



## Título del Protocolo:

Factores que predicen la recaída a sistema nervioso central  
en niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda.

**Tutor:**

D.en C. Juan Manuel Mejía Aranguré  
Secretario Ejecutivo de la Comisión Nacional de Investigación Científica.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
R.F.C:MEAJ680608FK9  
Teléfono: 56276900  
E-mail: [arangurejm@hotmail.com](mailto:arangurejm@hotmail.com) y [juan.mejiaa@imss.gob.mx](mailto:juan.mejiaa@imss.gob.mx)

---

Firma

**Alumno:**

Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez  
Médico Pediatra. Alumno de Maestría en Ciencias Médicas por la UNAM.  
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica,  
UMAE Hospital de Pediatría CMN "SigloXXI":  
R.F.C: NUEJ8209151X1  
Teléfono: 56276900 ext. 22451.  
E-mail: [jcarlos\\_nu@hotmail.com](mailto:jcarlos_nu@hotmail.com)

---

Firma



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.



SIRELCIS

Página 1 d

IMPRIMIR DICTAMEN



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

28 de agosto del 2012

Ref. 09-B5-61-2800/201100/ 1605

Dr. Mejía Aranguré Juan Manuel  
Coordinación de Investigación en Salud  
Nivel Central

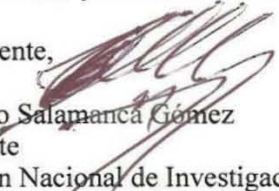
Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **FACTORES QUE PREDICEN LA RECAIDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: R-2012-785-055.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Junio y Diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,

  
Dr. Fabio Salamanca Gómez  
Presidente  
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

JMVA/ iah. F-CNIC-2012-72

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**CARTA COMPROMISO**

**Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez**  
Coordinador de Investigación en Salud  
Presente

**Protocolo: FACTORES QUE PREDICEN LA RECAIDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA**

**Número de Registro: R-2012-785-055**

**Número en el Fondo: FIS/IMSS/PROT/MD13/1254**

Por este conducto me comprometo a:

- Conducir el protocolo de investigación de manera responsable.
- Respetar las disposiciones institucionales y nacionales en materia de investigación en salud.
- Ejercer los recursos económicos asignados para el desarrollo del protocolo de investigación de acuerdo a la propuesta original y al desglose presupuestal autorizado, con apego a las disposiciones institucionales y nacionales correspondientes.
- Entregar a la Coordinación de Investigación en Salud los informes técnicos y financieros semestrales y extraordinarios del protocolo de investigación hasta su terminación, así como notificar oportunamente sobre las enmiendas autorizadas al protocolo y a la aplicación del presupuesto.
- Entregar a la Coordinación de Investigación en Salud, con cada informe ordinario o extraordinario y cuando se me solicite para su revisión, el sustento documental del desarrollo, la modificación, los avances, la terminación, los productos o la cancelación de la propuesta autorizada.

**Atentamente**

**Dr(a): Juan Manuel Mejía Aranguré**  
**Adscripción: Coordinación de Investigación en Salud**  
**Teléfono: 56 27 69 00 ext 22451, 22453, 21216**  
**Correo Electrónico: juan.mejiaa@imss.gob.mx**

  
Firma

10-10-2013

Fecha



## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes:** La leucemia es una neoplasia maligna causada por la proliferación desordenada y excesiva de precursores poco diferenciados de las células hematopoyéticas, denominados blastos que sustituyen a los elementos normales de la médula ósea. Una de las principales teorías, sobre la inducción a la leucemia, menciona que se origina de la interacción entre la susceptibilidad del individuo y los factores ambientales. Existen diferentes tipos de leucemia de acuerdo a sus características morfológicas, entre ellas destaca la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) por ser la más frecuente y se clasifica a su vez en subtipos de acuerdo al inmunofenotipo y al estudio de citogenética. A nivel mundial, la leucemia es el tipo de cáncer más común en la población pediátrica, con frecuencias que van del 25 al 35%, con una tasa anual de incidencia (TAI) de 48.6 casos por millón de habitantes. El 80% de los casos corresponde a LLA, con una TAI de 20 a 35 casos por millón de niños. El pico de mayor incidencia ocurre entre los 2 a los 5 años de edad y el sexo masculino es más afectado. En México, durante el periodo 2006-2007, la frecuencia de LLA fue del 85.1%, de los cuales, el 52% de los casos se considera de alto riesgo, en comparación al 25-30% reportado en otros países. El diagnóstico de leucemia, se basa fundamentalmente en el cuadro clínico, exámenes de laboratorio, aspirado de médula ósea (AMO) e Inmunofenotipo, sin embargo se necesitan pruebas confirmatorias para establecer un diagnóstico final como: el análisis morfológico de la médula ósea en búsqueda de blastos y el Inmunofenotipo, éste último permite que la certeza diagnóstica se aproxime en un 99%. Además, se realizan evaluaciones para determinar la extensión de la enfermedad a otros órganos al momento del diagnóstico, incluyendo: sistema nervioso central (SNC), mediastino, testículos, ovarios, ojos, riñones, corazón, hígado y bazo. Las principales características identificadas de los pacientes de alto riesgo son la mayor frecuencia de inmunofenotipo de células T, hiperleucocitosis inicial y edad al diagnóstico mayor a 10 años. En la literatura reportan varios protocolos de quimioterapia para la LLA, los cuales constan de tres fases principales: inducción a la remisión, la intensificación/consolidación y la fase de mantenimiento. El 20-25% de los pacientes pediátricos con LLA tienen falla terapéutica secundaria a recaída, ocasionando un peor pronóstico. La mayoría de ellas ocurre en la MO (40%) y con menor frecuencia a SNC (20-30%), testículos, ganglios linfáticos, ovarios. Diversos autores han referido que las recaídas que ocurren a SNC son el mayor obstáculo para lograr mejores tasas de curación, ya que el 50% de los pacientes que recaen presentan segundas recaídas, progresión de la enfermedad y/o defunción a pesar de recibir quimioterapia intratecal y sistémica intensivas. En México, de acuerdo con datos aislados, en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI del IMSS refieren que de un análisis de la información de 300 pacientes el 9% presentaron recaída a SNC, lo que representa una de las frecuencias más elevadas de lo que hemos revisado en la literatura. **Objetivo:** Determinar si la presencia de hiperleucocitosis (mayor a 100,000 x mm<sup>3</sup>), inmunofenotipo de células T, rearrreglo génico E2A-PBX1, infiltración al SNC y punción lumbar traumática al momento del diagnóstico son los factores pronósticos más importantes que predicen la recaída a SNC en niños con LLA atendidos en hospitales de la Ciudad de México. **Diseño:** Casos y controles anidados en una cohorte, retrospectivo, longitudinal.

**Palabras clave:** leucemia, niños, recaída, recaída a SNC, pronóstico



### 3. DESARROLLO DEL PROYECTO.

#### Antecedentes

La leucemia es una neoplasia maligna causada por la proliferación desordenada y excesiva de precursores poco diferenciados de las células hematopoyéticas, denominados blastos que sustituyen a los elementos normales de la médula ósea, suprimen la hematopoyesis dando como resultado la neutropenia, anemia, trombocitopenia y pueden infiltrar también a diversos órganos como el hígado, el bazo los ganglios linfáticos, sistema nervioso central (SNC), etc.<sup>1</sup>

El inicio y la progresión de la leucemia están favorecidos por las mutaciones sucesivas que alteran funciones celulares importantes como la capacidad de autorrenovación, bloquean la diferenciación y la proliferación de las células normales así como también favorecen una mayor resistencia a las señales de muerte celular programada ó apoptosis.<sup>2</sup>

Los agentes ambientales tales como la radiación y los mutágenos químicos han sido implicados en la inducción de la leucemia en algunos pacientes pero no en la mayoría de ellos. Una de las principales teorías menciona que la leucemia se origina de la interacción entre la susceptibilidad del individuo y los factores ambientales.<sup>2</sup>

Según la Clasificación Internacional Para Enfermedades Oncológicas (ICD-02; 1990) la leucemia se clasifica en 5 grupos de acuerdo a sus características morfológicas y a la velocidad de progresión de la enfermedad: 1) leucemia linfoblástica aguda (LLA), 2) leucemia linfocítica crónica (LLC), 3) leucemia mieloblástica aguda (LMA), 4)leucemia mieloide crónica (LMC) y 5) leucemia no especificada (LNE).<sup>3</sup>

La LLA es el subtipo de leucemia más frecuente y se clasifica a su vez en subtipos de acuerdo al inmunofenotipo y al estudio de citogenética. El inmunofenotipo de las células leucémicas refleja el nivel de diferenciación alcanzado por la clona dominante y se determina de acuerdo a la expresión de marcadores de superficie celular denominados “clusters of differentiation” (CD’s). De acuerdo al inmunofenotipo la LLA se clasifica en: LLA de células B y LLA de células T.<sup>2</sup>

Inmunofenotipo de LLA <sup>2</sup>	
Inmunofenotipo	Marcadores que expresan típicamente
<b>Precursor de células B</b>	CD10+ (CaLLA positivo), CD19+, y CD20+
<b>Células B maduras</b>	CDs: 10±, 19, 20, 22, 25, e Igs
<b>Células T</b>	CDs 2, 3, 4, 5, 7, y 8
<b>Pre-T temprana</b>	CD8-, CD5dim, además de CDs 2, 3, 4, 7



La leucemia como cualquier neoplasia que afecta el ADN (ácido desoxirribonucleico) se asocia con anomalías cromosómicas. Es aquí en donde radica la importancia del estudio citogenético en los pacientes con leucemia. Con el estudio citogenético se realiza la búsqueda de anomalías tanto numéricas (hipodiploidía, hiperdiploidías, etc.) como estructurales (translocaciones, deleciones, inserciones e inversiones) y juega un papel importante en la estratificación de riesgo de los pacientes con LLA.<sup>4</sup>

Las anomalías en el cariotipo de la línea germinal que están asociadas con un mayor riesgo para presentar leucemia se presentan en ciertos síndromes genéticos como el Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, Síndrome de Klinefelter y ataxia-telangiectasia.<sup>5</sup>

### Epidemiología Mundial

A nivel mundial, la leucemia es el tipo de cáncer más común en la población pediátrica, con frecuencias que van del 25 al 35%, con una tasa anual de incidencia (TAI) de 48.6 casos por millón de habitantes. Como ya mencionamos, el subtipo más frecuente es la LLA con el 80% de los casos con una TAI de 20 a 35 casos por millón de niños y los otros subtipos de leucemia son la LMA y la LMC con frecuencias del 15% y del 3 al 5% respectivamente.<sup>6-9</sup>

La incidencia por leucemia, varía de acuerdo a cada país, sexo y edad. Los países que tienen las tasas de incidencia más bajas son África, Asia, India y Vietnam; tasas intermedias se han reportado en Hong Kong, Reino Unido, EU y Japón; y las tasas más altas en México, Costa Rica y poblaciones hispanas de Los Ángeles, California y de la Florida en los EU.<sup>8</sup> Con respecto a la edad, la incidencia de leucemia incrementa desde el nacimiento hasta los 3 años y luego disminuye hasta la edad adulta. En el caso de la LLA el pico de mayor incidencia ocurre entre los 2 a los 5 años de edad y el sexo masculino es más afectado que el femenino, siendo esta diferencia más pronunciada entre los pacientes de raza blanca que en los de raza negra (70% y 30% respectivamente).<sup>10-11</sup>

Cabe destacar que la LLA tiene otras características epidemiológicas muy importantes y tienen que ver con el inmunofenotipo y la citogenética. El inmunofenotipo predominante es el precursor de células B con el 85 al 90% de los casos, por su parte la LLA células T representa el 14% y el inmunofenotipo de células B el 2%.<sup>12-14</sup> En relación a las alteraciones citogenéticas que con mayor frecuencia presentan los pacientes con LLA podemos mencionar que pueden ser de dos tipos: a) numéricas: aneuploidía (92%), pseudodiploidía (41.5%), hipodiploidía(1%) y la hiperdiploidía (20-30% de LLA pre-B y en el 90% de LLA Pre B Temprana); y b) Estructurales: t (12;21) [TEL/AML1(ETV6-RUNX1)] en 20 a 25% de LLA de linaje B; t (9;22) (q34;q11.2) [BCR-ABL1], también llamado cromosoma Filadelfia en 2 a 3%; t (4;11) (q21;q23) [MLL-AF4] en el 2%; t (1;19) (q23;p13.3) [E2A-PBX1], en el 5.6% (4-12%) de los pacientes con LLA así como las trisomías de los cromosoma 4, 10, y 17.<sup>15-20</sup>



## Epidemiología en México

Pérez-Saldívar y colaboradores, reportaron las siguientes tasas de incidencia anual promedio y estandarizadas por millón de niños (SAAIR): 57.6 para Leucemia en general, 49.5, 6.9 y 0.9 para LLA, LMA y LMC respectivamente en un estudio realizado en la Ciudad de México, D.F. durante el periodo 2006-2007. La frecuencia de LLA fue del 85.1%, seguido de la LMA con el 12.3% y la LMC con el 1.7%. La incidencia más alta por edad se presentó en el grupo de 1 a 4 años (77.7 casos por millón) y se reportaron dos picos de mayor incidencia por edad de tomando en cuenta al inmunofenotipo, a los 2-6 y 8-10 años en el caso de LLA pre B y un pico de edad entre 1-4 años para la LLA de células T. Con respecto al sexo, el masculino fue el más afectado con una tasa de incidencia de 87.1 en el grupo de edad 1-4 años.<sup>9</sup>

En el mismo estudio se reportaron también las frecuencias por inmunofenotipo para LLA: 73.2%, 12.4%, 8.2%, 2.1% y 0.5% para precursor de células B, células T, células B, bifenotípica y para la leucemia no especificada respectivamente.<sup>9</sup> Finalmente, Daniel-

Cravioto y colaboradores por su parte, reportaron las frecuencias de las alteraciones citogenéticas más comunes en 26 pacientes pediátricos atendidos en hospitales de la Ciudad de México con diagnóstico de LLA. La frecuencias fueron las siguientes: 65.4%, 3.8% y 3.8% para la  $t(4;11)(q21;q23)[MLL-AF4]$ ,  $t(12;21)[TEL/AML1(ETV6-RUNX1)]$  y la  $t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1]$ , respectivamente.<sup>21</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de leucemia, se basa fundamentalmente en el cuadro clínico, exámenes de laboratorio, aspirado de médula ósea (AMO) e Inmunofenotipo.<sup>24</sup> Con respecto al cuadro clínico, este es inespecífico ya que los signos y síntomas más frecuentes son la fiebre, hemorragia, dolor óseo, linfadenopatías, petequias, equimosis, hepatomegalia y esplenomegalia.<sup>22-23</sup> Otra forma de sospecharse la enfermedad además de la persistencia de los signos y síntomas es mediante las alteraciones de laboratorio que presentan tales como la anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis, la presencia de blastos en el frotis de sangre periférica (FSP), alteraciones metabólicas, alteración de las pruebas de coagulación, de las pruebas de funcionamiento hepático, PCR entre otras. Las principales alteraciones metabólicas con las que puede cursar un paciente con LLA son la hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperkalemia y son causadas por el síndrome de lisis tumoral (SLT), el cuál se produce antes del inicio de la quimioterapia por una carga tumoral alta y cuyas manifestaciones más graves son la insuficiencia renal aguda que requiere leucoaféresis y/o hemodiálisis. Por lo tanto, la severidad tanto del cuadro clínico como de la alteración de los exámenes de laboratorio refleja el grado de infiltración de los blastos en médula ósea o en cualquier otro órgano.<sup>24</sup>





Sin embargo se necesitan pruebas confirmatorias para determinar que el paciente tiene el diagnóstico de leucemia, y la primera de ellas es mediante el análisis morfológico de la médula ósea (tinciones Wright-Giemsa o May-Grünwald-Giemsa) en búsqueda de blastos; algunos autores afirman que el encontrar más del 25% de blastos en MO es confirmatorio de leucemia. Sin embargo el sólo análisis de la MO es insuficiente para diferenciar entre los subtipos de leucemia, por lo que las tinciones de citoquímica juegan un papel importante también al discriminar entre LLA y LMA. Las tinciones usadas son Sudán negro, mieloperoxidasa, fosfatasa ácida y las esterases no específicas. Otro estudio importante cuando se quiere confirmar el diagnóstico de leucemia es el de Inmunofenotipo ya que complementa a todos los estudios anteriores y permite que la certeza diagnóstica sea aproximada a un 99% .<sup>2</sup>

Posteriormente, se realizan evaluaciones para determinar la extensión de la enfermedad a otros órganos al momento del diagnóstico. La infiltración al SNC puede ocurrir hasta en el 5% de los casos, por lo general es asintomática y se evalúa mediante la búsqueda de blastos en el citocentrifugado de LCR. Existen diversas teorías acerca de la ocurrencia de infiltración al SNC. La primera de ellas postula que los blastos infiltran al SNC por migración hematógena a través del endotelio venoso del sistema nervioso y depende de factores como la leucocitosis, trombocitopenia así como la madurez de la barrera hematoencefálica; la segunda teoría, se refiere a que el mecanismo de infiltración es por extensión directa de los blastos desde la médula ósea del cráneo hacia el LCR a través del plexo coroides.<sup>25-26</sup> Las otras evaluaciones que se realizan son para determinar infiltración a órganos como el mediastino, testículos, ovarios, ojos, riñones, corazón, hígado y bazo e incluyen radiografía de tórax, ultrasonido testicular, ultrasonido abdominal, ecocardiograma, evaluación por un cardiólogo y un oftalmólogo.<sup>26-28</sup>

## Tratamiento

El inicio del tratamiento en los pacientes con LLA, incluye medidas generales como el tratamiento de infecciones concurrentes, alteraciones metabólicas, planes transfusionales y analgésicos en caso de requerirse, así como apoyo psicológico para el paciente y su familia.<sup>29</sup>

Los protocolos de quimioterapia actuales se basan en la Clasificación del Riesgo asignado al momento del diagnóstico, con el propósito de reducir la toxicidad en los pacientes de bajo riesgo y asegurar que la terapia para los de alto riesgo sea la adecuada. Existen varias clasificaciones de riesgo de los pacientes con LLA, la más usada a nivel internacional es la que clasifica a los pacientes en 1 de 4 grupos posibles: bajo riesgo, riesgo habitual, alto riesgo y muy alto riesgo (Tabla 7 en anexos).<sup>30-34</sup>



Existen dos protocolos en particular que se utilizan en varias partes del mundo y son, el protocolo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) de Alemania y el del Hospital St. Jude de los Estados Unidos, con tasas de curación del 80%. La quimioterapia consta de tres fases principales: Inducción a la remisión, la intensificación/consolidación y la fase de mantenimiento.<sup>35-39</sup>

Quimioterapia de Inducción a la remisión (IR): Se administra generalmente en un corticoesteroide (prednisona, prednisolona o pacientes con riesgo intermedio o riesgo a, doxorubicina y la mitoxantrona) de aproximadamente 8% de los pacientes logran remisión periodo de 4 a 6 semanas e incluye un glucocorticoide como dexametasona), vincristina y L-asparaginasa. Los pacientes de alto riesgo también reciben una antraciclina (daunorrubicina las cuáles la daunorrubicina es la que más se usa. A internacional se reporta que con la QT de IR el 9 completa morfológica (menos del 5% de blastos en MO).

Quimioterapia de Intensificación/ Consolidación/: Este esquema de tratamiento inicia cuando es restaurada la hematopoyesis normal y también depende del subtipo de leucemia y del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente. Esta fase ha permitido que se mejore el pronóstico aun de los pacientes con riesgo bajo. La necesidad de la intensificación no está a discusión, sin embargo no hay un consenso acerca del mejor régimen ni de la duración del tratamiento. Los esquemas que por lo regular se utilizan incluyen altas dosis de metotrexato (MTX) con o sin mercaptopurina (6-MP); altas dosis de L-asparaginasa administrada por un periodo largo o una combinación de dexametasona, vincristina, L-asparaginasa y doxorubicina seguida por tioguanina, citarabina y ciclofosfamida. Además el agregar doxorubicina a la L-asparaginasa favorece un mejor pronóstico en los pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con LLA de células T. También se reportó una mejoría en el pronóstico de los pacientes a quienes se les administró intensificación temprana con una dosis intermedia o alta de Metotrexate. La dosis de MTX 2.5g/m<sup>2</sup> es adecuada para la mayoría de los pacientes con LLA de riesgo habitual.

La quimioterapia de reinducción, consiste en fármacos similares a los usados en la IR y se administra por lo general, después de 3 meses de la quimioterapia de mantenimiento. El Children's Cancer Group (CCG) confirmó la eficacia de la terapia de reinducción tardía en los pacientes de bajo riesgo y mostró que una segunda reinducción a la semana 32 de tratamiento completo mejora el pronóstico de los pacientes con riesgo intermedio. Un esquema denominado intensificación tardía consiste en la administración de dosis adicionales de vincristina y asparaginasa durante los periodos de mielosupresión que ocasionan retraso en la intensificación.

QT Terapia de Mantenimiento: La terapia de mantenimiento es una parte integral del tratamiento de LLA. Los intentos por acortarlos, han llevado solo a que los pacientes con LLA demostrado que el tercer año de mantenimiento beneficia las niñas. Sin embargo en la mayoría de los estudios después de 2 a 2.5 años de tratamiento. Las dosis bajas mercaptopurina diarias forman parte de la mayoría de los esquemas de quimioterapia para periodos de esta fase de la quimio tengan un peor pronóstico. Se ha a los niños pero no es así para l descontinua la terapia para las qt semanales de Metotrexate y esquemas de tratamiento de mantenimiento.



Profilaxis al SNC: Por otra parte el SNC es un santuario común para las células de tratamientos sistémicos dirigidos al SNC en los ensayos clínicos de manera importante el efecto de mal pronóstico en los pacientes axis al SNC se inicia en la mayoría de los protocolos desde la inducción ministra también durante las otras fases del tratamiento. La profilaxis Fármacos (metotrexate (MTX), citarabina e hidrocortisona) tiene mayor efecto que solo con MTX para prevenir recaída a SNC. La terapia sistémica leucémicas y el uso actuales han reducción LLA.

### **Efectos adversos de la QT**

Sin embargo, la quimioterapia usada en el tratamiento de los pacientes con LLA conlleva además algunos efectos sobre la salud de los pacientes que pueden poner en riesgo su vida, y los más frecuentemente reportados son la toxicidad a diversos órganos, infección, hemorragia, trombosis y el síndrome de lisis tumoral (SLT), entre otros. Por lo que además de tratar a la enfermedad de manera integral, se deben de vigilar los efectos adversos de la QT para corregirlos oportunamente.<sup>39</sup>

La falla terapéutica ocurre hasta en el 20% de los pacientes con LLA a causa de la agresividad de las leucemias clasificadas como de alto riesgo, así como por las recaídas y de éstas la que ocurre a nivel de SNC por la dificultad para tratarlas.

### **Recaída por LLA**

El 20-25% de los pacientes pediátricos con LLA tienen falla terapéutica secundaria a recaída. El pronóstico de los pacientes que presentan recaída es peor que aquellos que no la presentan y la mayoría de ellas ocurre en la MO, pero puede presentarse la recaída en menor proporción en sitios extramedulares como el SNC, testículos, ganglios linfáticos, ovarios, ojo, etc.<sup>40</sup> Las recaídas se presentan más frecuentemente dentro de los primeros 2.5 años después del diagnóstico y la quimioterapia que se utiliza es por lo general con medicamentos que previamente no se habían usado, es más intensiva y se conoce como QT de reinducción e intensificación.<sup>40-41</sup>

La recaída a MO es la más común (40%) y se manifiesta clínicamente por citopenias persistentes detectadas mediante un estudio de biometría hemática y confirmadas con el AMO en donde se observa una supresión inexplicable de una o más líneas celulares que persisten durante tres a cuatro semanas aproximadamente.<sup>42</sup>

El segundo sitio en donde ocurren las recaídas (20-30%) es en el SNC, generalmente es asintomática, pero pueden presentarse síntomas relacionados con hipertensión endocraneana (vómito en proyectil, cefalea intensa), rigidez de nuca, parálisis de nervios craneales y papiledema principalmente. El diagnóstico de la recaída se confirma mediante la presencia de blastos en el citocentrifugado de LCR y/o por hallazgos por tomografía (TAC) o por resonancia magnética nuclear (RMN) que lo sugieran.<sup>42</sup>



En un estudio realizado por el Dr. Pui y colaboradores durante el periodo de junio de 2000 a octubre de 2007 y en donde se incluyeron a 498 pacientes de 1 a 18 años de edad con diagnóstico de LLA, reportaron un riesgo acumulado a 5 años del 2.7% para recaída a SNC (IC 95% 1.1-4.3). Cabe resaltar algunas de las características principales de los participantes en este estudio, fueron las siguientes: el sexo masculino representó al 56% de los casos, con una mediana de edad de 5.3 años (1-18a), 12% eran hispanos, mediana de leucocitos de  $11,700 \times \text{mm}^3$  ( $400-1014 \times \text{mm}^3$ ), 22% presentaban infiltración al LCR (blastos) al diagnóstico, el inmunofenotipo de células T se encontró en el 15.3%, el rearreglo génico E2A-PBX1 en 5.8% y el 98% logró remisión completa. La recaída a SNC se presentó en el 3% y cabe mencionar que ninguno de los pacientes clasificados como de bajo riesgo recayó. Los factores pronósticos para recaída a SNC fueron: el rearreglo génico E2A-PBX1 (HR 15; IC: 3.1-73;  $p=0.001$ ), la infiltración leucémica al SNC al momento del diagnóstico (HR 6.4; IC:1.7-23;  $p=0.005$ ), la punción lumbar traumática (HR 2.6; IC: 1.2-5.2;  $p= 0.02$ ), el Inmunofenotipo de células T (HR 7.7; IC: 1.4-43;  $p= 0.02$ ) y la hiperleucocitosis mayor a  $100,000 \times \text{mm}^3$ .<sup>34, 43-44</sup>

Tomando en cuenta estos factores pronósticos, se iniciaron protocolos de tratamiento tales como el uso de quimioterapia intratecal más radiación a SNC “profiláctica” lo cual redujo el porcentaje de recaídas a este sitio. Sin embargo los pacientes presentaron segundas neoplasias, neurotoxicidad, déficit cognitivo y endocrinopatías secundarias a la radioterapia, por lo que posteriormente y con base a ensayos clínicos, se generaron alternativas terapéuticas con quimioterapia intratecal y sistémica, las cuáles se usan actualmente y además han logrado mejores tasas de éxito en el tratamiento de los pacientes con LLA disminuyendo al 2% la frecuencia de recaídas a SNC.<sup>44-46</sup>

La recaída a nivel testicular ocurre en menos del 5% de los casos, se presenta en la mayoría de los casos como crecimiento testicular no doloroso unilateral y el diagnóstico se confirma mediante biopsia.<sup>47-49</sup> Otros sitios extramedulares en los que puede presentarse la recaída son: riñones, ovarios, piel y ojo, sin embargo representan frecuencias menores al 1%.<sup>50-51</sup>

## **Sobrevida en LLA después de la recaída.**

Desde 1980 las tasas de sobrevida libre de eventos en los pacientes con LLA han mejorado sustancialmente en los países desarrollados con tasas de sobrevida a 5 años del 80% y a 10 años el 60%; sin embargo en países en desarrollo las tasas de curación son menores al 35%, en parte a causa del abandono en el tratamiento y a la falta de unidades de oncología o hematología pediátrica en esos países.<sup>52-56</sup>



En general, las tres principales causas que ocasionan la muerte en los pacientes con LLA son: a) las relacionadas al tratamiento (infecciones, hemorragia, toxicidad, etc.); b) progresión de la enfermedad (incluye la refractariedad a la QT); y c) por recaídas.<sup>57</sup> La mayor parte de las muertes que ocurren relacionadas al tratamiento se presentan durante el primer año después del diagnóstico, específicamente en la fase de inducción a la remisión (muerte temprana) y representan del 2.6 al 5% para los países desarrollados y hasta del 12% en países en desarrollo<sup>58-61</sup> El abandono también se ha considerado como una de las principales causa de muerte ya que al suspender el tratamiento los pacientes presentar mayor afectación por la enfermedad, entre los factores que favorecen el abandono en diferentes estudios se encuentra el bajo nivel socioeconómico y una LLA de alto riesgo.<sup>61</sup>

En cuanto al mal pronóstico de los pacientes que presentan recaída, ésta depende de los factores anotados en la siguiente tabla.<sup>62-65</sup>

<b>Pronóstico de los pacientes con LLA posterior a Recaída<sup>62-65</sup></b>	
<b>Factor</b>	<b>% de Sobrevida a 5 años</b>
<b>Tiempo de la recaída (en los primeros 18 meses después del diagnóstico)</b>	21%
<b>Recaída aislada al SNC</b>	59%
<b>Recaída combinada a MO</b>	39%
<b>Recaída a cualquier órgano con LLA de alto riesgo en los primeros 18 meses después del diagnóstico</b>	15%



## Planteamiento del Problema

En niños mexicanos, la leucemia es el tipo de neoplasia más frecuente con tasas de incidencia reportadas como una de las más altas a nivel mundial.<sup>3,9</sup> El subtipo de leucemia más frecuente es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la cual al momento del diagnóstico se clasifica como de alto riesgo en 52% de los casos, en comparación al 25-30% reportado en otros países.<sup>3</sup> Las principales características reportadas de los pacientes de alto riesgo fueron la mayor frecuencia de inmunofenotipo de células T, hiperleucocitosis inicial y edad al diagnóstico mayor a 10 años.<sup>3</sup>

En el 2008, el Sistema Nacional de Investigación en Salud de México (SINAIS) reportó que la leucemia ocupa el 1º y el 2º lugar como causa de muerte en el grupo de 5 a los 14 años de edad en el sexo femenino y masculino respectivamente, sólo superada por los accidentes en vehículo de motor. Diversos autores que han estudiado la sobrevida en países desarrollados y en desarrollo refieren que la tasa de sobrevida libre de enfermedad es marcadamente diferente entre estos dos grupos, ya que mientras en países desarrollados la sobrevida es hasta del 80% a 5 años, en los países en desarrollo es tan baja como del 35% a 5 años.<sup>67-69</sup> Las causas que se han asociado tanto a falla terapéutica como a la mortalidad en países en desarrollo y que podrían aplicarse por lo tanto en nuestro país son las recaídas, el abandono del tratamiento y la toxicidad por la quimioterapia.<sup>69</sup>

A este respecto, diversos autores expertos en LLA han referido que las recaídas que ocurren a SNC son el mayor obstáculo para lograr mejores tasas de curación, ya que el 50% de los pacientes que recaen presentan segundas recaídas, progresión de la enfermedad y/o defunción a pesar de recibir quimioterapia intratecal y sistémica intensivas;<sup>26, 64-66</sup> por lo que las investigaciones más relevantes a nivel internacional en la actualidad, se enfocan en reducir el número de recaídas a SNC y mejorar por ende la sobrevida a largo plazo de estos pacientes proveyendo de una terapia individualizada y precisa.<sup>70</sup>

En México, se cuenta con datos aislados (no publicados) recientes acerca de los pacientes que presentan recaída a SNC, por ejemplo, en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI del IMSS refieren que de un análisis de la información de 300 pacientes el 9% presentaron recaída a este sitio, lo que representa una de las frecuencias más elevadas de lo que hemos revisado en la literatura.

**Pregunta De investigación**



¿La presencia de hiperleucocitosis, inmunofenotipo de células T, rearrreglo génico E2A-PBX1, infiltración al SNC y punción lumbar traumática al momento del diagnóstico son factores independientes que predicen recaída a SNC en niños con LLA de la Ciudad de México?

### **Justificación**

La leucemia linfoblástica aguda en niños mexicanos es un problema de salud prioritario que requiere de una mayor investigación debido a la morbilidad y a la mortalidad que ocasiona. Hasta el momento en nuestro país no se ha realizado un estudio que permita conocer de manera clara y específica cuáles son los factores relacionados a la mortalidad por esta enfermedad. Con base en la literatura, uno de los obstáculos principales para lograr mejores tasas de sobrevida en los pacientes con LLA, es la recaída que ocurre al SNC, por lo tanto, consideramos como un punto fundamental el hacer un estudio que nos permita conocer la frecuencia de las recaídas a SNC como primer evento después de lograda la remisión completa y determinar así mismo los factores pronósticos asociados a este desenlace.

El presente proyecto, es el primer proyecto clínico multicéntrico de pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en los Hospitales Públicos de la Ciudad de México, cuya finalidad es describir la frecuencia de las recaídas que ocurren al Sistema Nervioso Central, las cuales se han visto en otros estudios, que son uno de los principales obstáculos para lograr mejores tasas de curación en esta enfermedad. Además se describirán los factores pronósticos de recaída al SNC específicos para niños mexicanos, incluyendo el análisis del rearrreglo génico E2A-PBX1 como un importante factor de mal pronóstico para dichas recaídas. Posteriormente con los resultados del presente estudio podría generarse una nueva estratificación en el tratamiento de estos pacientes.

### **Hipótesis**

La hiperleucocitosis (mayor a 100,000 x mm<sup>3</sup>), inmunofenotipo de células T,



rearreglo génico E2A-PBX1, infiltración al SNC y punción lumbar traumática al momento del diagnóstico serán los factores pronósticos independientes más importantes que predicen la recaída a SNC en niños con LLA atendidos en hospitales de la Ciudad de México.

O  
b  
j  
e  
t  
i  
v  
o

Determinar si la presencia de hiperleucocitosis (mayor a  $100,000 \text{ x mm}^3$ ), inmunofenotipo de células T, rearreglo génico E2A-PBX1, infiltración al SNC y punción lumbar traumática al momento del diagnóstico, son factores independientes para predecir la recaída al SNC en niños con LLA atendidos en hospitales de la Ciudad de México.

## Metodología

a

## Material y

### Métodos

- a) **Tipo y diseño del estudio:** Casos y controles anidados en una cohorte, retrospectivo, longitudinal.
- b) **Periodo de estudio:** 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre de 2012.
- c) **Población:** Niños con diagnóstico de LLA que sean atendidos en los hospitales participantes de la Ciudad de México:
  - 1.-Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI (IMSS)





- 2.-Hospital General de México (SSA)
- 3.-Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez (SSA)
- 4.-Hospital Pediátrico Moctezuma (DDF)
- 5.-Hospital Juárez de México (SSA)
- 6.-Hospital General Centro Médico La Raza (IMSS)
- 7.-Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE)
- 8.-Hospital Regional #1 Carlos McGregor (IMSS).
9. Instituto Nacional de Pediatría

### Tamaño de Muestra

- Empleando el programa Epi-info Versión 7
- Se tomó como referencia el estudio total XV, que encontró 2.7% de recaída aislada al SNC.
- Para fines del cálculo de tamaño de muestra consideramos al Inmunofenotipo T como de mayor riesgo
- Se utilizó el valor de 1.19% para los controles expuestos (células no T con recaída SNC) y el valor de 8.82% para los casos expuestos (cels T con recaída), utilizando 5 controles por caso, confianza de 95% y potencia de 80% para un RR de 7.41



#### d) Criterios de Selección:

##### Criterios de Inclusión:

- Pacientes menores de 15 años de edad.
- Diagnosticados durante el periodo de estudio (1 de enero de 2010 al 31



de diciembre de 2012)

- Que cuenten con confirmación diagnóstica por aspirado de médula ósea e inmunofenotipo.
- Que cuenten con estudio citogenético.
- Que hayan logrado remisión completa.
- Pacientes con al menos un año de seguimiento a partir del diagnóstico.
- Atendidos en los Hospitales participantes.

**Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con Síndrome de Down.

**Criterios de Eliminación:**

- Pacientes en los que no se encuentre su expediente.



Variables				
De Control	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidades/ Categorías.
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo medido en meses a partir del momento de nacimiento hasta el momento en que se realiza la medición.	cuantitativa continua	meses
Sexo	Expresión de la identidad de género de una persona, con criterios como: características anatómicas y cromosómicas.	Fenotipo de las características sexuales así como de los órganos genitales externos.	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre o mujer
Nivel socio-económico	Atributo del hogar que comparten todas las personas que viven en él, definido por índices de hacinamiento, escolaridad, ingresos, medio de transporte, etc.	La conjunción de dos índices y un indicador: Índice de Nivel de Hacinamiento, Índice de Condiciones de la Vivienda y el indicador "escolaridad del jefe de familia", conforman el Índice de Nivel Socioeconómico. Se considerará un nivel socioeconómico <b>“bueno”</b> cuando hubiera por lo menos un bueno y un regular; <b>“malo”</b> cuando hubiera por lo menos un malo y un regular.	Cualitativa nominal dicotómica	Bueno / Malo



Independientes	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidades/ Categorías.
Rearreglo génico E2A-PBX1	Es una translocación que yuxtapone el gen E2A sobre el cromosoma 19 al gen PBX1.	Detección del rearreglo mediante estudio de biología molecular	Cualitativa nominal dicotómica	Detectado/ No detectado
Inmunofenotipo de Células T	Subtipo inmunológico de la LLA que se caracteriza por la detección de antígenos de los blastos mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales "cluster of differentiation" (CD)	Positividad determinada mediante citometría de flujo para los siguientes CDs: CD19, CD22, CD79a, CD7+, CD5+, cyCD3+, clgm, y sIg. <small>*Positivo =% mayor al 20% para cada CD.</small>	Cualitativa nominal dicotómica	Céls. T/ Céls. No T
Punción lumbar traumática	Es la presencia de eritrocitos en muestra de LCR	Presencia de eritrocitos posterior al citocentrifugado del LCR obtenido de Punción lumbar. <small>*En reporte del laboratorio del LCR</small>	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Infiltración al SNC por LLA al Diagnóstico	Se refiere al grado de afectación del SNC por LLA al momento del diagnóstico.	Infiltración es la presencia de blastos en el citocentrifugado de LCR obtenido de la primera punción lumbar al paciente al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No



Hiperleucocitosis mayor a 100,000xmm <sup>3</sup>	Cuenta anormal y elevada de leucocitos en sangre periférica	Cuenta de leucocitos (xmm <sup>3</sup> ) al momento del diagnóstico de LLA.	Cualitativa ordinal	Si/no
Confusoras	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidades/ Categorías
Infecciones	Invasión y multiplicación de los gérmenes como bacterias, virus, hongos, etc., en el cuerpo	Presencia de fiebre que ameritó tratamiento antimicrobiano.	Categórica	Con infección=1 Sin infección=0
Protocolo de Quimioterapia	Tipo de medicamentos y dosis de estos que se administran al paciente.	Se refiere al tipo de protocolo de tratamiento establecido para los pacientes con LLA de acuerdo al riesgo establecido al momento del diagnóstico. P.ej: Hospital de Pediatría: bajo riesgo, riesgo intermedio, riesgo alto. Ver anexos.	Cualitativa nominal politomica	protocolos de QT
Hemorragias	Pérdida de sangre que se debe a daño en vasos sanguíneos, puede ser externa o interna.	Presencia de sangrado a cualquier nivel que ameritó tratamiento hospitalario.	categórica	Con hemorragias= 1 Sin hemorragias= 0
Dependiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Unidades o categorías



Recaída a SNC	Retorno de los síntomas y signos de una enfermedad después de un período de mejoría.	Evidencia en el expediente de la aparición de signos y síntomas por LLA por infiltración SNC después de la remisión completa (p. ej: Parálisis de nervios craneales, hallazgos por TAC o RMN o blastos en LCR) y que cuente con el diagnóstico de recaída a SNC realizado por el hematólogo/oncólogo.	Cualitativa nominal dicotómica	Si / No
---------------	--	---	--------------------------------	---------



## **Descripción general del estudio:**

***Fase 1: Diseño del Instrumento de Trabajo y Estandarización:*** Con el apoyo de otros hematólogos y oncólogos pediatras se diseñó un instrumento de trabajo que nos permitirá recolectar las variables de interés. El contenido es el siguiente: ficha de identificación general, nivel socioeconómico, datos relacionados al diagnóstico de la Leucemia (estado nutricional, exámenes de laboratorio, cuadro clínico, procedimiento de punción lumbar, aspirado de médula ósea, clasificación de riesgo, clasificación por inmunofenotipo, resultado de citogenética, datos en búsqueda de infiltración al diagnóstico por leucemia y esquema de tratamiento; además diseñamos anexos que permitirán conocer si el paciente presentó interrupción del tratamiento, infecciones, hemorragias, recaída o defunción por fase de tratamiento (inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento).

Se realizó un estudio piloto del instrumento de trabajo en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI, posterior a la aprobación del protocolo por el Comité Nacional de Investigación Científica y de Ética del IMSS (Número R-2012-785-055), que consistió en la revisión de 10 expedientes clínicos y en donde evaluamos la consistencia interna del mismo; subsecuentemente realizamos las modificaciones que fueron necesarias para la correcta recolección de la información.

Posteriormente se estandarizó al personal que aplicará dicho instrumento en el archivo clínico de cada uno de los hospitales participantes posterior a la aprobación de cada hospital.

***Fase 2. Recolección y captura de los datos:*** En el servicio de hematología pediátrica de este Hospital, contamos con un registro de cada paciente diagnosticado con leucemia linfoblástica aguda desde el 1 de enero de 2010 al 21 de diciembre de 2012, por lo que de acuerdo a ellos, se buscarán en el archivo clínico los expedientes de estos pacientes y que cumplan los criterios de inclusión para llevar a cabo la recolección de los datos. Asignaremos un número de folio por cada expediente revisado, y de esta forma se realizará la captura de los datos en una base de datos diseñada especialmente para nuestra investigación en el programa Microsoft Excel 2007.



## **Análisis Estadístico:**

El inicio de la recolección de datos será desde la fecha en que se realizó el diagnóstico de LLA (momento 0), y finalizará en la fecha correspondiente a 1 año después de la fecha del diagnóstico. Al término de la recolección de los datos consideraremos como caso al paciente que haya presentado recaída a SNC y como controles a los pacientes que no hayan presentado recaída al SNC y que además estén vivos. La comparación se hará entre 1 caso por 3 controles.

Se hará un análisis simple para conocer las frecuencias de las variables del estudio. Posteriormente un análisis bivariado y estratificado para conocer los riesgos y las variables confusoras.

Se calcularán los riesgos para cada una de las variables de exposición. Se hará un análisis de riesgos proporcionales de Cox.





## Resultados Preliminares y Conclusiones

**Tabla 1. Descripción de la población por las diferentes variables de estudio.**

<b>Variables</b>	<b>Categorías</b>	<b>Pacientes con LLA (n= 306)</b>
Sexo	Masculino	52.6%
	Femenino	47.4%
Edad	< 1 año	3.6%
	1-9 años	66.7%
	> 10 años	29.7%
Nivel Socioeconómico*	Bajo	53.3%
	Medio y Alto	46.7%
Leucocitos al Diagnóstico	>100,000	11.8%
	<100,000	88.2%
Clasificación de Riesgo	Alto	65.4%
	Bajo	34.6%
Infiltración al SNC al Diagnóstico	Si	5.9%
	No	94.1%
Re-arreglo génico E2A-PBX1	Presente	2.6%
	Ausente	97.4%



Alguna Recaída	Si	13.4%
	No	86.6%
Recaída al SNC	Si	5.2%
	No	94.8%
Defunción durante primer año	Si	17.0%
	No	83.0%

\*Nivel socioeconómico por índice de hacinamiento:  $\geq 1.6$  (NSE bajo) y  $< 1.6$  (NSE alto)

**Tabla 2. Resultados del análisis de regresión de Cox para mortalidad durante el primer año de tratamiento en niños con LLA de la Ciudad de México**

Variable Independiente	HR*	(IC** 95%)	p
Inmunofenotipo Células T	0.75	0.31-1.81	0.53
Hiperleucocitosis $>100,000 \text{ xmm}^3$	2.13	1.08-4.19	0.02
Infiltración al SNC al diagnóstico	1.69	0.63-4.47	0.29
Rearreglo génico E2A-PBX1	1.27	0.28-5.77.	0.75

\*Hazard ratio \*\*Intervalo de confianza al 95%



**Tabla 3. Resultados del análisis de regresión de Cox para Recaídas en general durante el primer año de tratamiento en niños con LLA de la Ciudad de México**

Variable Independiente	HR*	(IC** 95%)	p
Inmunofenotipo Células T	0.72	0.24-2.41	0.59
Hiperleucocitosis >100,000xmm <sup>3</sup>	3.62	1.72-7.59	<0.01
Infiltración al SNC al diagnóstico	3.17	1.29-7.74	0.01
Rearreglo génico E2A-PBX1	2.72	0.63-11.70	0.17

\*Hazard ratio \*\*Intervalo de confianza al 95%

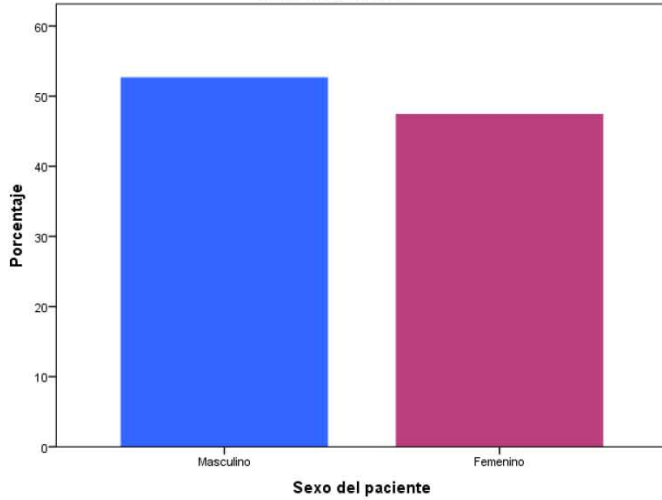
**Tabla 4. Resultados del análisis de regresión de Cox para Recaída al SNC durante el primer año de tratamiento en niños con LLA de la Ciudad de México**

Variable Independiente	HR*	(IC** 95%)	p
Inmunofenotipo Células T	1.73	0.36-8.23	0.49
Hiperleucocitosis >100,000xmm <sup>3</sup>	1.33	0.28-6.24	0.719
Infiltración al SNC al diagnóstico	5.06	1.58-16.29	<0.01
Rearreglo génico E2A-PBX1	6.01	1.26-28.50	0.02

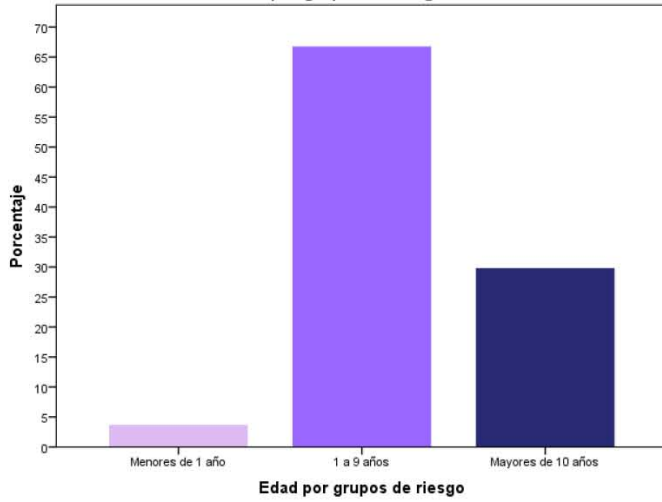
\*Hazard ratio \*\*Intervalo de confianza al 95%



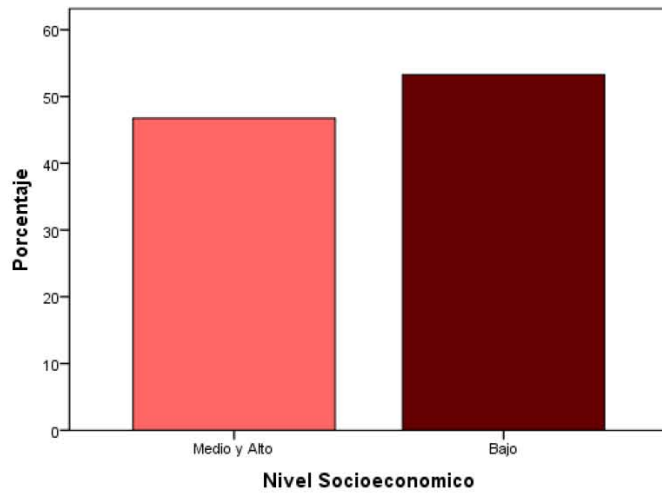
Sexo del paciente

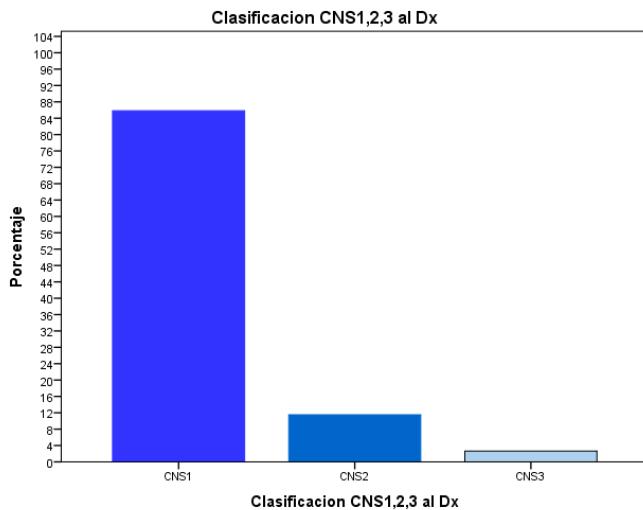


Edad por grupos de riesgo



Nivel Socioeconomico





Se realizó un análisis preliminar de 306 casos de novo con Leucemia linfoblástica aguda de 8 hospitales públicos de la Ciudad de México durante 2010-2012 encontrándose una frecuencia elevada de recaídas en general, a sistema nervioso central y de mortalidad temprana durante el primer año de tratamiento, se encontró que tanto la infiltración al SNC al momento del diagnóstico y el rearrreglo genético E2A PBX1 fueron estadísticamente significativos como predictores de recaída a SNC en la población estudiada.

No podemos concluir que el resto de los factores pronósticos estudiados no lo son por lo que continuaremos con el estudio hasta lograr duplicar el tamaño de muestra y ser concluyentes hasta entonces.

## Aspectos Éticos

### Riesgo de la investigación

Esta investigación se clasifica como **sin riesgo** de acuerdo a la Ley General de Salud vigente, dado que realizaremos la revisión de la información contenida en los expedientes.

Cabe mencionar que no realizaremos entrevistas, ni tomaremos muestras sanguíneas ni de médula ósea adicionales a las que se realizan como parte de la práctica clínica habitual en los pacientes con LLA.

### Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto

Nuestro estudio es un estudio exploratorio, por lo que el paciente no obtendrá beneficios directos. Sin embargo, en el caso de que identifiquemos que las variables independientes propuestas son factores de mal pronóstico para recaída a SNC con validez científica, se podrán diseñar nuevas estrategias de prevención específicas para nuestra población y evitar la



recaída al SNC por LLA.

Además con el presente trabajo se pretende aportar nuevos conocimientos respecto al pronóstico de los pacientes pediátricos mexicanos con LLA.

### **Confidencialidad**

Consideramos que el mantener la confidencialidad de cada participante de nuestro estudio de investigación es fundamental, por lo que realizaremos lo siguiente: asignaremos un número de folio a cada participante posterior a la revisión de su expediente, capturaremos la información de acuerdo al número de folio asignado y no utilizaremos su nombre, la información obtenida de los expedientes se guardará en un sitio al que sólo los investigadores tendrán acceso. Cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.



### **Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento**

Consideramos, que el presente estudio no requiere carta de consentimiento informado, al ser un estudio retrospectivo, no tendremos contacto alguno ni con los pacientes ni con sus familiares y los procedimientos de la investigación incluyen la revisión de expedientes clínicos.

### **Relevancia y expectativas**

Cabe mencionar que los resultados del estudio, planean ser divulgados en congresos nacionales e internacionales, así como graduar a un alumno de Maestría en Ciencias Médicas, y finalmente realizar una publicación en una revista con índice de impacto.

### **Recursos disponibles**

El servicio de hematología pediátrica y el archivo clínico de los hospitales participantes, cuentan con el material necesario para llevar a cabo la revisión de expedientes. Para la recolección de los datos de los expedientes contaremos con dos encuestadoras, previamente estandarizadas por los investigadores. Los recursos financieros que se requieran serán aportados por los investigadores.

### **Recursos a solicitar**

El protocolo cuenta con financiamiento, otorgado por el IMSS de acuerdo a la convocatoria para tesis de Maestría y Doctorado 2013:

**Protocolo: FACTORES QUE PREDICEN LA RECAIDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA**

**Número de Registro: R-2012-785-055**

**Número en el Fondo: FIS/IMSS/PROT/MD13/1254**



## Anexos

1. Variables de la vivienda y categorías
2. Condiciones de la vivienda
3. Nivel socioeconómico
4. Percentiles OMS para niños de 0-5 años. Índices: Peso/talla (p/t), Talla/edad (t/e).
5. Percentiles de CDC en niños mayores de 5 años. Índices: Peso/talla (p/t), Talla/edad (t/e).
6. Percentiles de IMC de 0 a 20 años de edad.
7. Clasificación de riesgo en LLA (Revisión de la literatura)
8. Clasificación de riesgo para niños con LLA Hospital de Pediatría CMN S. XXI.
9. Grados de toxicidad por QT de la OMS
10. Clasificación de la FAB
11. Instrumento de recolección de datos.





Tabla 1. Variables de la vivienda y categorías			
Variable	Buena	Regular	Mala
Material del piso	Recubrimiento (lozeta, madera etc.)	Cemento	Tierra
Agua potable	Intradomiciliaria	Dentro del vecindario o terreno	Hidrante Público
Eliminación de excretas	Drenaje		Otras (fecalismo, letrinas)
Nivel de hacinamiento	No hacinado (hasta 1.5)	Semihacinado (1.6 a 3.5)	Hacinado (3.6 o mas)

Tabla 2. Condiciones de la vivienda																		
Material del piso	Bueno			Regular			Malo											
Agua potable	B	R	M	B	R	M	B	R	M									
Excretas	B	M	B	M	B	M	B	M	B	M								
No hacinado	8	6	7	5	6	4	7	5	6	4	5	3	6	4	5	3	4	2
Semihacinado	7	5	6	4	5	3	6	4	5	3	4	2	5	3	4	2	3	1
Hacinado	6	4	5	3	4	2	5	3	4	2	3	1	4	2	3	1	2	0

Tabla 3. Nivel socioeconómico			
Nivel de escolaridad	Bueno	Regular	Malo
Buena (= > 7 años)	4	3	2
Regular ( 4 a 6 años)	3	2	1
Mala (hasta 3 años)	2	1	0



Tabla 4. Percentiles OMS para niños de 0-5 años.

Índices: Peso/talla (p/t), Talla/edad (t /e).

PERCENTILA	INTERPRETACIÓN
<5	Riesgo de desnutrición
5-85	Normal
> 85	Riesgo de obesidad

Tabla 5. Percentiles de CDC en niños mayores de 5 años.

Índices: Peso/talla (p/t), Talla/edad (t /e).

PERCENTILA	INTERPRETACIÓN
< 10	Riesgo de desnutrición
10-90	Normal
> 90	Riesgo de obesidad

Tabla 6. Percentiles de IMC de 0 a 20 años de edad.

PERCENTILA	INTERPRETACIÓN
<5	Bajo peso- desnutrición
>5 y <85	Normal
85-94	Riesgo de obesidad
> 94	Obesidad



**Tabla 7. Clasificación de riesgo en LLA (Revisión de la literatura)**

	RIESGO HABITUAL	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO
EDAD	Mayor de 1 año menor de 10 años	<p>Aquellos que no cumplan con los criterios para los grupos de riesgo habitual ni los de Muy alto riesgo.</p> <p><u>(Incluye a la mayoría de los casos de Células T)</u></p>	menor de 1 año ó Mayor de 10 años
SEXO	Femenino		Masculino
LEUCOCITOS	Menos de 50,000 células x mm <sup>3</sup>		Mayor a 100,000 células x mm <sup>3</sup>
ESTADO DEL SNC AL DIAGNOSTICO	Sin Infiltración al SNC		Infiltración del SNC al diagnóstico
INFILTRACION TESTICULAR	Ausente (evidenciada por Ultrasonido)		Presente
INMUNOFENOTIPO	Células B		Células T
DIAGNOSTICO CITOGENETICO Y MOLECULAR	Presencia de la Fusión TEL/AML1 Ausencia de t(9;22) o De la Fusión BCR-ABL; t(1;19) con E2A-PBX1;		<b>Presencia de t(9;22) o De la Fusión BCR-ABL; Hipodiploidia (menos de 45 cromosomas)</b>
INDICE DE DNA	Mayor a 1:16 e Hiperdiploidía (51 a 65 cromosomas por célula)		Menor de 1:16
RESPUESTA A LA VENTANA ESTEROIDEA	Buena respuesta*		Mala respuesta
RESPUESTA TEMPRANA AL DIA 21 DE TRATAMIENTO	Respuesta favorable al Tratamiento *		Falta de respuesta al tratamiento *

- **Infiltración al SNC :** Presencia de más de 5 Leucocitos por campo del LCR más presencia de blastos, o parálisis de nervios craneales al momento del diagnóstico. *También se conoce como SNC-3.*
- **Buena Respuesta a la VE:** reducción del recuento de blastos periféricos a menos de 1.000/μl después de una profase de inducción de siete días con prednisona
- **Respuesta Favorable:** Es la presencia de menos de 5% de linfoblastos al día 7 o 15 de la Inducción a la Remisión o menos de 0.01% por métodos inmunológicos o moleculares al día 42.
- **Falta de respuesta al Tratamiento:** Más de 1% de blastos al día 42 de Inducción a la Remisión ó más de 0.1% de blastos 4 meses después de terminada la IR

### Referencias:

- Pui et al. J Paediatr (new series) 2003;8:170-183  
 Pui et al. Lancet Oncology 2:597-607, 2001  
 Smith M et al. J Clin Oncol 1996;14:18  
 Libro: Principles and Practice of Pediatric Oncology Philip A. Pizzo M.D. páginas 543-545  
 RUBINITZ The Oncologist 1997;2:374-380  
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/LLAinfantil/HealthProfessional/page2#Reference2.8>



Tabla 8. Clasificación de riesgo  
Del Hospital de Pediatría CMN S. XXI.

Factor	Riesgo Normal	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
Edad	De 1 a 9 años	< 1 y > 9	>10 años
Cuenta de leucocitos inicial	< a 20,000 / ml	> a 20,000 y < 50000/ ml	> de 50,000, /ml
Inmunofenotipo	Precursor de células B	Estirpe "T".	B madura
Translocación genética	No o 12.21 (ETV6/RUNX1)	No	Translocación 9.22. Translocación 4:11 MLL (A F 4)
Respuesta a Prednisona	Buena	Buena	Pobre

Tabla 9. Grados de toxicidad por QT de la OMS

Tipo	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ALERGIA	Ausente	Edema leve	Broncoespasmo moderado	Broncoespasmo severo	Anafilaxia
CARDIACA					
Ritmo	Ausente	Taquicardia sinusal > 100 x'	Arritmia atrial	Taquicardia grave	Taquicardia ventricular
Funcionamiento	Ausente	Asintomático pero con signos anormales	Disfunción pasajera	Disfunción sintomática	Disfunción que no responde a tratamiento
Pericardio	Ausente	Derrame asintomático	Sintomático, pero no requiere punción	Requiere punción	Requiere cirugía
CUTÁNEA	Ausente	Eritema	Descamación, prurito, vesiculación	Ulceración	Dermatitis exfoliativa, requiere cirugía
Capilar	Ausente	Pérdida mínima	Alopecia moderada	Total, pero reversible	Total, irreversible
Infección	Ausente	Menor	Moderada	Mayor	Mayor con chequeo
GASTROINTESTINAL					
Bilirrubina	Normal	>1.5 a 2.5 N	>2.5 a 5 x N	> 5.1 a 10 x N	>10 xN
Fosfatasa alcalina	Ausente	>1.5 a 2.5 N	>2.5 a 5 x N	> 5.1 a 10 x N	>10 xN



Oral	Ausente	Eritema	Eritema, úlceras, alimentos líquidos	Úlceras, no puede alimentarse	Imposible la alimentación
Nausea/vómito	Ausente	Náusea	Vómito transitorio	Vómito importante	Vómito incontrolable
Diarrea	Ausente	Transitoria	Vómito, transitorio controlable	Vómito importante requiere terapia	Vómito incontrolable, hemorragia, deshidratación
Estreñimiento	Ausente	Leve	Moderado	Distensión abdominal	Distensión y vómito
<b>HEMATOLÓGICA</b>					
Hemoglobina	>11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	< 6.5
Leucocitos	> 4.0	3.0- 3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Granulocitos	> 2.0	1.5- 1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquetas	> 100	75- 99.0	50-74	25.49	< 25
<b>NEUROLÓGICAS</b>					
Central	Conciente	Letargo transitorio	Somnolencia < 50% tiempo	Somnolencia > 50% tiempo	Coma
Periférica	Ausente	Parestesias	Parestesias debilidad leve	Parestesias graves con perdida función motora	Parálisis
<b>RENAL</b>					
Urea	< 1.25 x N	1.25-2.5 x N	2.5-5.0 x N	5.1-10 x N	> 10 N
Creatinina	< 1.25 x N	1.25-2.5 x N	2.5-5.0 x N	5.1-10 x N	> 10 N Síndrome
Proteinuria	Ausente	0.3 g/dl	0.3-1.0 g/dl	1.0 g/dl	nefrótico Uropatía
Hematuria	Ausente	Microscópica	Macroscópica	Coágulos	obstructiva
PULMONAR	Ausente	Leve	Disnea de esfuerzo	Disnea de reposo	Requiere reposo absoluto
DOLOR	Ausente	Ligero	Moderado	Grave	Incontrolable

**Tabla 10. Clasificación de la FAB <sup>71-72</sup>**

<b>L1</b>	Linfoblastos pequeños con citoplasma escaso, cromatina nuclear condensada y nucléolo indiferenciado. Representan del 85 al 89% de todos los casos.
<b>L2</b>	Linfoblastos más grandes con una cantidad moderada de citoplasma, cromatina dispersa y múltiples nucléolos. En algunos estudios se ha asociado con peor pronóstico que L1, sin embargo cuando los pacientes se estratifican de acuerdo a edad sexo y cuenta inicial de leucocitos, no hay diferencia en cuanto a pronóstico entre L1 y l2.



**L3**

Linfoblastos grandes con basofilia citoplasmática intensa con vacuolas citoplasmáticas prominentes. Se correlaciona con un peor pronóstico. Usualmente tiene características de LLA de células B maduras y con frecuencia se utiliza una quimioterapia agresiva para estas variantes. Representa menos del 1%.



<b>“FACTORES QUE PREDICEN RECAIDA A SNC EN NIÑOS CON LLA”</b>					Folio			
					CASD		CACD	
Fecha de revisión del Expediente		Día	Mes	Año	Nombre del encuestador			
<b>A1</b>	<b>FICHA DE IDENTIFICACIÓN GENERAL</b>							
01	Nombre del niño (a)			Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre (s)		
02	Afilación o número de expediente				Sexo:		1) Masculino 2) Femenino	
03	Hospital en donde es atendido: 1) HP SXXI 2) CMR 3) HIM 4) HPM 5) INP 6) HJM 7) 20 Nov. 8)HR1CMcG 9)HGM							
04	Fecha de nacimiento del niño				Día	Mes	Año	
05	Lugar de nacimiento:	Estado						
06	Lugar de residencia:	Estado						
<b>A2</b>	<b>NIVEL SOCIOECONOMICO</b>							
01	La casa donde el paciente vive es <i>A) Rentada B) Propia C) Vive con parientes o amigos D) Prestada</i>							
02	¿Cuántos cuartos tiene su casa?, sin tomar en cuenta cocina, baños y pasillos							
03	¿Cuántos cuartos usa como dormitorios?							
04	¿Cuántas personas viven en su casa?, contando también los recién nacidos							
	Niños		Adultos		Total			
05	Cuenta con: 1) drenaje 2. Letrina 3. Fecalismo a ras del suelo							
06	¿De qué material está hecha la mayor parte del piso de la casa? 1. Loseta 2. Cemento 3. Madera 4. Tierra 5. Otro					¿Cuál?		
07	¿El servicio de agua potable en su casa es?							



	1. <i>Intradomiciliaria</i>	2. <i>Vecindario</i>	3. <i>Hidrante público</i>	4. <i>Poso o río</i>	
08	¿Cuánto dinero ingresa quincenalmente al gasto familiar?				\$
09	¿Cuántas veces al año salen de vacaciones? 1. <i>Nunca</i> 2. <i>Una vez al año</i> 3. <i>Dos veces al año</i> 4. <i>Más de dos veces por año</i>				
10	¿En qué acostumbran viajar cuando van de vacaciones? 1) <i>Avión</i> 2. <i>Camión</i> 3. <i>Tren</i> 4. <i>Auto propio</i>				
11	¿Quién aporta la mayor parte de los ingresos económicos para el sostén de la familia? 1) <i>Padre</i> 2) <i>Madre</i> 3) <i>Otro</i> ¿Quién?				
12	<b>Sólo preguntar en caso de que sea otro</b> ¿Hasta qué grado estudio esta persona? <i>En el caso de nivel técnico preguntar si fue después de la primaria, secundaria, o bachillerato. Si es profesional o posgrado preguntar cuántos años para cada caso</i>				
	A) Analfabeta		F) Cuantos años de carrera(s) técnica(s)		
	B) Sabe leer y escribir		G) Cuantos años de Bachillerato		
	C) Cuantos años de Primaria		H) Cuantos años de carrera(s) técnica(s)		
	D) Cuantos años de carrera(s) técnica(s)		I) Cuantos años de Profesional		
	E) Cuantos años de Secundaria		J) Cuantos años de Posgrado		
	Total de años de estudio				
13	¿A qué religión pertenecen? 1) <i>Ninguna</i> 2) <i>Católica</i> 3) <i>Evangélica</i> 4) <i>Testigo de Jehová</i> 5) <i>Otra ¿Cuál?</i>				
14	¿Cuántos hijos tienen?				
15	¿Qué número ocupa el niño?				
16	¿La escuela a la que asisten sus hijos es ( <i>sólo si asisten</i> )? 1) <i>Particular</i> 2) <i>Pública</i> 3) <i>ambas</i> 4) <i>no asisten</i>				
17	¿Alguno de sus hijos recibe beca económica?    1) <i>si</i> 2) <i>no</i>				





<b>A3</b>	<b>AL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA</b>
<b>A3.1</b>	<b>Estado nutricional al diagnóstico</b>

Fecha	En la Primera evaluación en Urgencias (Admisión Continua)			Primera evaluación por Hematología/Oncología		
	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año
Peso /Talla	Kg		cm	Kg		cm
<b>El siguiente cuadro no debe ser llenado por los encuestadores</b>						
Indicador	Percentil	Diagnóstico	Percentil	Diagnóstico		
IMC						
Peso/talla						
Talla/ Edad						
Albúmina (Mg/dl)						

<b>A3.2</b>	<b>Exámenes de Laboratorio al diagnóstico</b>
Fuente de datos de laboratorio 1)Envío 2)Urgencias (admisión continua) 3) Ingreso a Hemato/Oncopediatría	

Leucocitos (LEU/WBC)	(Céls xmm <sup>3</sup> )	Blastos (BLA) en sangre periférica (FSP):	%		
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)	(Céls xmm <sup>3</sup> )		Día	Mes	Año
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)	%	Albúmina (ALB)	(g/dl)		
Linfocitos (LIN/LYNPH)	(Céls xmm <sup>3</sup> )	Potasio (K)	(mEq/l)		
Linfocitos (LIN/LYNPH)	%	Calcio (Ca)	(mg/dl)		
Hemoglobina (Hb/HEM)	(g/dl)	Fósforo (P)	(mEq/l)		
Plaquetas (PLTS/TROMB)	(Céls xmm <sup>3</sup> )	Ácido úrico(AU)	(mg/dl )		
<b>Fecha del examen</b>	Día Mes Año	Creatinina (CRE)	(mg/dl )		
Tiempo de Protrombina (TP)	(segundos)	BUN (Nitrógeno Ureico)	(mg/dl )		
Tiempo de Tromboplastina		DHL	(U/l)		



Parcial Activada (TPPa)	(segundos)		
INR			
Fecha del examen	Día	Mes	Año

Fecha del examen	Día	Mes	Año
------------------	-----	-----	-----

<b>A3.3</b>	<b>Signos al diagnóstico</b>				
	1)si 2)no	Tamaño por DBC cm	Fuente	Fecha	
	Hepatomegalia				
	Esplenomegalia				
	Masa Mediastinal				
	Adenomegalias	cm	Regiones:		

<b>A3.4</b>	<b>Punción Lumbar (PL) y LCR al Diagnostico</b>					
	Se encontraron datos del Procedimiento (PL) al Diagnostico				Si	No
01	Fecha de procedimiento	Día	Mes	Año	Hora de procedimiento (am/pm)	
	Se encontró reporte de LCR al Diagnostico				Si	No
01	Fecha del reporte de LCR	Día	Mes	Año	Hora del reporte de LCR (am/pm)	
	¿De dónde obtuvo la <b>información del reporte</b> de LCR? 1)Notas médicas 2)Reporte de Laboratorio					

**LLENAREL ANEXO CORRESPONDIENTE EN CASO DE HABERSE ENCONTRADO DATOS DE LA PL Y/O DEL LCR**

<b>A3.5</b>	<b>Aspirado de Médula Ósea (AMO) al diagnóstico de LLA</b>				
	Fecha del diagnóstico por AMO	Día	Mes	Año	
	Clasificación de FAB	1) L1 2) L2 3) L3			
	Porcentaje de blastos en MO	%			
	Clasificación por Inmunofenotipo	1) pre B 2) Células B 3) Células T 6)Sin Clasificar (SC), NHD, NSM			



A3.6	Clasificación de Riesgo asignado por el Médico que realizó el diagnóstico	a)Bajo b)Habitual o Estándar c)Intermedio d) Alto e) NHD, NSM	
Especifique el criterio que se describe en las notas y que utilizó el médico para señalar que el paciente es <b>de Alto riesgo</b>			
<b>A3.7 Clasificación de Riesgo por los Investigadores (No llenar por la encuestadora)</b>			
a)Riesgo Habitual    b) Riesgo alto    c) Riesgo Muy Alto			
<b>A3.8 Infiltración a órganos al diagnóstico de LLA</b>			
¿Se describe en las notas si el paciente presentó infiltración al momento de su diagnóstico?    1)si    2)no    3)NSM ó NHD			
En caso de SI, anotar el sitio en el que se presentó la infiltración:		a) SNC b)Testículo/Ovario c)Ojo d)Mediastino e)Otro ¿Cuál?	
¿Cuáles fueron los criterios del Médico para considerar que el paciente presentaba infiltración? P.ej. a1, a2,b2, etc...			
<b>a)En caso de que haya ocurrido Infiltración al SNC:</b>  1)LCR con blastos    2)Parálisis Facial    3)Tomografía ó RMN 4)Otro. <b>Nota:</b> En caso de que se haya realizado Tomografía (TAC) o Resonancia Magnética (RMN) para determinar la infiltración a SNC, anotar los hallazgos y fecha del estudio:		<b>b) En caso de que haya ocurrido Infiltración al Testículo/Ovario; Ojo; Mediastino y Otro</b>  Fuente de hallazgos: 1)USG 2) Notas médicas de hemato 3)Hoja de inicio de QT 4)Reporte de Tomografía ó RMN 5) Valoración por Oftalmólogo 6)Hoja de Rx 7) Reporte de Biopsia	
<b>A3.9 Inmunofenotipo</b>			
¿El paciente cuenta con marcadores de Inmunofenotipo al diagnóstico?			<b>Si</b>
<i>(En caso de SI, llenar HOJA DE INMUNOFENOTIPO)</i>			<b>No</b>



<b>A3.10</b>	<b>Biología Molecular (Re-arreglos/translocaciones)</b>		
	¿ El paciente cuenta con estudio de Biología Molecular al Dx de LLA?	<b>Si</b>	<b>No</b>
	<i>(En caso de SI, llenar HOJA DE BIOLOGIA MOLECULAR)</i>		

<b>A4</b>	<b>INICIO DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA</b>		
<b>A4.1</b>	<b>VENTANA ESTEROIDEA</b>		

¿Recibió ventana esteroidea?	Si	No	Fecha de Inicio	Día	Mes	Año
Medicamento Ventana Esteroidea (Checar lista de medicamentos)	Tipo Medicamento		Dosis	Unidad		

<b>Biometría Hemática(BH) del día 8 posterior a la ventana Esteroidea</b>						
Fuente de datos 1) hoja de laboratorio 2)Nota de Hemato/Oncopediatría						

Leucocitos (LEU/WBC)	(Céls xmm3)	Blastos (BLA) en FSP:				
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)	(Céls xmm3)		Día	Mes	Año	
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)	%		Linfocitos (LIN/LYNPH)	(Céls xmm3)		
Plaquetas (PLTS/TROMB)	(Céls xmm3)		Linfocitos (LIN/LYNPH)	%		
Fecha del examen	Día		Mes	Año		

<b>A4.2</b>	<b>INDUCCIÓN A LA REMISIÓN (IR)</b>			
	Fecha de Inicio de la QT de IR:	Día	Mes	Año

<b>Medicamentos utilizados para la QT Sistémica de Inducción a la Remisión</b>			
(Checar en la lista de medicamentos)			
Nombre del medicamento	Dosis	Unidad	Fechas de administración
1			
2			



3			
4			
5			

<b>Medicamentos utilizados para la QT Intratecal (IT) de la Inducción a la Remisión</b> (Checar en la lista de medicamentos)
--

<b>Numero de QT Intratecal</b>			<b>1</b>
Nombre del medicamento	Dosis	Unidad	Fechas Programadas de administración de QT IT anotadas en Hoja de Quimioterapia
<b>Complicaciones</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Tipo de complicación</b>
¿Se realizó AMO al día 14 de inicio de la Quimioterapia?		Si	No
Fecha de AMO al día 14 de inicio de la Quimioterapia	Día	Mes	Año
Porcentaje de <b>Blastos al día 14</b> de inicio de la Quimioterapia		%	
¿Se realizó AMO al día 21 de inicio de la Quimioterapia?		Si	No
Fecha de AMO al día 21 de inicio de la Quimioterapia	Día	Mes	Año
Porcentaje de <b>Blastos al día 21</b> de inicio de la Quimioterapia		%	
¿Se realizó AMO al día 21 de inicio de la Quimioterapia?		Si	No
Fecha de AMO al día 28 de inicio de la Quimioterapia	Día	Mes	Año
Porcentaje de <b>Blastos al día 28</b> de inicio de la Quimioterapia		%	

<b>Biometría Hemática del día 28 de la IR</b>
---

Fuente de datos 1) hoja de laboratorio 2) Nota de Hemato/Oncopediatria				
Leucocitos (LEU/WBC)	(Céls xmm <sup>3</sup> )	Blastos (BLA) en FSP:	%	
Hemoglobina	mg/dl		Día	Mes



Neutrófilos (NEU/Granulocitos)	(Céls xmm3)			
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)	%			
Plaquetas (PLTS/TROMB)	(Céls xmm3)			
<b>Fecha del examen</b>	Día	Mes	Año	
¿El resultado de laboratorio fue después de una transfusión?		Si	No	
La transfusión que recibió fue de: CE o PG      b)PLT      c)ambos				
Fecha de la transfusión		Día	Mes      Año	
<b>Durante la Inducción a la Remisión el paciente:</b>	Si	No	<b><u>EN CASO DE QUE ALGUNA RESPUESTA SEA SI, LLENAR EL ANEXO CORRESPONDIENTE</u></b>	
	¿Presentó Infecciones?	Si		No
	¿Presentó Hemorragia?	Si		No
	¿Interrumpió el Tratamiento?	Si		No
	¿Falleció?	Si		No

<b>A4.3 FASE DE INTENSIFICACIÓN O CONSOLIDACIÓN</b>			
¿El paciente recibió QT de intensificación ó consolidación?	Si	No	
<b>Medicamentos utilizados para la QT Sistémica de Intensificación o Consolidación</b> (Checar en la lista de medicamentos)			
Nombre del medicamento	Dosis	Unidad	Fechas de administración
1			
2			
3			
4			
5			
6			



En caso de QT IT durante la <i>Intensificación</i>																					
(Ir al anexo correspondiente)																					
Seguimiento del Paciente en QT Consolidación o Intensificación																					
Número de Bloque/Ciclo/Mes	1			2			3			4			5			6					
Fecha	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año			
Peso	Kg			Kg			Kg			Kg			Kg			Kg					
Talla	cm			cm			cm			cm			cm			cm					
Albúmina	mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl					
Fecha	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año
Marcar con una X	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No			
¿Presentó Infecciones?																					
¿Presentó hemorragia?																					
¿Interrumpió el Tratamiento?																					
¿Presentó Recaída?																					
¿Falleció?																					

**EN CASO DE QUE ALGUNA RESPUESTA SEA SI, INCLUIR EL ANEXO CORRESPONDIENTE**

<b>A4.5</b>	<b>FASE DE RE INDUCCION</b>						
01	Fecha de Inicio de la QT de <b>FASE DE RE INDUCCION</b>				Día	Mes	Año
02	¿El paciente recibió QT de re inducción?				Si	No	
03	Nutrición en la		<b><i>El siguiente cuadro no debe ser llenado por los encuestadores</i></b>				



		re inducción					
Fecha:	Día	Mes	Año	Indicador	Percentil	Diagnóstico	
Peso:	Kg.			IMC			
Talla:	cm			Peso/talla			
Albúmina	mg/dl			Talla/ Edad			
Fecha	Día	Mes	Año				
04	<b>Medicamentos utilizados para la QT Sistemica de RE INDUCCION</b>						
	(Checar en la lista de medicamentos)						
	Nombre del medicamento		Dosis	Unidad	Fechas de administración		
	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
05	<b>Medicamentos utilizados para la QT IT de RE INDUCCION</b> (Ir al anexo correspondiente)						
	<b>Durante la RE INDUCCION</b>				<b><u>EN CASO DE QUE ALGUNA RESPUESTA SEA SI,</u></b> <b><u>INCLUIR EL</u></b> <b><u>ANEXO CORRESPONDIENTE</u></b>		
	<b>el paciente::</b>		Si	No			
	¿Presentó Infecciones?						
	¿Presentó Hemorragia?						
	¿Interrumpió el Tratamiento?						
	¿Presentó recaída?						
	¿Falleció?						
<b>A4.6</b>	<b>FASE DE MANTENIMIENTO</b>						
	¿El paciente recibió QT de Mantenimiento?				Si	No	
	<b>Medicamentos utilizados para la QT de MANTENIMIENTO</b>						





(Checar en la lista de medicamentos)

Nombre del medicamento	Dosis	Unidad	Fechas de administración
1			
2			
3			
4			
5			

**Seguimiento del Paciente en QT Mantenimiento**

Número de mes	1(Inicio)			2			3			4			5			6		
	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año
Fecha																		
Peso	Kg			Kg			Kg			Kg			Kg			Kg		
Talla	cm			cm			cm			cm			cm			cm		
Albúmina	mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl		
Fecha																		
Marcar con una X	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
¿Presentó Infecciones?																		
¿Presentó hemorragia?																		
¿Interrumpió el Tratamiento?																		
¿Presentó Recaída?																		
¿Falleció?																		

**EN CASO DE QUE ALGUNA RESPUESTA SEA SI, INCLUIR EL ANEXO CORRESPONDIENTE**



<b>A5 ULTIMO CONTACTO ó VISITA A HEMATOLOGIA/ONCOLOGIA</b>					
¿Cuál es la fecha de la última nota DE HEMATOLOGIA O HEMATOLOGIA en el expediente?:			Día	Mes	Año
<b>NUTRICION</b>	En el último contacto o visita al Hospital	<i>El siguiente cuadro no debe ser llenado por los encuestadores</i>			
Fecha:		<b>Indicador</b>	<b>Percentil</b>	<b>Diagnóstico</b>	
Peso:	Kg.	IMC			
Talla:	cm	Peso/talla			
Albúmina	mg/dl	Talla/ Edad			

<b>Se refiere en esta última visita o nota si el paciente:</b>	1).Si 2) No
¿Presentó Infecciones?	
¿Presentó hemorragia?	
¿Interrumpió el Tratamiento?	
¿Presentó Recaída?	
¿Falleció?	

<p><b><u>EN CASO DE QUE ALGUNA RESPUESTA SEA SI,</u></b>  <b><u>INCLUIR EL</u></b>  <b><u>ANEXO CORRESPONDIENTE</u></b></p>
---



## Referencias

1. Faderl S. Novel aspects in acute lymphoblastic leukemia. 1a. edición. Rijeka, Croacia: Intech open; 2011.
2. Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia. En Marshall A. Lichtman, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal. Williams Hematology. 8a. edición. Estados Unidos: The McGraw-Hill Companies; 2010. Capítulo 93.
3. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S y colaboradores. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. BMC Cancer. 2005; 5:33.
4. Pui CH, Crist WM, Look AT (1990) Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 76:1149–1163.
5. Krivit W, Good RA (1957) Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. Am J Dis Children 1994:289–293.
6. Linet MS, Cartwright R (1996) The Leukemias. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, (eds) Cancer epidemiology and prevention. Oxford University Press, New York, pp 841–892.
7. Groves FD, Linet MS, Devesa SS (1995) Patterns of occurrence of the leukemias. Eur J Cancer 31A:941–949.
8. Mejía-Aranguré JM y cols. Childhood acute leukemias in hispanic population: differences by age peak and immunophenotype. En Faderl S. Novel aspects in acute lymphoblastic leukemia. 1a. edición. Rijeka, Croacia: Intech open; 2011. Capítulo 1: Páginas 3-32.
9. Pérez-Saldivar ML y colaboradores. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BMC Cancer, 2011:11; 355.
10. Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robison LL (1997) The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 79:2045–2051.
11. Linet MS, Cartwright R (1996) The Leukemias. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, (eds) Cancer epidemiology and prevention. Oxford University Press, New York, pp 841–892.
12. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol 2009; 10:147.
13. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, et al. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. Br J Haematol 2012; 156:358.
14. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Nature 2012; 481:157.
15. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes). J Clin Oncol 2000; 18:1876.
16. Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, et al. Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study. Blood 1992; 79:3316.



17. Raimondi SC, Zhou Y, Mathew S, et al. Reassessment of the prognostic significance of hypodiploidy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 98:2715.
18. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2004; 125:552.
19. Chessels JM, Swansbury GJ, Reeves B, et al. Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 99:93.
20. Ross ME, Zhou X, Song G, et al. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Blood* 2003; 102:2951.
21. Daniel-Cravioto A, Gonzalez-Bonilla CR, Mejia-Arangure JM, Perez-Saldivar ML, Fajardo-Gutierrez A, Jimenez-Hernandez E, Hernandez-Serrano M, Bekker-Mendez VC. Genetic rearrangement MLL/AF4 is most frequent in children with acute lymphoblastic leukemias in Mexico City. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(8):1352-60.
22. Pizzo PA, Lovejoy FH Jr, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics* 1975; 55:468.
23. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, et al. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23:549.
24. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 2001. p.489.
25. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, et al: Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 92:411, 1998.
26. Huynh V, Sender L y Bota DA. Acute lymphoblastic leukemia: What have learned about the effects of this disease and its treatment of the nervous system? En Faderl S. Novel aspects in acute lymphoblastic leukemia. 1a. edición. Rijeka, Croacia: Intech open; 2011. Capítulo 4: Páginas 4-98.
27. Anghelescu DL, Burgoyne LL, Liu T, et al: Clinical and diagnostic imaging predict anesthetic complications in children presenting with malignant mediastinal masses. *Paediatr Anaesth* 17:1090, 2007.
28. Hijiya N, Liu W, Sandlund JT, et al: Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: Lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* 19:1399, 2005.
29. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, et al: Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 374:159, 2009.
30. Pui y cols. Current Status of Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children. *HK J Paediatr (New Series)* 2003; 8: 170-183.
31. Pui y cols. Childhood acute lymphoblastic leukaemia--current status and future perspectives. *Lancet Oncology* 2:597-607, 2001
32. Smith M y cols. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18
33. Pizzo PA. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6a. edición. Editorial Wolters Luwer y Lippincott Williams and Wilkins. Páginas 543-545.
34. Rubnitz. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Oncologist* 1997;2:374-380



35. Gökbüget N, Hoelzer D: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 46:64, 2009.



36. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, et al. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia* 2000; 14:2276.
37. Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000; 14:2234.
38. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000; 14:2247.
39. Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, et al. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Oncologist* 2007; 12:991.
40. Yang JJ, Bhojwani D, Yang W, et al. Genome-wide copy number profiling reveals molecular evolution from diagnosis to relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 112:4178.
41. Roy A, Cargill A, Love S, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 2005; 130:67.
42. Quaranta BP, Halperin EC, Kurtzberg J, et al. The incidence of testicular recurrence in boys with acute leukemia treated with total body and testicular irradiation and stem cell transplantation. *Cancer* 2004; 101:845.
43. Pui CH. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104(9):2690-2696.
44. Pui CH. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360:2730-41.
45. Maroesca. Prognostic Significance of Blasts in the Cerebrospinal Fluid Without Pleiocytosis or a Traumatic Lumbar Puncture in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:2332-2336.
46. Gajjar A, Harrison P, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro R. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000 96:3381-3384.
47. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95:3310.
48. Pui CH, Dahl GV, Bowman WP, et al. Elective testicular biopsy during chemotherapy for childhood leukaemia is of no clinical value. *Lancet* 1985; 2:410.
49. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:396.
50. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003; 101:3835.
51. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children



with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic



- leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23:7942.
52. Trigg ME, Sather HN, Reaman GH, et al. Ten-year survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2008; 49:1142.
  53. Nandakumar A, Anantha N, Venugopal T, et al. Descriptive epidemiology of lymphoid and haemopoietic malignancies in Bangalore, India. *Int J Cancer* 1995; 63:37.
  54. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet* 2003; 362:706.
  55. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 2004; 291:2471.
  56. Millot F, Suciú S, Philippe N, et al. Value of high-dose cytarabine during interval therapy of a Berlin-Frankfurt-Munster-based protocol in increased-risk children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 58881 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:1935.
  57. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, et al. Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011; 118:243.
  58. Visser JH, Wessels G, Hesseling PB, et al. Prognostic value of day 14 blast percentage and the absolute blast index in bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18:187.
  59. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 91:735.
  60. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotype or other poor prognostic features: randomized controlled trial from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998; 82:600.
  61. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, Greenberg ML, et al. "Incidence and predictors of treatment-related mortality in pediatric acute leukemia in El Salvador". *BJ Cancer* 2009; 100: 1026-1031.
  62. Roy A, Cargill A, Love S, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 2005; 130:67.
  63. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22:2142.
  64. Beyermann B, Agthe AG, Adams HP, et al. Clinical features and outcome of children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia expressing BCR-ABL fusion transcripts. *BFM Relapse Study Group. Blood* 1996; 87:1532.
  65. Lawson SE, Harrison G, Richards S, et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report on the medical research council UKALLR1 study. *Br J Haematol* 2000; 108:531.
  66. Roy A, Cargill A, Love S, et al. Outcome after first relapse in childhood acute





lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. Br J Haematol  
2005; 130:67.



67. Información obtenida en línea en “10 principales causas de mortalidad en hombres y mujeres por grupo de edad 2007”, en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>, visitada el día 6 de julio 2012.
68. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, Stefan R, Hancock ML, Zhag Z, et.al “Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in resource-poor countries” *Lancet*. 2003 Aug 30; 362(9385):706-8.
69. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et.al “establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource poor area” *JAMA* 2004; 291: 2471-2475.
70. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol*. 2009 Aug; 36(4 Suppl 2): págs. 2-6.
71. Miller DR, Leikin S, Albo V, et al. Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Br J Haematol* 1981; 48:199.
72. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al. Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1992; 81:52.