). Ploidy of Lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a pediatric oncology group study. Journal of Clinical Oncology. Vol 10, 606-613.
15. Correa González L, Mandeville P, Manrique Dueñas J, Salazar Martínez A y Cols, (2005) Valor pronóstico del inmunofenotipo en la respuesta temprana de la leucemia aguda linfoblástica pre-B en niños. Gaceta Médica México. Vol 141 No.6, 477-481.

16. Martín Ramos M.L, Fernández Martínez F.J, Barreiro Miranda E. (2001) Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda. *Anales Españoles de Pediatría*. Vol. 55, No. 1, 45-52.
17. Villasís Keever M.A, Arias Gómez J, Escamilla Núñez A, Bonilla Rojas J. (2012) Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):175-189.
18. Shultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, et al. (2007) Risk and response based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*, 2007, Febrero 1; 109(3): 926-935.
19. Basu O, Zölzer F, Uma Devi P, Streffer C. (2009) DNA ploidy – A prognostic factor of acute lymphoblastic leukemia in Childhood. *Asian J. Esp. Sci*. Vol. 23, No. 1, 2009; 33-38.
20. Look T, Roberson P, Williams D, Rivera G, Bowman Paul, Pui C, et al. Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic Leukemia. . *Blood*. 1985, (65) 5: 1079-1086.
21. Kasper GJ, Smets La, Pieters R, Van Zantwijk CH, Van Wering ER and Veerman AJ. Favorable prognosis of hyperdiploid common acute lymphoblastic leukemia may be explained by sensitivity to antimetabolites and other drugs: results of a in vitro study. (1995) *Blood*, 1995,(85) 3: 751-756.

22. Pui Ch, Carroll W, Meshinchi S, Arceci R. (2011). Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 29, 551-565.
23. Ross M, Zhou X, Song G, Shurtleff Sh, Girtman K, Williams W, et al. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. (2003) *Blood*, Vol 102, 2951-2959.
24. Rendón M, Reyes N, Villasís M, Serrano J, Escamilla A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. (2012) *Bol Med Hos Infant Mex* 2012; 69 (3): 153-163.
25. Alonso C, Gallego M, Alfaro E, Rossi J. Caracterización molecular en leucemia linfoblástica aguda pediátrica en una institución hospitalaria. *Hematología*, 2006. V. 10 No 1: 8-12.
26. López R, Montesdeoca A, Rodríguez L. Papel de la genética molecular en el cáncer infantil. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59(4): 334-44.
27. Rendón-García H (2011) Determinación cuantitativa de la Enfermedad Mínima Residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica del Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2009-2010. Tesis Maestro en ciencias de la salud, Universidad de Sonora.
28. Larios-Farak TC (2010) Evaluación de los Factores de Riesgo Intermedio en niños con Leucemia aguda Linfoblástica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Tesis de Especialista en Oncología Pediátrica. Hermosillo, Son. UNAM.

29. SIOP Educational Book 2010. International Society of Paediatric Oncology, (2010).  
Agarwal B, claminus G, Diller L, Egeler M. 42nd Congress of the international Society  
of Paediatric Oncology. Boston, USA October 21-24,2010.
30. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll A, Crist W, Gaynon P, Gelber R, et al. Uniform  
approach to risk classification and treatment assignment for children with acute  
lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Oncology, Vol 14, No 1 (January), 1996:  
pp 18-24.

## ANEXO 1

<b>Medidas de tendencia central y desviación estándar de las diferentes variables</b>			
<b>VARIABLES</b>	<b>MEDIA</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>
<b>Edad</b>	8.206557	7.4	4.963798
<b>Peso</b>	31.86065	23	22.53238
<b>Superficie corporal (SC)</b>	1.018033	0.87	0.4497585
<b>Blastos en médula ósea</b>	78.80901	82.2	13.22341
<b>Blastos en sangre periférica</b>	35.48361	29.5	33.23627
<b>Hepatomegalia (cm)</b>	4.008197	3	3.152369
<b>Esplenomegalia</b>	2.852459	2	3.525318
<b>Nivel Hemoglobina</b>	6.836557	6.62	2.179559
<b>Leucocitos</b>	80343.12	11700	153492
<b>Neutrófilos</b>	4529.189	1556	8537.132
<b>Plaquetas</b>	59563.93	42200	69520.49
<b>TGP</b>	52.96035	16.5	153.2415
<b>Deshidrogenasa láctica</b>	2200.763	958	3783.452
<b>Fosfatasa alcalina</b>	157.1207	136	131.3092
<b>Glucosa</b>	105.6842	101	24.83672
<b>Acido úrico</b>	7.348333	5.9	4.977151
<b>Riesgo BFM</b>	1.18459	1.18	0.4007309
<b>Valor índice ADN</b>	1.082918	1	0.1646792