



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

**Resultados Clínicos de Pacientes con Leucemia
Linfoblástica Aguda y Cromosoma Filadelfia en el Hospital
Infantil de México Federico Gómez**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Especialista en Pediatría

P R E S E N T A:

Dra. Alejandra Garza Flores

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Gabriela Hernández Pliego

Ciudad de México D. F. Febrero 2017





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.

HOJA DE FIRMAS

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Tutora de tesis Dra. Gabriela Hernández Pliego

Médico adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tutor Metodológico Dr. Iván Castorena

Médico adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

Tengo el honor y privilegio de ser hija de dos grandes personas, que me han enseñado a ser la persona que soy hoy en día. Sin duda alguna todo mi trabajo y mi día a día es dedicado a mis padres, ya que sin ellos no sería ni hubiera llegado hasta donde hoy estoy.

Si volteamos a ver el pasado, podemos ver que existía una niña hiperactiva, enojona, muy testaruda, y bastante terca, que le dieron una mamá y un papá la responsabilidad de hacer de ella un gran ser humano. No fue una tarea fácil ni sencilla, pero todo lo que cuesta trabajo es porque vale la pena su espera. Fueron años de arduo trabajo que les costó lágrimas y tristezas, pero a la vez sabían que había algo en esa persona que valía la pena aprovechar y esperar.

Siempre intentaron que la educación de esa persona fuera lo primordial, y no importaba cosa alguna si de educación se trataba.

En la actualidad han visto gran parte de sus logros y anhelos reflejados en esa persona. Espero que mis padres así como ellos pusieron amor y esperanza en mí yo he puesto lo mismo a mi profesión. He dedicado todos mis días y mi trabajo a honrar su sacrificio y su determinación. No ha sido un camino fácil, hemos tenido tropiezos, caídas y pérdidas, pero todo eso ha forjado un camino ya arado y en el que ahora camino más fácilmente hacia mi futuro y mis metas.

No tengo nada más que agradecer sino más que ser hija de estos dos grandes personas que tuve la fortuna de tener como padre. A ustedes les dedico todo lo que tengo en la vida. Gracias por confiar en mí.

Índice

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Marco teórico.....	9
Antecedentes.....	19
Planteamiento del problema.....	22
Pregunta de investigación.....	23
Justificación.....	24
Objetivos.....	25
Diseño del estudio.....	26
Consideraciones éticas.....	27
Plan de análisis estadístico.....	28
Descripción de variables.....	29
Resultados.....	30
Discusión.....	34
Conclusión.....	36
Limitaciones del estudio.....	37
Cronograma de actividades.....	38
Referencias bibliográficas.....	39

RESUMEN

Introducción, La leucemia es una enfermedad maligna que se presenta con mayor frecuencia en la infancia. En México el cáncer infantil ocupa la segunda causa de muerte en niños de 1 a 9 años de edad. El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, donde se deben realizar estudios de morfología, inmunocitoquímica, fenotipo y de biología molecular. Los factores que determinan los pronósticos están relacionados directamente con la mortalidad de los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Uno de los factores pronósticos adversos más importante es la presencia del Cromosoma Filadelfia.

Justificación, La presencia de Cromosoma Filadelfia o translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11) en la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en pacientes pediátricos con mal pronóstico, está presente en el 3-5% a nivel mundial.

Objetivo, Identificar los resultados clínicos de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Cromosoma Filadelfia positivo.

Método de estudio, estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, transversal, y retrospectivo.

Plan de análisis, es un análisis descriptivo con medidas de tendencia central para las variables del estudio, y para la probabilidad de supervivencia se realiza una curva de Kaplan Meier.

Resultados, Se analizaron 464 pacientes con LLA de los cuales 8 presentaba Cromosoma Filadelfia positivo, los cuales fueron atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2008 al 2012. Observamos que tenemos un 1.7% de población con LLA que es positiva a Cromosoma Filadelfia, la cual es inferior a la escala mundial que otorga de un 2-4% de la población pediátrica.

Conclusión, la realización de este estudio nos permitió establecer las limitantes sobre el abordaje y tratamiento del paciente con LLA y Cromosoma Filadelfia positivo en el Instituto.

INTRODUCCIÓN

La leucemia es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia. Se define como la proliferación clonal u oligoclonal de un precursor de la serie linfocítica o mieloide de las células hematopoyéticas que comprometen la médula ósea y/o la sangre periférica, con reemplazo de elementos hematopoyéticos normales y las consiguientes citopenias o leucocitosis. En la edad pediátrica, las leucemias se clasifican en agudas y crónicas; siendo las leucemias agudas, en el 98% de los casos, las de mayor frecuencia. Dentro de las leucemias agudas se sub clasifican en mieloblásticas y linfoblásticas, estas últimas corresponden al 85% de las leucemias agudas en la población pediátrica. Ahora bien, dentro de las Leucemias Linfoblásticas Agudas (LLA) encontramos dos tipos de linajes, el linaje precursor B y el linaje de precursores T, teniendo un 85-90% y 10-15% respectivamente de prevalencia. [33]

Las leucemias ocupan la cuarta parte de las neoplasias infantiles. La incidencia global es de 3-4 casos por cada 100,000 niños, con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años de edad. Dentro de las estadísticas de Estados Unidos de América se realiza un diagnóstico de 4,900 casos de LLA cada año [35]; en México no contamos con una cifra exacta por la mala cuantía epidemiológica que tiene el país.

Como bien sabemos, Estados Unidos de América es un país multirracial, en el cual actualmente se están realizando varios estudios para encontrar factores pronósticos o de riesgo, dependiendo de la raza del individuo en cuestión, aún tienen la misma enfermedad de base. [36] En el 2000, *The Surveillance Epidemiology, and End Results*, del Instituto Nacional de Cáncer, realizó un estudio epidemiológico en el cual la raza podía darnos factores pronósticos asociados a enfermedad y recaídas conforme al tratamiento. Los resultados concluyeron que, la raza hispanoamericana denotaba leucemias con características que implicaban un peor pronóstico en comparación a la raza blanca y afroamericana; debido a

mutaciones y translocaciones genéticas y resistencia a tratamientos. [36] En el último estudio del *Cancer Children's Group* (CCG) se ha estimado una supervivencia global en edad pediátrica del 85% y con una tasa de sobrevida libre de evento del 75-85%. [20]

En México el cáncer infantil ocupa la segunda causa de muerte en niños de 1 a 9 años de edad. El rango de mortalidad de niños con LLA, en México, de 1996 a 2000 fue de 63.7 por 1 millón; uno de los más altos rangos en el mundo. [37] Las leucemias fueron reportadas, del 2006 al 2010 por parte de la Secretaría de Salud, con una incidencia de hasta el 30% de casos de cáncer en menores de 20 años. Así mismo, se encontró que dentro de la población derechohabiente de la Secretaría de Salud el 72% de los casos pertenecían a la Leucemia Linfoblástica Aguda. La población inscrita en el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes, de la Secretaría de Salud, durante el periodo 2005-2010, tiempo de vigencia de dicho sistema de registro, asciende a 3,569 pacientes menores de 20 años, cuya distribución por sexo muestra un predominio masculino, con el 54.9% del total de los casos. En cuanto a la distribución por edad, la mayor concentración de los casos inscritos se ubica en el grupo de 10 a 14 años (53.4%), seguido del grupo de 5 a 9 años (30.7%). En cuanto a la clasificación de las leucemia, el tipo más común fue la linfoide con el 81.3% de los casos. [37]

En el artículo *Clasificación Inmunológica de las Leucemias Agudas Linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL*, se realizó un estudio retrospectivo y transversal, donde se revisaron los expedientes de 113 pacientes con diagnóstico de LLA, en el período del 2008 al 2010. Se utilizó la clasificación del grupo del EGIL, para determinar si las leucemias tenían criterios de leucemias bifenotípicas (BAL). De los casos estudiados, se identificaron 29 pacientes asignados como riesgo habitual y 84 de alto riesgo. En 32 casos se pudo constatar por criterios del EGIL que se trataba de bifenotipia, esto correspondió al 28.3% del total de la muestra. El grupo donde se presentó el mayor número de BAL, fue el grupo de alto riesgo de recaída (25 pacientes con bifenotipia en LLA alto riesgo contra 7 en el grupo de riesgo habitual).

Muchos de los estudios actuales se basan en la identificación genómica de las enfermedades. Esto nos ayudará a poder individualizar más las terapias y poder combatir directamente la enfermedad y la cadena de ADN afectada. Se han logrado identificar genes dependientes en ciertas razas que hacen mayor tendencia a resistencia farmacológica o mutaciones post-exposición al tratamiento, por lo cual el avance en este conocimiento es de vital importancia para la realización de más y mejores terapias blanco.

MARCO TEÓRICO

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la Neoplásica más común en niños, con aproximadamente un 30% de todas las neoplasias infantiles, siendo cinco veces más frecuentes que la Leucemia Mieloide Aguda. [34]

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de síndromes sugestivos como síndrome infiltrativo, hemorrágico, anémico y febril, así como la determinación de pruebas hematológicas, metabólicas y radiológicas. El estándar de oro para el diagnóstico de certeza es la demostración de >20% de linfoblastos en el aspirado de médula ósea. Posteriormente, se realizan estudios específicos en los cuales se incluye morfología con tinciones de Wright-Giemsa y H&E, citometría de flujo e inmunofenotipo, y el estudio genético tanto de médula ósea como de sangre periférica en la cual incluye estudio de citogenética, prueba de *FISH* y *RT-PCR* para determinadas mutaciones genéticas (ej. Cromosoma Filadelfia). [38]

Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Clasificación morfológica

La diferenciación morfológica de los blastos en la LLA se divide en L1, L2 y L3 de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB). [38]

Clasificación por inmunofenotipo y citometría de flujo

La clasificación por inmunofenotipo describe la expansión clonal en diferentes etapas de la maduración las cuales son determinadas por la presencia de antígenos de superficie en los linfocitos.

Además de esto, determina el tipo histológico de la estirpe celular, el cual sirve de guía hacia el tratamiento correcto a utilizar. Hay tres tipos histológicos: células T, células B inmaduras y células B maduras, siendo las células T las de peor pronóstico. Dentro de los linajes celulares tenemos que, en las LLA presentadas en los niños, el linaje de células B representa el 88% de los casos. Dentro de este 88%, vamos a tener varias diferencias ya que dependiendo de la etapa de maduración en

la cual se encuentre el linfocito B van a ser los marcadores de superficie expresados; los cuales se dividen en células pre-B tempranas, células pre-B inmaduras y células B maduras. En las células pre-B tempranas encontramos presencia de TdT o “*terminal deoxynucleotidyl transferase*” con expresión de CD19/CD22/CD79a y ausencia de CD10. En las células pre-B inmaduras hay expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas y CD10/CD19/CD22/CD79a. En las células B maduras se encuentran positivas para inmunoglobulinas de superficie, cadena lambda o cadena ligera kappa, así como negativa para TdT. [39,40]

Ahora bien, si hablamos de la citogenética del linaje celular de linfocitos T tenemos la presencia típica de CD3 citoplasmático o en su superficie, además la expresión variable de CD1a/CD2/CD5/CD7 y TdT, el CD52 sólo se expresa en un 30 a 50% del linaje de LLA de células T. Dentro de los linajes celulares para linfocitos T tenemos tres subgrupos, cortical/tímico (56%), medular/maduro (21%) y células T tempranas (23%). Estas últimas divididas en LLA pre-T tempranas o ETP y pre-T inmaduras, la cual se divide en inmunofenotipo LLA pro-T y pre-T. Las ETP representan el 12% de las LLA de células T en pediatría, y éstas están asociadas a un pobre pronóstico. [40]

Cuando no existía el estudio de citogenética, se daba mucho énfasis en el inmunofenotipo como factor pronóstico y de tratamiento. Se observó que el inmunofenotipo T representaba el 15% de todas las LLA, así como resistencia relativa a fármacos, como Metotrexate y Citarabina; además de observarla en adolescentes implicando un peor pronóstico. [15-20]

Clasificación citogenética y subtipos moleculares

Las alteraciones cromosómicas así como las anormalidades moleculares van a dar una clasificación y subtipo de LLA, además de esto nos dan información pronóstica para estadificar el riesgo y la decisión del tratamiento. Existen diferentes subtipos entre las LLA en edad pediátrica y las LLA en el adulto, que hace una diferencia en cuanto a los resultados finales entre estas dos poblaciones, aun siendo el mismo subtipo de LLA en cuestión. En la edad pediátrica tenemos que en la LLA la anormalidad cromosómica más común es la hiperdiploidía (<50 cromosomas)

hasta en un 25% de los casos en el linaje de células B comparado con sólo el 7% en la población de adultos. Ahora bien, si hablamos de translocaciones cromosómicas tenemos la t(12;21), también presente en el linaje de células B, que resulta en el subtipo molecular *ETV6-RUNX1* el cual es uno de los más comunes en la niñez hasta en el 22% de los casos, mientras que sólo el 2% de los casos en los adultos. En la edad pediátrica se encuentra la hiperdiploidía y la translocación t(12;21) están asociados a factores de buen pronóstico. [41]

Si hablamos de factores de mal pronóstico por excelencia tenemos la translocación t(9;22) o Cromosoma Filadelfia, el cual es relativamente infrecuente en la etapa pediátrica teniendo hasta un 3% a nivel mundial; pero hasta un 25% en la etapa adulta. Se observa que la probabilidad de tener Cromosoma Filadelfia positivo en LLA se incrementa con la edad siendo pacientes de 1-9 años 3%, 15-39 años 10%, 40-49 años 25%, >50 años 20-40%, reportado por la *National Comprehensive Cancer Network del 2015*. [44] Actualmente se están realizando varios protocolos de estudio para identificar los mecanismos de transformación de las mutaciones y así encontrar las vías de señalización, vistas hasta el momento en las vías de *Ras* y *JAK/STAT5*. Roberts KG, et al. realizó un estudio donde encontró alteraciones en la actividad quinasa en el 91% de los casos de pacientes con LLA y Cromosoma Filadelfia en donde la expresión y la fusión de *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, *JAK2* y *PDGFRB* resultó en la proliferación independiente de citosinas y la activación de la vía de fosforilación *STAT5*; todo esto a cargo por actividad quinasa, por lo cual el uso de terapia blanco con inhibidor de tiroisin quinasa, como el Imatinib, es acertado en estos pacientes y mejora sus resultados. [42]

Existen más tipos de citogenéticas y subtipos moleculares asociados al pronóstico de la LLA, algunos ejemplos que confieren pobre pronóstico a los pacientes son la translocación t(4;11) (*gen MLL*), hipodiploidia (30-39 cromosomas, 1-2% de casos), triploidía (60-68 cromosomas), cariotipo complejo (>5 anomalías cromosómicas), mutaciones en el gen Ikaros (*IKZF1*, 15 a 20% de los casos, mayor predisposición a recaídas). [40-42] Van der Veer A, et al. evaluó la relación entre *BCR-ABL1* positivo e *IKZF1* en niños con LLA, el resultado arrojó

un 40% de los casos de unión y el peor pronóstico que éste confiere. En este estudio se concluye que estos pacientes presentan mayor riesgo al presentar las dos mutaciones y requieren de terapias más agresivas y/o terapias alternativas. [43]

Actualmente, el estudio cromosómico y del genoma determina la base para saber el mejor tratamiento del paciente, ya que las anomalías genéticas pueden ayudar a identificar el tipo de gen que se está expresando y la quimioterapia indicada para cada paciente.

Tabla 1. Anormalidades cromosómicas y moleculares en adultos y niños con LLA, obtenida de National Comprehensive Cancer Network, Inc. Guidelines Version 2.2015.

Cytogenetics	Gene	Frequency in Adults	Frequency in Children
Hyperdiploidy (>50 chromosomes)	--	7%	25%
Hypodiploidy (<44 chromosomes)	--	2%	1%
t(9;22)(q34;q11): Philadelphia chromosome (Ph)	<i>BCR-ABL1</i>	25%	2%–4%
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)</i>	2%	22%
t(v;11q23) [eg, t(4;11), t(9;11)], t(11;19)	<i>MLL</i>	10%	8%
t(1;19)(q23;p13)	<i>TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)</i>	3%	6%
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	<1%	<1%
t(8;14), t(2;8), t(8;22)	<i>c-MYC</i>	4%	2%
t(1;14)(p32;q11)	<i>TAL-1^a</i>	12%	7%
t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11 (TLX1)^a</i>	8%	1%
t(5;14)(q35;q32)	<i>HOX11L2^a</i>	1%	3%
t(11;14)(q11) [eg, (p13;q11), (p15;q11)]	<i>TCRα and TCRδ</i>	20%–25%	10%–20%
BCR-ABL1-like	<i>various^b</i>	10%–30%	15%
ETP	<i>various^a</i>	2%	2%
Ikaros	<i>IKZF1</i>	50%	12%–17%

Factores pronósticos

Los factores pronósticos están relacionados directamente con la mortalidad de los niños con LLA y se han estudiado por varios autores e institutos de salud, llegando a establecer la edad al diagnóstico, cuenta inicial de leucocitos, sexo, presencia de alteraciones cromosómicas, inmunofenotipo y respuesta a quimioterapia como los factores principales para precisar el riesgo de recaída, por lo cual de acuerdo al centro hospitalario se clasifican a los pacientes en varios estratos. [1-10]

Dentro de los factores de riesgo tenemos predictores pronósticos de la enfermedad, como son: la cuenta de leucocitos inicial y la edad al diagnóstico; establecidos por el *National Cancer Institute* (NCI) como criterios independientes a la enfermedad de base. En 1993 se estableció en la conferencia internacional, por el *Pediatric Oncology Group* (POG) y el *Cancer Children's Group* (CCG) establecida por la NCI que se determinarían dos grupos de riesgo: riesgo estándar y alto riesgo. El riesgo estándar estaba asignado por pacientes entre 1-10 años, con cuenta leucocitaria $<50 \times 10^9$ células/L; mientras todos los demás que no entraran en estos criterios quedarían en alto riesgo. Actualmente la POG y la CCG se unieron y formaron el *Children's Oncology Group* (COG) la cual reformó los grupos de riesgo. Adicionó a los pacientes de muy alto riesgo, lo cuales eran menores de 1 año, t(9;22) o Cromosoma Filadelfia positivo presencia de *BCR-ABL*, hipodiploidia o índice de ADN menor de 0.81, falla de adquirir la remisión, re-arreglos gen *MLL*, y pobre respuesta a inducción a la quimioterapia. [44] Actualmente se tiene la estatificación por riesgo bajo, riesgo estándar, riesgo alto y riesgo muy alto.

Además de esto, se tiene en cuenta que el estudio de citogenética juega un rol importante en el riesgo para determinar el pronóstico de recaídas y la respuesta al tratamiento. Inicialmente, el protocolo de tratamiento se basará en la clasificación del paciente en su grupo de riesgo, ya que existen casos en los que el paciente debe de tener un tratamiento más agresivo. [1-4]

Uno de los factores pronósticos más importantes es la respuesta inicial al tratamiento, ésta se ve en la rapidez en obtener la remisión o respuesta al

tratamiento de quimioterapia en inducción. Éste se va a observar tras iniciar la quimioterapia con aspirados de médula ósea protocolizados para ver el porcentaje de blastos o enfermedad mínima residual, al igual se analiza la remisión total de blastos en sangre periférica. [30, 31]

Además de éstos, tenemos varios estudios que demuestran que el nivel socioeconómico bajo y la desnutrición tienen un efecto negativo en la supervivencia del paciente y en los eventos que incrementan la mortalidad por infecciones oportunistas. [6]

Tabla 2. Indicadores pronósticos en pacientes con LLA

Riesgo	Indicadores
Bajo	<10 años de edad y >1 año Cuenta leucocitos < 50,000/microL Citogenética favorable: hiperdiploidía, trisomías 4, 10 y 17 o la presencia de TEL.AML1 como proteína de fusión Respuesta favorable a tratamiento
Habitual	<10 años y >1 año Cuenta de leucocitos <50,000/micoL Citogenética favorable
Alto	>10 años de edad Cuenta de leucocitos > 50,000/microL Citogenética no favorable Enfermedad residual posterior a tratamiento de inducción (>0.01% al día 28 -36 de terapia)
Muy alto	< 1 año de edad Cuenta de leucocitos >100,000/microL Marcadores citogenéticos de hiploidía, t(9:22) translocación BCR/ABL (Cromosoma Filadelfia), t(4:11) reagrupamiento linaje leucemoide mixto (MLL), amplificación del cromosoma 21 Falla para tener remisión al final de la terapia de inducción (>5% de linfoblastos al día 28 en médula ósea)

Bases moleculares de la translocación 9:22 o Cromosoma Filadelfia

El Cromosoma Filadelfia fue la primera anomalía cromosómica asociada a la Leucemia Mielocítica Crónica (LMC) por Nowell y Hungerford en 1960. Cuando existe la translocación antes mencionada se realiza una activación oncogénica, debido a la translocación del oncogén *ABL* localizado en el cromosoma 9 con el

oncogén BCR del cromosoma 22, formando la fusión de *BCR-ABL* que codifica una proteína, la cual aumenta la actividad tirosina quinasa con alto potencial oncogénico. [17]

Se considera que el cromosoma Filadelfia es una translocación recíproca balanceada de los cromosomas 9 y 22. En la cual, a nivel citogenética se observa un cromosoma 9 de mayor tamaño y un cromosoma 22 más pequeño el cual es llamado Cromosoma Filadelfia (Figura 1). Tenemos que entender que aunque la translocación es igual en la LLA y en LMC, éstos tienen diferencias en cuanto al tipo de ruptura a nivel molecular. En la LMC tenemos la fusión del oncogén *c-ABL* del cromosoma 9 y el gen *BCR* del cromosoma 22; la ruptura del gen BCR ocurre en la región conocida como *Mbcr* (siglas en inglés “*major breakpoint cluster region*”), el cual está presente hasta en el 99% de los Cromosomas Filadelfia de la LMC. El Cromosoma Filadelfia en la Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA) a nivel molecular, se observa la región de ruptura del intron que separa a los exones 1 y 2 de *BCR*, llamado *mbr* (siglas en inglés, “*minor breakpoint cluster region*”), la cual es muy rara encontrar en LMC. Mientras que en la LLA el punto de ruptura puede estar en *mbr* o *Mbcr*, mientras que en LMC 99% será de *Mbcr*. [21]

No es sencillo determinar la translocación citogenética, pues en ocasiones se enfrentan muestras de médula ósea insuficientes, metafases insuficientes e inadecuadas, o a una sobrepoblación de la actividad mitótica de las células no leucémicas sobre las células leucémicas. En 1996, Campos utilizó el método de Souther blot como método diagnóstico, no obstante se debe de corroborar por método de PCR por su mayor sensibilidad y menor duración. Actualmente la mejor técnica molecular es la *Transcriptasa Reversa* (RT-PCR) la cual se considera la más exacta por el hecho de hacer uso de la tecnológica del ADN, permitiendo identificar los transcritos formados por las translocaciones desencadenadas por la Leucemia, como son los puntos de ruptura de los genes ABL y BCR. [18-20]

Tratamiento en LLA y Cromosoma Filadelfia

Tratamiento para pacientes con LLA y Cromosoma Filadelfia, Guías NCCN 2015.

La principal emergencia terapéutica en estos pacientes es el incluir la terapia blanco específica para la translocación indicada, en este caso la inhibición de la tirosin-quinasa. El Imatinib es un *inhibidor de BCR-ABL tirosin-quinasa* aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con LLA y Cromosoma Filadelfia en etapa de recaída o en período refractario, además para aquellos pacientes que no han iniciado su tratamiento.

La incorporación del fármaco inhibidor de tirosin-quinasa, como el Imatinib, ha sido el tratamiento inicial establecido como estándar para su régimen farmacológico. Sin embargo nos enfrentamos a resistencias a fármacos como el Imatinib en pacientes en los cuales han presentado recaída o recurrencia de la enfermedad. Se ha encontrado, en éstos pacientes, mutaciones a nivel del dominio quinasa de *ABL* haciendo una alternativa de señalización a través de la familia *SRC quinasa*, haciendo la resistencia al fármaco. [45-48] Por lo cual se desarrolló una segunda generación de TKI, con Dasatinib y Nilotinib los cuales muestran una mayor potencia en la inhibición del *BCR-ABL* comparado con el Imatinib, además de observarse mejoría en los pacientes que presentaba mutación con resistencia al Imatinib. Sin embargo, se hace énfasis en estudiar a los pacientes con mutaciones *ABL* y sus posibles resistencias al tratamiento. [45]

Posterior a esto, se han estado realizando mayores estudios acerca de las resistencias a los fármacos por lo cual la FDA ha aprobado ciertos tratamientos, los cuales actualmente sólo se han probado en adultos, y algunos de ellos han salido del mercado por el exceso de efectos adversos que tenían. En diciembre del 2012 la FDA aprobó el Ponatinib el cual es otro TKI para paciente en estado crónico, o en fase blástica de Leucemia Mieloide Aguda o LLA con Cromosoma Filadelfia positivo y resistencia o intolerancia al tratamiento; actualmente sólo está probado para adultos. Además la FDA aprobó, en el mismo año, el uso del Bosutinib que tiene efecto dual como inhibidor del *BCR-ABL* y *SRC*, con uso sólo en adultos con

tratamiento crónico, acelerado o en etapa blástica con resistencia o intolerancia al tratamiento. [45]

Tabla 3. Protocolo de régimen de inducción a la remisión, obtenida de *National Comprehensive Cancer Network, Inc. Guidelines Version 2.2015.*

Régimen COG AALL-0031	Vincristina, prednisona o dexametasona, L-asparginasa, con/sin daunomicina, y se agrega imatinib en los bloques de consolidación.
TKIs + Hiper-CVAD	Imatinib o dasatinib, con dosis altas fraccionadas ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona, alternándose con altas dosis de metrotexate y citarabina.
TKIs + mutilagentes quimioterapéuticos	Imatinib, además de daunorubicina, vincristina, prednisona y ciclofosfamida.

Para el régimen de mantenimiento se tienen dos opciones se puede agregar al régimen TKI (imatinib o dasatinib) al régimen de mantenimiento; o se aplica mensualmente pulsos de vincristina/prednisona (por 2-3 años), además de semanalmente metotrexate y diario 6-mercaptopurina. [45]

El tratamiento base de la LLA, Protocolo usado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez:

Inducción a la Remisión: es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10^{-5} . Lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una

combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4-6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal.

Consolidación: esta fase sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de anti-metabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis. En este protocolo se emplearán altas dosis de Metotrexate a 2 o 5 g/m² dependiendo del grupo de riesgo, inmunofenotipo y características citogenéticas, por tres dosis con intervalos de una semana.

Mantenimiento: el objetivo de ésta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Ésta fase debe contemplar el uso de tratamiento pre-sintomático al SNC, una fase de re-intensificación y esquemas de continuación dirigidos al grupo de riesgo.

Tratamiento pre-sintomático al SNC. Tiene el objetivo de reducir el número de recaídas a este sitio empleando diferentes estrategias que en éste protocolo incluyen la administración regional de quimioterapia (por vía intratecal) y el empleo de altas dosis de Metotrexate.

ANTECEDENTES

El inicio de la historia de la Leucemia se atribuye a un médico francés llamado Alfred Armand Louis Marie Velpeau el cual en 1827 identificó al primer paciente con Leucemia, el cual se quejaba de fiebre, debilidad y crecimiento de bazo e hígado. En 1839 el médico Alfred Francois Donné consultó a una mujer que presentaba crecimiento de bazo, realizó una toma de muestra de sangre y la revisó en su microscopio; él visualizó que más de la mitad de las células eran glóbulos mucosos. En 1845 el médico John Hughes Bennett realizó la autopsia de un paciente con antecedente de fiebre, sangrados, dolor abdominal con crecimiento de bazo e hígado y tumoraciones axilares, cuello e ingles. Él le dio el nombre de Leucocitemia a la presencia de células de pus en la sangre. Hasta 1845, Rudolf Virchow acuñó el término de Leucemia el cual significa “sangre blanca”, y en 1849 definió a esta enfermedad como la afección esplénica y linfática; siendo ésta la primera clasificación de la enfermedad. Durante esta época existían dos bandos científicos, uno que pensaba que la enfermedad era causada por sí misma, y otro que era el resultado de Caquexia Crónica o una forma de Paludismo. Fue hasta 1869 por el patólogo F. Ernst Neumann en donde se reconoce a la Leucemia como una enfermedad propia de la médula ósea. Además de esto, presentó a una precursora a la cual denominó célula madre, la cual se originaba en la médula ósea y llamó “Leucemia Mieloide”. [34]

En 1858, el médico Walther Fleming encontró estructuras en el núcleo que absorbían fuertemente los colorantes a los cuales llamó cromatina. En 1888, el médico Wilhelm Von Waldeyer llamó a estas estructuras cromosomas, pero no encontró la función de estos elementos nucleares. No fue sino hasta 1914 en donde Boveri indicó que el cambio en el material nuclear era la primera causa de cáncer. [34]

En 1958, se dio el origen a la citogenética del cáncer, dando origen al descubrimiento del Cromosoma Filadelfia, siendo descubierto por Nowell y Hungerford en 1960, y reconocida como la primera anomalía asociada a una

enfermedad maligna generalmente encontrada en la Leucemia Mielocítica Crónica. Hacia 1972, Janet Rowley utilizó una técnica combinada con Giemsa y bandeó con Quinacrina, en la cual se permitió la identificación de cromosomas y se encontró que la parte del brazo largo del cromosoma 22 se translocaba a la parte distal del cromosoma 9. Además, Nora Heisterkamp y Johannes Groffen describieron la ruptura del cromosoma 22 llamada *Mbcr* (*Major Breakpoint Cluster Region*), localizada entre los exones 10 y 15 del gen, que se transloca con la región del proto-oncogen *ABL* (*Abelson murine leukemia*). Dando una fusión quimérica *BCR-ABL* produciendo una proteína con actividad de tirosina quinasa que produce la proliferación celular acelerada en la Leucemia Mieloide Crónica. [34]

En la LLA la translocación del Cromosoma Filadelfia se observa en el intron que separa los exones 1 y 2 de *bcr* al ser un punto de ruptura diferente, éste tiene el nombre de *mbcr* (*minor breakpoint cluster region*). [20]. Los puntos de ruptura fueron establecidos por Prakash y Yunis en 1984 en el cromosoma 9 corresponde a q34.1.22 y en el cromosoma 22 a q11.2. [20,34]

Actualmente, la LLA con Cromosoma Filadelfia se considera de muy alto riesgo para recaída y evolución clínica del paciente. Por lo cual en el mundo se ha optado por continuar la búsqueda de terapéuticas dirigidas que sean efectivas, con menores datos de toxicidad y secuelas para el paciente. Por lo cual es necesario seguir investigando si con las nuevas terapias blanco que tenemos actualmente los resultados de los pacientes son favorables, manteniendo mayores tiempos de remisión.

Dentro de los estudios de tratamiento tenemos un estudio retrospectivo de niños y adolescentes con LLA y Cromosoma Filadelfia positivo de edad entre 1 a 16 años, los cuales se sometieron a trasplante hematopoyético allogenico (HCT) y se compararon los resultados de los pacientes a los que se les dio Imatinib pre y/o post-HCT (n = 13), y aquellos que no recibieron Imatinib (n =24). La esperanza de vida a los 3 años se encontraba en 62% vs 53% respectivamente, y los casos de recaída fueron de 15% vs 26% respectivamente. Pero, los pacientes que habían recibido HCT primero habían mejorado la esperanza de vida de 71% vs 29%, y

bajaron el rango de recaída a 16% vs 36%, de esos que tuvieron HCT en segunda CR o después. [49]

El *Spanish Cooperative Group* (SHOP) realizó un estudio en el 2011, donde comparó los resultado de niños y adolescentes, entre 1-15 años, tratados con dosis intermedias de Imatinib combinadas con quimioterapias intensivas para posterior realizar el HCT allogenico (n = 16) vs esos encontrados en cortes históricas en donde no recibieron Imatinib antes del HCT (N = 27). La esperanza de vida en 3 años fue significativamente más alta en el grupo que recibió Imatinib comparado con el grupo de corte histórico con un porcentaje de 79% vs. 30% (P =.01). [50]

En el 2014, Pérez-Vera et al. realizó un estudio multicéntrico en la Ciudad de México donde determinó la prevalencia del re-arreglo genético más común (ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, BCR-ABL1, y MLL) y la relación con la sobrevida en el primer año de su tratamiento en niños con LLA. Del 2010 al 2012 se registraron 638 pacientes pediátricos con reciente diagnóstico de LLA. Se detectó ETV6-RUNX1 en el 7.4%, TCF3-PBX1 en el 7.1%, MLL en el 1.4%, BCR-ABL1 en el 1.8%, se observó que el re-arreglo de BCR-ABL1 confiere el peor pronóstico pero se encuentra más bajo que el porcentaje global que por lo general está entre el 2-3%. La mortalidad vista en el estudio fue alta (13.5%), siendo que en países en vías de desarrollo se observa el 90% de sobrevida. la alta mortalidad en el estudio la confirieron los pacientes con re-arreglos genéticos, los cuales les confirió un peor pronóstico. [37]

Un estudio realizado por Curado et al. reportó que México es uno de los poco países que ha fallado en reducir la mortalidad en los niños con leucemia. Además, el autor menciona que en los últimos años se ha tenido un cambio significativo en cuanto a los rangos de mortalidad infantil en el país. Esto se debe a la mejor estatificación de los pacientes, ya que los pacientes con clasificación estándar reciben quimioterapia menos intensa que los clasificados como de muy alto riesgo. [51] Además de esto se agregó la utilización del genotipo para localización de mutaciones y traslaciones, ayudando así a las terapias y a la sobrevida de la población pediátrica con esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un Instituto Nacional de Salud localizado en el Distrito Federal, el cual cuenta con tecnología avanzada en cuanto al estudio, diagnóstico y tratamiento de pacientes con Leucemia. Es uno de los hospitales pediátricos de alta especialidad con mayor cantidad de pacientes ya que pueden acudir todos la población mexicana en edad pediátrica de 0 días a 17 años 11 meses que no cuenten con seguridad social y por lo tanto, con los más bajos recursos socioeconómicos del país.

Dentro de la Institución, los pacientes en los que se detectan alteraciones hematológicas están sujetos a estudios de extensión como: biopsia de médula ósea, citogenética, e inmunofenotipo para valorar el grupo de riesgo al que pertenece y así iniciar el tratamiento adecuado.

Dentro de las estadísticas globales el Cromosoma Filadelfia representa del 2-3% de la población pediátrica con LLA.

Dado que el Cromosoma Filadelfia confiere mal pronóstico en niños con LLA, se ha propuesto identificar cual ha sido la evolución clínica de este sub-grupo de pacientes, en cuanto a recaídas, vigilancia y defunciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los resultados clínicos, tratamientos empleados, y sobrevida de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Cromosoma Filadelfia positivo en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez diagnosticados en el período de tiempo comprendido entre el año 2008 al 2012?

JUSTIFICACIÓN

La presencia de Cromosoma Filadelfia o translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11) en la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en el paciente pediátrico se considera de mal pronóstico, ésta está presente entre el 2-3% a nivel mundial.

El siguiente estudio trata de identificar los resultados clínicos de pacientes en el Hospital Infantil de México Federico Gómez a lo largo de 5 años; contemplando desde el año 2008 al 2012. La finalidad propia del estudio es la presencia de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) con Cromosoma Filadelfia positivo, clasificado como de muy alto riesgo, con aumento en el número de recaídas y mayor mortalidad. Además de esto se identifican cuántos pacientes fueron atendidos en ésta Institución, durante esos años, tuvieron LLA y de ellos que porcentaje presentó Cromosoma Filadelfia positivo. Con esto podremos observar si la incidencia del Cromosoma Filadelfia en nuestra población base es mayor, menor o igual al porcentaje mundial.

Otra de las ventajas que dará el estudio es el poder evaluar si éstos pacientes obtuvieron un adecuado tratamiento con remisión morfológica, remisión molecular, llegaron a vigilancia, tuvieron recaída, o se encuentran en defunción.

Con esto se podrán mejorar las terapéuticas, y plantear nuevas estrategias de tratamiento en dado caso que los resultados sean no satisfactorios.

OBJETIVOS

GENERAL

Identificar las características clínicas de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Cromosoma Filadelfia positivo durante los años 2008 al 2012.

ESPECÍFICO

Identificar la terapéutica empleada y años de sobrevida en la población pediátrica que presenta LLA y Cromosoma Filadelfia positivo, teniendo como base una población muestra de pacientes pediátricos del servicio de Oncología/Hematología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2008 al 2012.

DISEÑO DE ESTUDIO

Es un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, transversal, y retrospectivo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización de la base de datos utilizada en este protocolo, solo tomó información de los expedientes sin violar la confidencialidad del paciente ni de revelar información más allá de los propósitos mismos de la investigación. En ningún momento se reveló el nombre o datos particulares de los pacientes, ni se contactó con familiares o con los pacientes que sobrevivieron al tratamiento. El trabajo sólo se llevó a cabo con los datos expresados a través del expediente clínico.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo con medidas de tendencia central para las variables del estudio, y para la probabilidad de supervivencia se realizó una curva de Kaplan Meier.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable independiente: Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez de los años 2008 al 2012 con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda y Cromosoma Filadelfia positivo, atendidos en la unidad de oncología pediátrica desde su diagnóstico y tratamiento.

Variable dependiente: Observar las características de remisión, recaída y supervivencia a 5 años de los pacientes, y los tratamientos establecidos en cada uno de ellos.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 454 expedientes que abarcaron el período de enero del 2008 a diciembre del 2012, para recabar los datos se utilizó una base de datos en la cual se incluyeron características epidemiológicas, laboratoriales, respuestas a tratamiento, así como el resultado final de las mismas.

Las características de los pacientes al momento del diagnóstico y su distribución de acuerdo al género, y la edad al momento del diagnóstico, se encuentran en la figura 1. Obteniéndose los siguientes resultados.

Figura 1. Se analizaron 464 pacientes con LLA de los cuales 8 presentaba Cromosoma Filadelfia positivo, los cuales fueron atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2008 al 2012. Se observa la distribución de género y edad al diagnóstico.

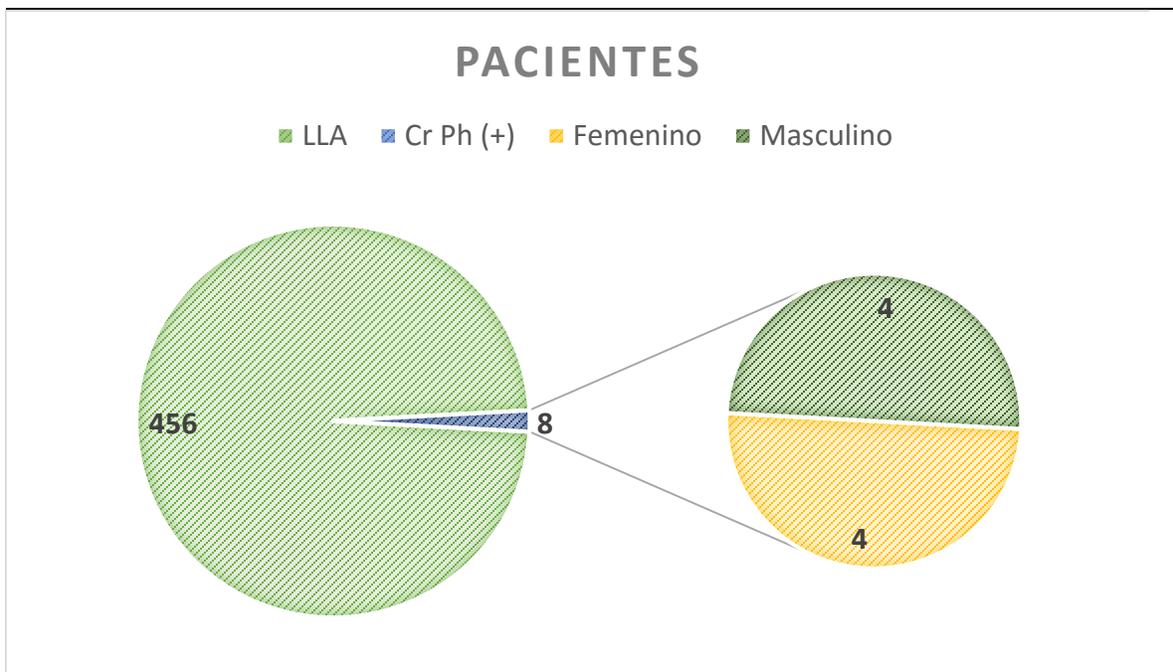


Tabla 5. Se realiza separación en la muestra base de 8 pacientes, en pacientes con desenlace en defunción y pacientes que se encuentran en vigilancia. Muestra el tiempo transcurrido para la remisión morfológica de blastos en médula ósea, presencia de infiltrado a sistema nervioso central, y pacientes con comorbilidades asociadas.

	PACIENTES DEFUNCIÓN	PACIENTE VIGILANCIA
N = TOTAL	5 (62.5%)	3 (37.5%)
Remisión morfológica (muestra obtenida por aspirado de médula ósea)	Día 21 (100%)	Día 7 (100%)
Infiltrado a sistema nervioso central al momento del diagnóstico	3 (60%)	1 (33.3%)
Recaídas	5 (100%)	-
Órganos involucrados en recaídas	SNC 3 (60%) Médula ósea 5 (100%)	-
Comorbilidades	2 (40%), Diabetes Mellitus por esteroide e Insuficiencia renal	2 (66.6%), Diabetes Mellitus por esteroide y quiste de colédoco

Tabla 6. Tratamiento establecido a los pacientes

	PACIENTES DEFUNCIÓN	PACIENTES VIGILANCIA
Quimioterapia	(5) Primera Línea, (5) Segunda Línea, (1) Tercera Línea y (4) Terapia Paliativa	(1) Primera línea más Terapia blanco más radioterapia cráneo y neuroeje, (1) primera línea más trasplante sinérgico más radioterapia corporal total, (1) primera línea más radioterapia holocraneana.
Trasplante	0	1
Media de Intratecales	10.8 (5-16)	15.6 (10-21)
Radioterapia	2 (40%)	3 (100%)
Resultado de tratamiento de recaída	5 (100%) falla a la inducción	-

Primera línea tratamiento Vincristina, Daunorrubicina, L-ASPAR, Dexametasona

Segunda línea tratamiento Vincristina, Daunorrubicina, L-ASPRA, Dexametasona y Ciclofosfamida.

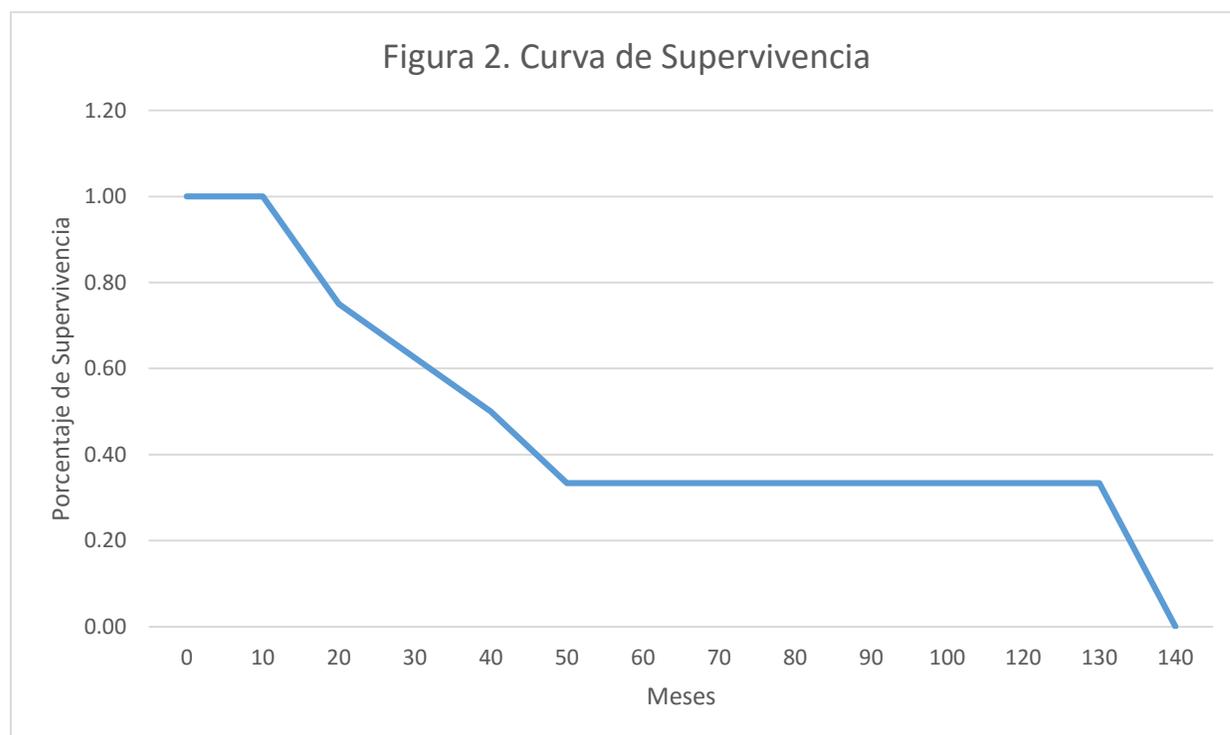
Tercera línea de tratamiento Mitoxantona y ARA-C

Terapia Paliativa: Dexametasona y Purinetol

Terapia Blanco: Imatinib

Tabla 7. Probabilidad de Supervivencia en pacientes con LLA y Cromosoma Filadelfia positivo, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2008 al 2012.

Periodo	En Riesgo	#Censurados	#Muertes	#Sobrevivientes	Probabilidad de Supervivencia
0	8	0	0	8	1.00
10	8	0	0	8	1.00
20	8	0	2	6	0.75
30	6	0	1	5	0.63
40	5	0	1	4	0.50
50	3	1	1	2	0.33
60	1	1	0	1	0.33
70	1	0	0	1	0.33
80	1	0	0	1	0.33
90	1	0	0	1	0.33
100	1	0	0	1	0.33
120	1	0	0	1	0.33
130	1	0	0	1	0.33
140	0	1	0	0	0.00



DISCUSIÓN

Posterior a la toma de resultados y categorización de los mismos, se observó un atraso significativo en los modelos de tratamiento con forme al ideal mundial, y el impacto que tuvo directamente en la sobrevida y desenlace de los pacientes.

El estudio se considera epidemiológico y estadístico, ya que no tenemos grupos estadísticos específicos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez acerca de la cantidad de niños con LLA y Cromosoma Filadelfia positivo, con esta investigación pudimos observar que tenemos un 1.7% de población con LLA que es positiva a Cromosoma Filadelfia, la cual es inferior a la escala mundial que otorga de un 2-4% de la población pediátrica. Nuestro estudio fue semejante al observado al estudio realizado en el 2014 por Pérez-Vera en la Ciudad de México, en donde encuentra un constate de gen BCR-ABL1 en población pediátrica con LLA del 1.8% pero con peor pronóstico para la enfermedad, que lo establecido mundialmente [15]. Dentro del estudio se pudo observar que los pacientes tienen una alta tasa de recaída, además de presencia de infiltración de sistema nervioso central hasta en un 60% de los pacientes, y esto condicionó a empeorar el pronóstico final.

Dentro de los pros del estudio se encontró que los 3 pacientes que se encuentran en vigilancia; al día 7 de administración de quimioterapia en el aspirado de medula ósea, esta se encontraba sin blastos; mientras que los pacientes que el desenlace fue le defunción, se observó blastos en medula ósea posterior al día 21 de quimioterapia, con mejoría parcial y posterior recaída. Dentro de los últimos estudios del Hospital St Jude, identificaron que una rápida respuesta al tratamiento, colocando el punto de corte en el día 7 de quimioterapia, indicaba un buen pronóstico en el paciente aun con muy alto riesgo [22].

Las defunciones del 100% de los pacientes se debieron al periodo inicial de la recaída con un estado de hiperleucocitosis, inicio de altas dosis de quimioterapia posterior a la recaída, sepsis, y falla orgánica múltiple.

Los protocolos de tratamiento establecidos mundialmente para Cromosoma Filadelfia son con terapia blanco además de altas dosis de quimioterapia, sin embargo por los bajos recursos de nuestro país, no se han podido instaurar el uso Institucional de dicha terapia blanco. La cual aumenta la mortalidad y recurrencia de la enfermedad. En el único paciente que se dio esta terapéutica, se encuentra actualmente en vigilancia, pero no es estadísticamente significativo como para identificar que la terapia blanco tendrá el mismo resultado en más pacientes.

En la curva de supervivencia observamos que los pacientes que sobreviven más de 50 meses tienen un 50% de probabilidad de sobrevivir a la enfermedad, observada en los pacientes que alcanzaron remisión de la enfermedad y vigilancia.

CONCLUSIÓN

Posterior a la realización de este estudio nos dimos cuenta que al no tener un protocolo establecido sobre el abordaje y tratamiento del paciente con LLA y Cromosoma Filadelfia positivo; se tuvieron diferentes abordajes de tratamientos y esto disminuyó las probabilidades de éxito. Ya que a muchos pacientes se dio Primera y Segunda línea de tratamiento pero no se iniciaron radioterapias, y lo más importante no se inició la terapia blanco.

El tener protocolos establecidos, estandarizados y dirigidos hacia un grupo específico de pacientes con patología asociada, nos ayuda a brindar un mejor abordaje clínico y terapéutico. En el protocolo de LLA y Cromosoma Filadelfia aspectado internacionalmente comprende de una primera línea de tratamiento más terapia blanco, además de contemplar el uso de radioterapia a SNC ya que estos pacientes presentan gran porcentaje de involucro/recaída a nivel SNC.

Así mismo debemos de valorar la toma de citogenética para obtener una remisión molecular y no solo morfológica para iniciar segundas líneas de tratamiento en dado caso de recaída o progresión de la enfermedad. Observamos que la tardanza en la aplicación de segundas líneas de tratamiento en los pacientes se debió a extracciones de medulas óseas diluidas, probablemente por mala toma de muestra, las cuales no se corroboraron. Teniendo posterior a ellas evidencia de recaídas, no sabemos en sí, el paciente remito a la enfermedad y recayó o nunca remitió de la misma.

Aunque no fue motivo del protocolo, se observó que la mayoría de los pacientes fallecieron por sepsis asociadas por *Aspergillus*, dada por la aplasia medular dada por las altas dosis de las quimioterapias se deberá tener en cuenta una mejor profilaxis para estos pacientes.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

El principal inconveniente que tenemos es la falta de control y organización que tienen en el laboratorio al procesar las muestras. Durante la recopilación de datos nos encontramos pacientes con nombres no reconocibles, con muestra inadecuada, sin registro, y/o ausencia de algún dato importante para el estudio.

Otro de los inconvenientes es al iniciar el 2008, ya que el registro del hospital iniciaba justo en ese año por lo cual existen muchos faltantes u omisiones de datos de los pacientes en la base de datos de citogenéticas.

Además al realizar la revisión de expedientes, éstos se encontraban en bodega, con mala organización y papelería faltante, ya que muchos de los pacientes a revisar eran pacientes en archivo de Defunción.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2014			2015			2016	
	Mar-Jun	Jul-Oct	Nov-Feb	Mar-Jul	Jul-Oct	Nov-Feb	Mar-Sep.	
Revisión bibliográfica								
Elaboración del marco teórico								
Elaboración del protocolo de investigación								
Presentación del protocolo de investigación								
Recolección de datos								
Análisis de la información								
Redacción de resultados								
Discusión y conclusiones finales								

REFERENCIAS

1. EER Cancer Statistic Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000. p.467.
2. Moralez-Peralta, Adrian, Covarrubias-Espinoza Gilberto, et al. Supervivencia en niños con leucemia aguda linfoblástica tratados en base a factor de riesgo inmunomoleculares. Boletín Clínico Hospital Infantil Estado de Sonora, 2014; 31(4); 90-5.
3. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. Blood 2004; 104:2690.
4. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. J Clin Oncol 2005; 23:3742.
5. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212.
6. O'Connor D, Bate J, Wade R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. Blood 2014; 124:1056.
7. Maloney K, Larsen E, Mattano L, et al. Improved Toxic Mortality Rates for Children with Down Syndrome Acute Lymphoblastic Leukemia (DS-ALL) Treated on Children's Oncology Group (COG) Trials for Standard Risk (SR; AALL0331) but not High Risk (HR; AALL0232) ALL. Pediatr Blood Cancer 2011; 56:897.
8. Hitzler JK, He W, Doyle J, et al. Outcome of transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer 2014; 61:1126.
9. Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. J Clin Oncol 2003; 21:1798.
10. Hill FG, Richards S, Gibson B, et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: results of the risk-stratified randomized central nervous

- system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172). *Br J Haematol* 2004; 124:33.
11. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 2009; 10:957.
 12. Liu HC, Yeh TC, Hou JY, et al. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32:1825.
 13. Paolucci G, Vecchi V, Favre C, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematologica* 2001; 86:478.
 14. von der Weid N, Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Late effects in long-term survivors of ALL in childhood: experiences from the SPOG late effects study. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:180.
 15. Kingma A, Mooyaart EL, Kamps WA, et al. Magnetic resonance imaging of the brain and neuropsychological evaluation in children treated for acute lymphoblastic leukemia at a young age. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15:231.
 16. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1074.
 17. Krull KR, Zhang N, Santucci A, et al. Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood* 2013; 122:550.
 18. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/ (Accessed on August 25, 2014).
 19. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:3742.

20. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
21. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360:2730.
22. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:199.
23. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer* 2004; 101:1677.
24. Seif AE, Fisher BT, Li Y, et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:846.
25. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 2010; 24:383.
26. Tsurusawa M, Shimomura Y, Asami K, et al. Long-term results of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24:335.
27. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24:265.
28. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24:371.
29. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010; 24:285.

30. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, et al. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia* 2010; 24:309.
31. Conter V, Aricò M, Basso G, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24:255.
32. Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, et al. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97. *Leukemia* 2010; 24:298.
33. Berumen Jaime, Miranda E.I et al. Epidemiologia molecular de canceres de alta incidencia en México. *Gac Med ex Vol 133 Suplemento 1*; 35-41.
34. Ortiz-Hidalgo Carlos. Notas sobre la historia de la leucemia. *Revista Latinoamericana de Patologia, Volumen 51 Numero 1, enero-marzo 2013*: 58-69.
35. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011: Leukemias Annual Incidence Rates (Acute Lymphocytic Leukemia). 2014. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
36. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011: Overview, Median Age Distribution of Incidence Case by 2014. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
37. Bekker-Mendez, Vilma Carolina et al. Prevalence of Gene Rearrangements in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population Study-Report from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Children Leukemia. *Volumen 2014, Art ID 210560, pag 2-8. BioMed Reserch International, Hindawi Publishig Coporation.*
38. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1517-1527. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295033>.
39. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies, *Cancer* 2010; 116:1165-1176. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101737>.

40. Borowitz MJ, Chan KJC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified in: Swedlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:168-170.
41. Borowitz MJ, Chan KJC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with recurrent genetic abnormalities In: Swedlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:171-175.
42. Roberts KG, Li Y, Payne Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 2014; 371:1005-1015.
43. Van der Veer A, Waanders E, Pieters R et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B cell precursor ALL. *Blood* 2013; 122: 2622-2629.
44. Gardner H, Masera G, Schrappe M et al. The Eight International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop report: Vienna Austria, April 27-28 2005. *Leukemia* 2006; 20:9-17.
45. McLeod HL, Relling MV, Crom WR, et al. Disposition of antineoplastic agents in the very Young child. *Br J Cancer Suppl* 1992; 18; S23-29
46. Hawwa AF, Collier PS, Millership JS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of 6-mercaptopurine in paediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66:826-837
47. McLeod HL, Coulthard S, Thomas AE, et al. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1999; 105:696-700
48. Bhatia S, Landier W, Shaggan M, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic White children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012; 30:2094-2101.
49. Burke MJ, Cao Q, Trotz B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allogeneic HCT) for treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:1289-1294.

50. Rives S, Estella J, Gomez P, et al. Intermediate dose of Imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive ALL: results of the SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *Br J Haematol* 2011; 154:600-611.
51. M.P. Curado, T. Pontes, M.E. Guerra-Yo et al. Leukemia mortality trends among children, adolescents and Young adults in Latin America, *Revista Panamericana de Salud Publica*, Vo. 29, No. 2, pp 9-102, 2011.