



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"



TESIS:

**PREDICTORES DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA DE RIESGO HABITUAL CON BUENA
RESPUESTA A LA VENTANA ESTEROIDEA.**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIÁTRIA

PRESENTA:

Dra. Elma Isela Fuentes Lara

Residente de Tercer año de Pediatría Unidad Médica de Alta
Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro
Médico Nacional Siglo XXI.
correo electrónico: draelmafuentes@gmail.com

TUTORES:

**Dr. Benito Alejandro Martínez
Bautista**

Hematólogo Pediatra, Adscrito al
Servicio de Hematología
Pediátrica Unidad Médica de Alta
Especialidad Hospital de
Pediatría "Dr. Silvestre Frenk
Freund" Centro Médico Nacional
Siglo XXI.
Correo electrónico:
bbautistamartinez@yahoo.com

Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez

Unidad de Investigación en
Epidemiología Clínica, Unidad
Médica de Alta Especialidad Hospital
de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk
Freund" Centro Médico Nacional
Siglo XXI.
Correo electrónico:
jcarlos_nu@hotmail.com

Ciudad de México, 2019



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.

INDICE

	PAGINA
I. Resumen	3
II. Marco Teórico	4-12
III. Justificación	13
IV. Planteamiento del Problema	14
V. Pregunta de Investigación	15
VI. Objetivos	16
VII. Hipotesis	17
VIII. Metodología	
a. Tipo de estudio	18
b. Población de Estudio	18
c. Criterios de Selección	18
d. Inclusión, Exclusión, Eliminación.	18
e. Tamaño de la Muestra	18
f. Definición de Variables	19-20
g. Análisis Estadístico	21
h. Consideraciones éticas	21
IX. Resultados	22-26
X. Discusión	27-29
XI. Conclusión	30
XII. Referencias Bibliográficas	31-33
XIII. Anexos	34-38

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en pediatría. Las mejoras en la clasificación de los pacientes han permitido identificar subgrupos de pacientes que se benefician de una quimioterapia más o menos intensa y con ello, actualmente, en países desarrollados las tasas de supervivencia a 5 años superan el 90%. Recientemente en dos estudios realizados en hospitales públicos de la Ciudad de México se ha referido que los pacientes considerados de buen pronóstico como son los pacientes de riesgo estándar tienen bajas tasas de supervivencia al igual que los pacientes clasificados como de alto riesgo. Sin embargo, en dichos estudios no se describen los factores asociados a la mortalidad. El objetivo de este estudio fue identificar los predictores asociados a la mortalidad en pacientes clasificados con riesgo habitual del Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo durante el periodo comprendido entre 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2016. Se identificaron pacientes con diagnóstico de LLA. Se incluyeron aquellos pacientes que fueron clasificados con riesgo habitual. Se utilizó estadística descriptiva para el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas; y medianas o medias, desviaciones estándar (DE) para las variables cuantitativas de acuerdo con su distribución no paramétrica o paramétrica, respectivamente. Se calcularon riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Finalmente, para calcular la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años se utilizó el método de Kaplan Meier.

RESULTADOS: Durante el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 212 pacientes con LLA. De los cuales, 32%(n=68) correspondieron a pacientes clasificados con riesgo habitual, sin embargo solo el 82.3%(n=56) cumplieron los criterios de inclusión al estudio. La frecuencia de mortalidad en la cohorte analizada fue del 14.3%(n=8) con una media de seguimiento de 67 meses (DE ± 34.5). Los predictores más importantes asociados a mortalidad fueron la recaída (RR=17; IC 95%:1.91-151.25) y el haber presentado más de 2 infecciones durante el curso de su tratamiento (RR=1.32; IC 95%:1.08-1.60). La SG fue de 86%, mientras que, la SLE fue del 42% a 5 años.

CONCLUSIÓN: El presente estudio permitió identificar que dos factores potencialmente modificables como son la recaída y las infecciones durante el tratamiento fueron los predictores asociados a la mortalidad de niños de buen pronóstico.

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda (LLA), ventana esteroidea, mortalidad, recaída.

II. MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

Definición

La leucemia es una neoplasia maligna causada por la proliferación desordenada y excesiva de precursores poco diferenciados de las células hematopoyéticas, denominadas blastos, que sustituyen a los elementos normales de la médula ósea, suprimiendo la hematopoyesis normal y dando como resultado el cuadro clínico característico de la enfermedad (1, 2).

Epidemiología

En México, las leucemias son un grupo de neoplasias hematooncológicas, y entre ellas la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el subtipo más común en la edad pediátrica (3). Se reconoce que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias se ha incrementado. De 1982 a 1991, en la ciudad de México se observó un aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas: en 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. Entre 1993 y 1994, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se encontró una frecuencia de 34 por millón; entre 1996 y 1998, de 60.3, datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000 muestran una tasa de 63.7, una de las más altas reportadas en el mundo (4).

Los factores genéticos pueden predisponer a los niños a desarrollar leucemia; las anomalías cromosómicas de la línea germinal se han asociado con la leucemia infantil. Estudios en población pediátrica ha identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de casos de LLA, como el síndrome de Down, Anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia y síndrome de rotura de Nijmegen. Otros factores predisponentes incluyen la exposición a radiaciones ionizantes, pesticidas, ciertos solventes o virus como el virus de Epstein-Barr y el virus de inmunodeficiencia humana. Sin embargo, en la mayoría de los casos, aparece como de novo en individuos previamente sanos (5).

Aunque los agentes ambientales, como la radiación ionizante y mutágenos químicos, han sido implicados en la inducción de la leucemia. La asociación entre leucemia y la exposición materna a varios mutágenos potenciales, administración neonatal de vitamina K, uso parenteral de medicamentos y drogas, y proximidad a campos electromagnéticos no ha sido convincentemente demostrado (6, 7).

Es más común en la infancia, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2-3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón por año en niños entre 8-10 años de edad (8).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de LLA es repentina, heterogénea y con manifestaciones iniciales de carácter insidioso, por lo general en un lapso menor a cuatro semanas (8). La mayoría de las manifestaciones clínicas de LLA reflejan la acumulación de células linfoides malignas y poco diferenciadas dentro de la médula ósea, sangre periférica y sitios extramedulares. La presentación puede ser inespecífica, con una combinación de síntomas constitucionales y signos de insuficiencia de la médula ósea (anemia, trombocitopenia, leucopenia). Síntomas comunes incluyen "síntomas B" (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos), sangrado o moretones, fatiga, disnea e infección. El involucro de los sitios extramedulares comúnmente ocurre y puede causar linfadenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia en el 20% de pacientes. La afectación del SNC en el momento del diagnóstico ocurre en 5 a 8% de pacientes y se presentan con mayor frecuencia como déficit de nervios craneales o meningismo (5).

- **Síndrome anémico.** Se caracteriza por la presencia de palidez y síntomas de hipoxia como: fatiga, irritabilidad, astenia, adinamia, somnolencia, secundarios a la disminución de la hemoglobina.
- **Síndrome febril.** Ocasionado principalmente por la disminución del número de neutrófilos, conlleva a un mayor riesgo de adquirir infecciones, ocasionando una de las principales complicaciones en Hemato-oncología.
- **Síndrome hemorrágico.** Se caracteriza por la presencia de petequias, púrpura, equimosis, epistaxis, gingivorragia u otras manifestaciones de sangrado secundarias a la trombocitopenia.
- **Síndrome infiltrativo.** Se caracteriza por la presencia de dolor óseo; adenomegalias; hepatomegalia; esplenomegalia; infiltración a piel, parótidas, encías, testículos; formación de tumores sólidos (cloromas); leucocitosis y masa mediastinal.
- **Síndrome metabólico.** Se caracteriza por alteraciones bioquímicas que reflejan la carga tumoral total y son la consecuencia de la proliferación y destrucción excesiva de las células leucémicas. Las alteraciones encontradas son: hiperuricemia, hiperkalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, elevación de la

creatinina (síndrome de lisis tumoral) y elevación de la deshidrogenasa láctica (9, 10).

Clasificación de la LLA

En el estudio de las leucemias agudas, la morfología y las tinciones citoquímicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad. La clasificación Franco-Británico-Americana (FAB) distingue 3 grupos basado en los criterios morfológicos (L1, L2, L3). La distinción morfológica entre la variedad L1 y L2 ha perdido un valor pronóstico (1). Este sistema no es clínicamente importante, ya que no ayuda a planificar el tratamiento. Actualmente, en la clasificación de riesgo de los pacientes, se incluye criterios clínicos, de inmunofenotipo, moleculares y de respuesta al tratamiento (respuesta a la ventana esteroidea y enfermedad mínima residual positiva) (8).

En nuestro Hospital se utilizan tres categorías de riesgo: riesgo habitual, riesgo intermedio y riesgo alto (Anexos). Los pacientes de riesgo habitual reciben una menor cantidad de fármacos de quimioterapia y menor intensidad de la misma y en países desarrollados tienen tasas de supervivencia que superan el 90% de sobrevivida a 5 años.

Tratamiento:

El tratamiento comprende tres fases principales: la fase de inducción a la remisión, la intensificación (o también llamada consolidación) y la fase de mantenimiento. La mayoría de los protocolos de tratamiento tienen una duración total de dos a tres años y esto depende de algunas características clínicas, del inmunofenotipo o de la biología molecular que presentan los pacientes al momento del diagnóstico, las cuales, al estar asociadas al pronóstico de la enfermedad, requerirán de un mayor o menor tiempo de tratamiento (10).

El manejo de la LLA comprende un tratamiento sistémico para control de la enfermedad hematológica y extrahematológica (sistema nervioso central, testículos, ojo y otros sitios). A nivel mundial existen grupos colaborativos de investigación que apoyan el estudio de la LLA en niños (el grupo alemán *Berlin-Frankfurt-Münster* (BFM), los norteamericanos *Children Oncology Group* (COG) o el de *St Jude*, y el italiano *Associazione Italiana Oncología Ematología Pediátrica* (AIEOP), entre otros). Los protocolos de estos grupos en forma general incluyen las siguientes etapas: inducción a la remisión; profilaxis al sistema nervioso central con radioterapia o sin esta; consolidación/intensificación; tratamiento de continuación o

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

La mayoría de las características de pronóstico utilizadas actualmente para determinar la intensidad de la terapia son clínicas o biológicas y pueden ser determinadas en el momento del diagnóstico.

Inducción

El objetivo de la quimioterapia de inducción es lograr una remisión. Más de un 95% de los niños con ALL entran en remisión después de un mes de tratamiento de inducción. Los niños con ALL de riesgo estándar frecuentemente reciben tres medicamentos durante el primer mes de tratamiento. Estos incluyen los medicamentos quimioterapéuticos L-asparaginasa, vincristina y un medicamento esteroide (usualmente dexametasona).

Quimioterapia intratecal, se administra a través de una punción lumbar. Generalmente se administra dos veces durante el primer mes, y de cuatro a seis veces durante los siguientes uno o dos meses. Se repite con menos frecuencia durante el resto del tratamiento. Usualmente el metotrexato es el medicamento que se usa para la quimioterapia intratecal. Se pueden añadir hidrocortisona (un esteroide) y citarabina (ara-C), particularmente para los niños de alto riesgo.

La siguiente, y usualmente más intensa, fase de consolidación de quimioterapia por lo general dura de 1 a 2 meses. Esta fase reduce el número de células leucémicas que quedan en el cuerpo. Se combinan varios medicamentos de quimioterapia para ayudar a prevenir que las células leucémicas remanentes desarrollen resistencia. En este momento se continúa la terapia intratecal (como se describió anteriormente).

Los niños con LLA e riesgo estándar se tratan generalmente con medicamentos como metotrexato y 6-mercaptopurina o 6-tioguanina, aunque los regímenes difieren entre centros de tratamiento de cáncer. También se pueden añadir vincristina, L-asparaginasa y/o prednisona.

Durante los primeros meses del mantenimiento, la mayoría de los planes de tratamiento incluyen uno o dos tratamientos intensificados y repetidos similares a la inducción inicial. A estas intensificaciones de 4 semanas se les llama re-inducción o intensificación retardada.

La duración total de la terapia (inducción, consolidación y mantenimiento) para la mayoría de los planes de tratamiento de la ALL es de 2 a 3 años. Debido a que los niños corren un riesgo más alto de recaída en comparación con las niñas, muchos médicos favorecen administrarles varios meses más de tratamiento.

Pronóstico:

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico. El sexo también es un factor pronóstico de consideración; las pacientes de sexo femenino tienen un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas (7).

Los pacientes con LLA por lo general se clasifican en grupos de riesgo definidos por características clínicas y de laboratorio: edad al diagnóstico, recuento de leucocitos al diagnóstico, linaje de las células leucémicas, compromiso por infiltración del sistema nervioso central, anomalías citogenéticas, y más recientemente de acuerdo a la respuesta al tratamiento y enfermedad mínima residual. Por tanto es primordial identificar aquellas características que afectan de manera consistente el pronóstico y, por lo tanto, influyen en el tratamiento. (11)

La respuesta temprana al tratamiento puede medirse mediante la eliminación de blastos periféricos después de una semana de tratamiento con esteroide, y esta respuesta puede utilizarse en la asignación de grupos de riesgo (12). El grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) ha usado tradicionalmente el conteo en sangre periférica de blastos después de una fase de exposición a prednisona por 7 días para clasificar a los pacientes como buena respuesta o respondedores ($<1000 / \mu\text{L}$ blastos en el día 8) o no respondedores a prednisona ($\geq 1000 / \mu\text{L}$ blastos).

Este simple método de evaluar la respuesta temprana ha resistido la prueba del tiempo y es el preferido por muchos países en desarrollo por su facilidad de implementación, consiste en la evaluación morfológica de un aspirado de médula

ósea en varios momentos durante la inducción a la remisión, en los días 7, 15 o 22 o al final de la inducción (4-8 semanas).

Supervivencia global (SG) Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento. La SG normalmente se reporta como una tasa de supervivencia a cinco años, es decir, porcentaje de pacientes vivos cinco años después del inicio tratamiento.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE): el tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.

Supervivencia libre de eventos (Event-free survival, EFS): el tiempo que se mide después del tratamiento en el que un grupo de personas en un ensayo clínico no ha tenido recurrencia del cáncer o este no ha empeorado.

La mayoría de los pacientes pueden ser curados si se detectan tempranamente, cuentan con acceso efectivo a los servicios de salud y se atienden de manera oportuna, efectiva e integral, en unidades especializadas con capacidad resolutive. Lo anterior es sumamente importante ya que la enfermedad representa una de las principales causas con mayor número de años de vida potencialmente perdidos. La OMS estima que la mortalidad por cáncer en menores de 15 años de edad en el año 2012 fue de 43 muertes por millón; de acuerdo con el tipo de cáncer, las leucemias estuvieron en primer lugar con 35% de las muertes (3).

La estratificación del riesgo ha evolucionado desde la clasificación de 2 grupos de riesgo (alto vs. estándar) al sistema de clasificación actual con 4 grupos definidos por Children's Oncology Grupo (COG): bajo riesgo, riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo. Los grupos de riesgo COG se idearon después de evaluar los datos clínicos y citogenéticos de más de 6000 pacientes matriculado en estudios previos. La supervivencia libre de eventos estimada de 4 años (EFS) para estos 4 grupos es 91%, 86%, 76% y 46%, respectivamente (13).

El tratamiento con glucocorticoides en la LLA ha sido considerado un componente crítico en los protocolos de quimioterapia. Estudios internacionales han determinado el impacto que representa la respuesta temprana al tratamiento. En dichos estudios se demostró que la respuesta temprana al tratamiento de ventana de esteroide es un predictor fuerte de recaída. Los casos estudiados con buena respuesta al esteroide mostraron mayor **SLE** a 5 años, por Kaplan Mier; en los buenos

respondedores, la respuesta fue de 55%, y 15% de SLE para aquellos con mala respuesta (14).

Actualmente, la estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia global por arriba de 90%. En contraste, los pacientes en los grupos de alto riesgo, particularmente el grupo de adolescentes, aún permanecen con tasas de supervivencia globales bajas —alrededor de 60%—, razón por la cual los estudios actuales se enfocan en mejorar los tratamientos para este grupo de pacientes. En general, en los países desarrollados, la supervivencia global mostró un incremento sustantivo durante la década de los ochenta, de un inicial aproximado de 54 a 70% a un final de hasta 85%. A partir de los noventa, a pesar que la supervivencia continuó incrementando, la variación fue menor, de 82 al 90% (15).

En un estudio realizado en el hospital Infantil de Sonora, México **la Supervivencia Libre de la Enfermedad (SLE)** reportó 55% para los pacientes con buena respuesta al esteroide y 15% en los malos respondedores. Por lo tanto, se concluye que la ventana de esteroide es un factor importante que evalúa la respuesta temprana al tratamiento.

El pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA ha mejorado en forma significativa en las últimas tres décadas. Sin embargo, la mejoría en la supervivencia no ha mostrado la misma magnitud en los países en vías de desarrollo. Además, estos últimos no cuentan con estudios multicéntricos ni con estadísticas completas.

Con respecto a la SLE, los datos también resultaron diferentes entre los países desarrollados y en vías de desarrollo; hasta mediados de la década 2000-2010. En países desarrollados se ha observado un incremento en la supervivencia global a cinco años, de 60% en 1984 a 83.5% en el 2007, y en la supervivencia libre de enfermedad, de 48.5% a 83.5%. En los países en desarrollo, hasta el 2006, el promedio de supervivencia global y libre de enfermedad continuaba en, aproximadamente, 60%. La supervivencia a mediados de los ochenta era de alrededor de 40 a 65%; durante los noventa, entre 60 a 80%. Afortunadamente, en los últimos cinco años no ha disminuido a menos de 75% en la mayoría de los países (14). En general, se observan dos factores que se relacionan con el pronóstico y son consistentes para los diferentes autores: la edad en el momento de la presentación de la enfermedad y el sexo. Así, los pacientes con edades entre 1 y

9 años y de sexo femenino tienen menor probabilidad de fallecer, Otros factores relevantes para países como el nuestro, pero que se mencionan con mucho menos frecuencia, son el estado de nutrición, la raza y el nivel socioeconómico (15).

En un estudio realizado en Departamento de Hemato-oncología Pediátrica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción entre los años 2000 al 2012 se observó que los pacientes con algún grado de desnutrición, presencia de manifestaciones hemorrágicas, y categorizados como riesgo alto por mala respuesta a la prednisona tuvieron un mayor riesgo de muerte. En relación a los hallazgos de laboratorio, encontramos que aquellos pacientes con hiperleucocitosis ($\geq 100,000$ leucocitos $\times \text{mm}^3$ en sangre periférica al diagnóstico) y con plaquetopenia tienen un mayor riesgo de muerte. Así como pacientes que provienen de hogares con padres que tienen bajo nivel educativo (17).

Otro factor importante que puede contribuir a la mortalidad es el abandono al tratamiento. Por ejemplo, en la India se reporta una frecuencia alta de abandono al tratamiento. Esta condición, en un buen número de casos, podría relacionarse con los efectos tóxicos de la quimioterapia, en cierta medida, asociada con la desnutrición, que también se ha identificado como factor pronóstico en México y otros países (18, 19).

La supervivencia global con respecto a la edad es más favorable en los niños de 1 a 9 años (>80%) que en los mayores de 10 años (70-80%). Con respecto al sexo es 5% mayor en las mujeres que en los varones; con respecto al tipo celular es 10% mayor en leucemias de células B que en células T y, de acuerdo con la cifra de leucocitos, cuando la cifra resulta $< 10,000 \text{ mm}^3$ al diagnóstico es 20% mayor que cuando los valores son $> 10,000 \text{ mm}^3$. Existe escasa información para los países en desarrollo (15).

Pronóstico de los niños mexicanos con LLA de riesgo estándar

En México, se ha reportado en al menos dos estudios, uno multicéntrico realizado con datos de pacientes atendidos en nuestro hospital, y otro realizado en el Centro Médico Nacional La Raza también del IMSS, que, la mortalidad temprana y la supervivencia a largo plazo son prácticamente similares en los pacientes clasificados con riesgo habitual y aquellos clasificados como de riesgo alto (20, 21). En ninguno de estos estudios, que son los más grandes realizados en México al respecto del pronóstico de niños mexicanos con leucemia, se detalla más acerca de cuáles serían las posibles causas o factores que pudieran estar relacionados con la elevada mortalidad de los pacientes quienes en teoría debieran tener un mejor

pronóstico de la enfermedad de acuerdo a lo reportado en otras partes del mundo. Por lo que sería interesante con el presente estudio investigar cuáles son los predictores de mortalidad de niños que en teoría deberían tener un pronóstico más favorable con la finalidad de poder implementar medidas preventivas y de intervención específicas que sean oportunas.

III. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que es la leucemia es el cáncer pediátrico más común no se cuentan con datos epidemiológicos en el Instituto Mexicano del Seguro Social donde se conozcan los predictores de mortalidad específicos para los niños clasificados con riesgo habitual. El conocer dichos factores podría ayudar a re-estratificar el riesgo de recaída o muerte con la finalidad de otorgarles un mejor tratamiento a nuestros pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia es el tipo de cáncer pediátrico más común en México y en todo el mundo. México tiene una de las tasas de mortalidad más altas incluso de países de Latinoamérica según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Se ha reportado que las recaídas y las muertes ocurren en la misma proporción (50%) en niños clasificados de alto riesgo y aquellos de riesgo habitual lo cual no sucede en países desarrollados, en donde, la mayor parte (80%) de las recaídas y muertes ocurren en niños de riesgo alto. Hasta el momento, no se ha realizado un estudio para identificar cuáles son los factores asociados a un peor pronóstico de supervivencia en el subgrupo de niños con LLA de riesgo estándar.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los predictores de mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual?

VI. OBJETIVOS:

Objetivo General:

Identificar los predictores de mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual.

Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de mortalidad en niños con LLA atendidos por el servicio de hematología.
- Identificar a los pacientes clasificados con riesgo habitual.
- Determinar las causas de muerte en niños con LLA de riesgo habitual.

VII. HIPÓTESIS:

Los predictores de mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual serán el número de infecciones, número de eventos de fiebre y neutropenia (FYN), y las recaídas.

VIII. METODOLOGÍA:

- a. Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva
- b. Población de estudio: Se identificaron aquellos pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de LLA, en un periodo comprendido entre el 2010-2016 Posteriormente, se revisarán los expedientes, y se construyó la base de datos con variables, capturando datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

- c. Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores a 16 años de edad, sexo indistinto, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual que pertenecen a la UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Pacientes con diagnóstico de Leucemia entre un periodo comprendido entre enero del 2010 y enero del 2017.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con síndromes genéticos que predisponen la adquisición de leucemias (Ejemplo: Síndrome de Down)
- Pacientes cuyo diagnóstico se realizará en otro centro hospitalario.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes con leucemia linfoblástica de riesgo intermedio y alto.

d. Definición de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Escala de medición	Categoría	Tipo de variable
Edad	Término empleado para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo.	Tiempo que ha vivido un individuo expresado en años, obtenido a través del expediente clínico.	Años	Cuantitativa continua de razón	Universal
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.	1.- Hombre 0.- Mujer	Cualitativa nominal dicotómica	Universal
Cuenta inicial de Leucocitos en sangre periférica	Cuenta de leucocitos (globulos blancos) en sangre periférica, realizado por un contador Coulter.	Cuenta de leucocitos (xmm3) al momento del diagnóstico de LLA.	0. -< 25 000/mm3 1.->25 000/mm2 a < 50 000/mm3	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
Inmunofenotipo	Tipo inmunológico de leucemia que se caracteriza por la detección de antígenos en los blastos leucémicos, mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales o por sus siglas en inglés (CD) "cluster of differentiation".	Subtipo inmunológico de la LLA que se caracteriza por la detección de antígenos en los blastos leucémicos, mediante el uso de un panel de anticuerpos monoclonales; CD19, CD10, CD20, CD22.	0.Precursores de células B 1.- Células T	Cualitativa nominal dicotómica	Descriptiva
Recaída	Retorno de los síntomas y signos de la leucemia después de un período de mejoría clínica con remisión completa documentada a través de aspirado de médula ósea, LCR, biopsia testicular (en caso de recaída testicular).	Reaparición de $\geq 25\%$ de blastos leucémicos en aspirado de Médula ósea en un paciente en quien previamente se documentó la remisión de la leucemia, en caso de recaída a MO, o, la presencia de blastos en LCR	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
Infecciones	Invasión y multiplicación de los gérmenes como bacterias, virus, hongos, etc., en el cuerpo que haya presentado fiebre y requerido tratamiento.	Presencia de fiebre que ameritó tratamiento antimicrobiano.	# de Infecciones	Cuantitativa	Independiente
Eventos de Fiebre Neutropenia	Cuenta de neutrófilos por debajo de 500 células por milímetro cubico más fiebre que se define como un pico mayor de de 38.2°C o más de 38° con una duración de más de 1 hora	Presencia de Fiebre más neutropenia	#Eventos de Fiebre y neutropenia	Cuantitativa Discontinua	Independiente
Muerte del paciente	Termino de la vida de un individuo.	Término de la vida del paciente, dentro de un periodo de tiempo que abarca desde la fecha en que se estableció el diagnóstico de la	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Dependiente

		leucemia hasta el último contacto.			
Causa de la muerte	Termino de la vida de un individuo.	Condición clínica que determina la muerte del paciente	1.- Infección 2.- Hemorragia 3.- Progresión de la leucemia 4.- Trombosis 5.- Iatrogénica 6.- Otra (especificar)	Cualitativa nominal politómica	Descriptiva

Descripción General del Estudio

Una vez que se aprobó el presente protocolo por el Comité Local de Investigación y de Ética de nuestro hospital, se procedió a revisar la lista de casos con leucemia linfoblástica aguda atendidos por el Servicio de Hematología Pediátrica. Se revisaron los expedientes de los pacientes, y se seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios de selección. Los datos sobre las variables de estudio se registraron en una hoja de recolección de datos elaborada específicamente para el presente estudio, y se capturaron en una base de datos en el programa de Excel. Se realizó la limpieza de la base de datos, y se procedió a realizar el análisis estadístico.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23. Se utilizó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas; y medianas o medias con rangos intercuartílicos (RIQ) o desviaciones estándar (DE) para las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución no paramétrica o paramétrica, respectivamente. Se calcularán riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05. Finalmente, para calcular la supervivencia global y libre de enfermedad (recaída) se utilizó Kaplan Meier.

Tamaño de la muestra

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos

Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados con LLA durante el periodo de estudio que cumplieron con los criterios de selección.

Consideraciones éticas.

No se realizó experimentación en humanos. Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes, no fue necesario obtener el consentimiento informado. Se reportaron con exactitud los datos y resultados encontrados. Se guardó en todo momento la confidencialidad de los sujetos asignando un número de folio y se capturo en la base de datos. No se contactó a ninguno de los participantes.

IX. Resultados

Durante el periodo de estudio se recolectaron datos de 212 pacientes con LLA de inmunofenotipo Pre-B. De los cuales, el 32%(n=68) de los pacientes correspondieron a pacientes clasificados con riesgo habitual y de esa muestra solo el 82.3%(n=56) de los pacientes contaban con datos completos y cumplieron con los criterios de selección para el presente estudio (Figura 1).

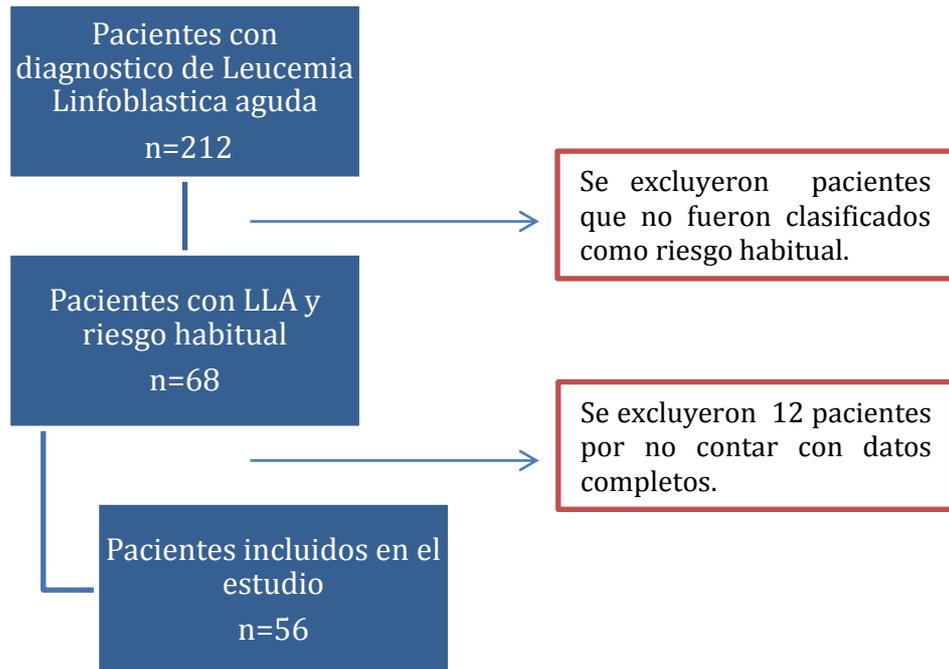


Figura 1. Flujograma de selección de la población estudiada.

Las características de los pacientes al momento del diagnóstico se presentan en la Tabla 1. La proporción de hombres y mujeres fue igual (50%), el promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 48 meses ($DE \pm 18.5$) con un predominio en el grupo de edad entre los 1 a 3 años con un 50%(n=28), en segundo lugar el grupo de 4 a 6 años con un 45%(n=25) y por último el grupo comprendido entre 7 a 9 años con un 3%(n=5) (Figura 2). El promedio de la cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico fue de $6656 \times \text{mm}^3$ ($DE \pm 5335$).

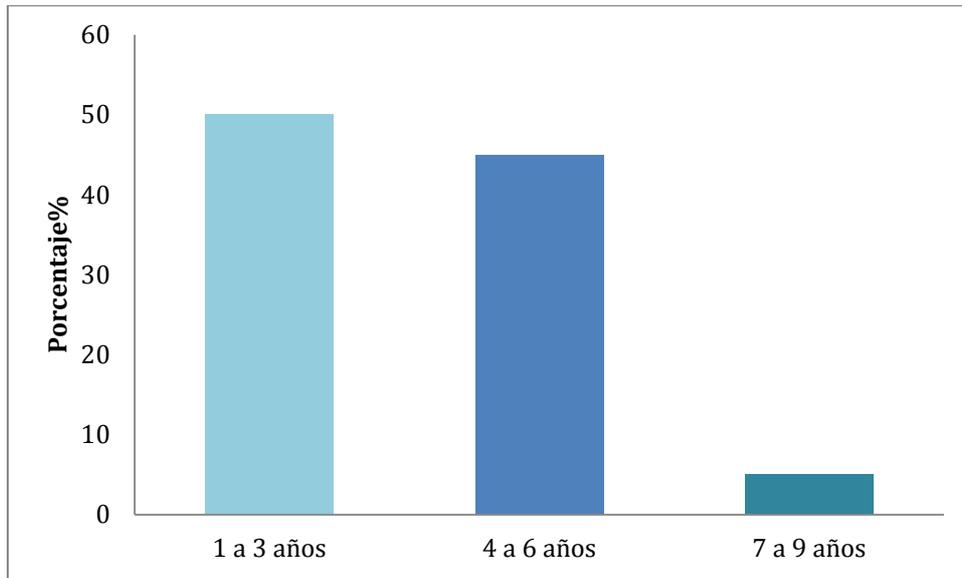


Figura 2. Clasificación por edad de pacientes con LLA de riesgo habitual.

La supervivencia global (SG) a 5 años fue del 86%, mientras que, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 42% (Figuras 3 y 4). El tiempo promedio de seguimiento de la cohorte fue de 7 años (IC 95%: 6 – 8 años). La principal causa de mortalidad fue choque séptico en un 87% (n=7) de los casos.

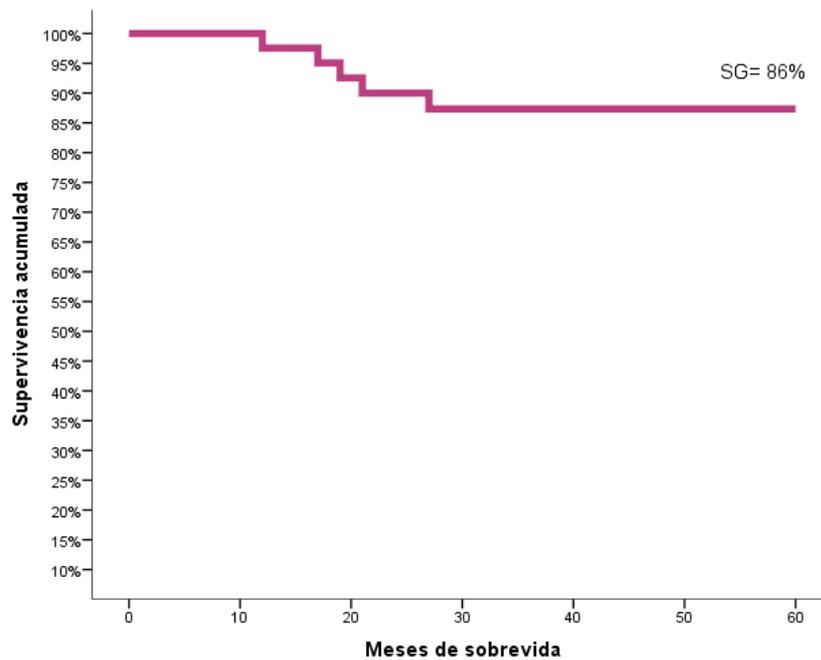


Figura 3. Análisis de Kaplan Meier para Supervivencia Global a 5 años

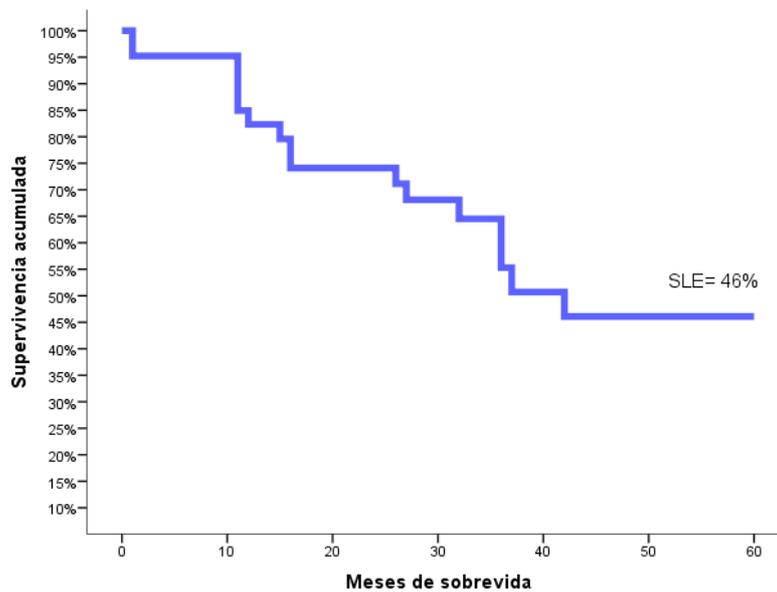


Figura 4. Análisis de Kaplan Meier para Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 años.

De los pacientes analizados en el presente estudio el 37.5%(n=21) presentaron recaída. El 52% (n=11) presentaron recaída a medula ósea, el 23%(n=5) a SNC y 14% (n=3) a testículo y el resto ocurrieron combinadas a diferentes sitios (Figura 2). De los pacientes que presentaron recaída, el 33% (n=7) murieron. Tres de los pacientes que recayeron y murieron no lograron una segunda remisión, y entraron a quimioterapia paliativa, uno de ellos murió a consecuencia de actividad leucémica, y los dos restantes debido a choque séptico. El resto de los pacientes con recaída que murieron (n=4), lograron la segunda remisión tras el tratamiento de re-inducción, sin embargo, murieron a consecuencia de choque séptico.

De acuerdo con el tiempo en que ocurrieron las recaídas, en el 90% de los pacientes que recayeron y murieron, las recaídas se presentaron en los primeros 10 meses después de lograr la remisión completa. Por el contrario, de los pacientes que recayeron pero que continúan vivos, el 90% de las recaídas ocurrieron, después de 12 meses de haber logrado la remisión completa.

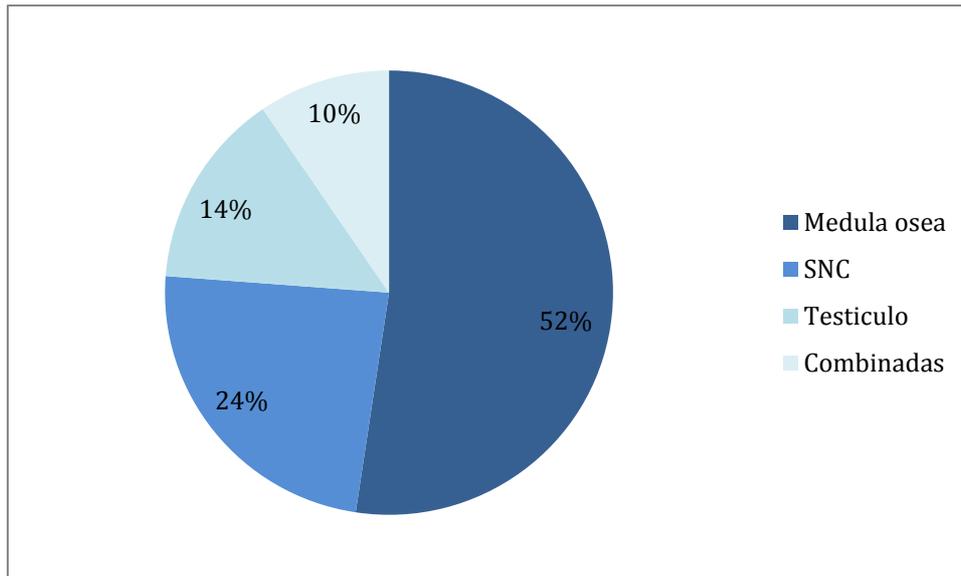


Figura 5. Principales sitios de recaída en pacientes con LLA de riesgo habitual.

El promedio de infecciones fue de dos por paciente; mientras que, el promedio de eventos de fiebre y neutropenia fue de uno por paciente, durante el tiempo de seguimiento. Por tal razón, para calcular la asociación entre estos dos factores y el riesgo de mortalidad se tomaron a más de 2 eventos de infección y más de 1 evento de fiebre y neutropenia como las categorías de riesgo a evaluar (**Tabla 1**). Los principales factores asociados a la muerte de los pacientes con LLA de riesgo habitual fueron el haber presentado recaída y el haber presentado más de 2 infecciones durante el curso de su tratamiento.

Tabla 1. Análisis para identificar predictores de mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual atendidos en el Servicio de Hematología del HP CMN Siglo XXI

Variables	Defunción		RR (IC 95%)	p*
	Si (n=8) n(%)	No (n=48) n(%)		
Sexo				
Masculino	3(37.5)	25(52.1)	0.55 (0.11-2.57)	0.44
Recaída	7(87.5)	14(29.2)	17.0 (1.91-151.25)	<0.01
> 2 infecciones	8 (100)	25 (52.1)	1.32 (1.08-1.60)	0.01
> 1 evento de fiebre y neutropenia	6 (75.0)	20 (41.7)	4.2 (0.76-22.99)	0.08

RR= riesgo relativo

* ji cuadrada o prueba exacta de Fisher

En la Tabla 2 se describen las principales características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual que fallecieron, se observa que el 60% de los pacientes que fallecieron pertenecieron al sexo femenino, la edad en promedio de estos pacientes fue de 41 meses y en el 50% de los pacientes(n=4) se reportó interrupción del tratamiento en promedio de 50 días. El principal tipo de infección fue Neumonía, que se presentó en los pacientes que fallecieron en el 62.5%(n=5).

Tabla 2. Característica de los pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda de riesgo habitual que fallecieron.

Paciente	Sexo	Edad (meses)	Días interrupción	Fase de Interrupción	Tipo de Infecciones	Aislamiento	Causa de muerte
1	Mujer	54	Ninguno	-----	FYN/Neumonía	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Choque séptico, Septicemia sin foco identificado
2	Mujer	36	180	Consolidación	Neumonías(2)	<i>Candida albicans</i>	Choque mixto, sepsis grave, celulitis facial derecho, mielosupresión severa
3	Hombre	17	4	Consolidación	Otitis Media(3)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Choque séptico
4	Mujer	43	7	Mantenimiento	Neumonía/FYN	<i>Escherichia coli</i>	Choque séptico, colon neutrópenico
5	Mujer	41	Ninguno	-----	FYN/Celulitis en extremidad	<i>Escherichia coli</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Choque séptico y Neumonía
6	Hombre	33	Ninguno	-----	Neumonía/FYN	Sin aislamiento	Choque séptico
7	Mujer	47	Ninguno	-----	FYN/Neumonía	Sin aislamiento	Choque séptico, Bacteriemia, SIRA grave
8	Hombre	57	9	Inducción	Absceso anal/Bacteriemia	<i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>Escherichia coli</i>	Hemorragia intracraneal, pancitopenia Quimioterapia Paliativa

En el 75% de los casos se aisló al menos un microorganismo, el principal sitio de aislamiento fue a través de hemocultivos. Los principales microorganismos aislados fueron *Candida albicans* y *Escherichia coli* en un 37.5%(n=3) (Tabla 3).

Tabla 3. Principales Microorganismos aislados.

Microorganismo	Sitio de aislamiento	n	%
<i>Candida albicans</i>	Hemocultivos	1	12.5
<i>Escherichia coli</i>	Hemocultivos/Cultivo de abscesos	3	37.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cultivo de secreción	3	37.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemocultivos	1	12.5
Total		8	100

X. Discusión

La leucemia es el cáncer más común en niños y adolescentes, y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en menores de 15 años y la cuarta parte de los que ocurren antes de los 20 años. Asimismo, en México, la leucemia es la segunda causa de muerte en niños solo superada por los accidentes. (21, 22, 23)

En estudios previos realizados en la Ciudad de México tanto en un estudio multicéntrico como en uno de un solo hospital (Centro Médico La Raza) se había reportado que, entre los pacientes que mueren dentro de los primeros 5 años de tratamiento, el 46% corresponden al grupo de pacientes de riesgo estándar, los cuales en otras poblaciones logran tasas de supervivencia a 5 años mayores al 90% (19, 20). Hasta el momento, no se había realizado un estudio en donde se reportara la frecuencia de mortalidad, causas y predictores de muerte en pacientes pediátricos mexicanos clasificados con riesgo habitual (23). El presente estudio tuvo los objetivos antes mencionados y encontramos que la SG a 5 años fue similar (86%) en este grupo de pacientes en comparación con lo reportado en otras poblaciones, en donde, se han reportado tasas de supervivencia entre el 87-90% (24, 25). Dentro de las principales causas de mortalidad que encontramos en nuestro estudio, se encontraron las de tipo infeccioso, lo cual ha sido reportado también en estudios realizados en países desarrollados. Incluso, las infecciones se asociaron significativamente con un mayor riesgo de mortalidad a un punto de corte de más de 2 infecciones durante el curso del tratamiento lo cual también ha sido previamente reportado (26). Y se ha recomendado que, se debe considerar una estrecha vigilancia para la pronta administración de antibióticos y la modificación de la quimioterapia en estos pacientes (26).

Por otro lado, en el presente estudio la SLE a 5 años fue significativamente más baja (42%) en comparación con lo reportado en otras poblaciones que va del 88-94%. En estudios realizados en otras poblaciones se ha referido que la frecuencia de recaída en este grupo de pacientes es apenas del 8.6%, mientras que, en nuestro estudio observamos una frecuencia de recaídas más elevada (33%) (24, 27) y éstas representaron el predictor de muerte más importante en el presente trabajo. Con referencia a esto, es bien conocido que, una vez que tiene lugar una recaída, existen diferentes factores que determinan la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, como el sitio y el tiempo en que ocurre la recaída. Uno de los hallazgos importantes de nuestro estudio y que es consistente con lo reportado en otras investigaciones, fue el hecho de haber encontrado que una elevada proporción de los pacientes que recayeron y murieron, su recaída ocurrió muy

tempranamente durante el tratamiento (primeros 10 meses). Asimismo, el principal sitio de recaída fue a médula ósea aislada, lo cual también se ha referido que la tasa de supervivencia en estos pacientes es muy baja, del 33% a 5 años (28).

La frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con leucemia linfoblástica aguda es variable pero las bacterias gramnegativas continúan ocupando el primer de los aislamientos, seguidos de bacterias grampositivas. *Escherichia coli* sigue siendo el microorganismo aislado más frecuente, mientras que la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* es baja, Mebis y sus colaboradores, en una serie de 3,624 bacterias aisladas, reportaron una frecuencia de 3.8%; en nuestro estudio los pacientes con leucemia linfoblástica de riesgo habitual que fallecieron, presentaron la misma frecuencia tanto para *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* 37.5%(n=3). Esto último coincide con lo reportado en donde las mortalidades más altas se mantienen asociadas a las infecciones por enterobacterias (*E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*) y *Pseudomonas aeruginosa* (26).

Se han identificado algunos factores de pronóstico que podrían predecir recaída y, de acuerdo con esto, se han introducido protocolos de tratamiento según el grupo de riesgo. La disminución lenta de las células de leucemia después del curso inicial de tratamiento, medido por morfología de sangre periférica o médula ósea una a tres semanas después del diagnóstico, predice alto riesgo de recaída, pero es inexacta porque los blastos de la leucemia linfoblástica aguda son muy parecidos a los precursores linfoides de la médula ósea (hematogonias) y, en algunos casos, a linfocitos maduros, aquí reside una de las principales utilidades (29). Por lo que, la introducción de la detección de enfermedad mínima residual ha permitido reestratificar el tratamiento de los pacientes de riesgo habitual a un riesgo intermedio en caso de encontrarse con enfermedad mínima residual positiva (>0.01%) tras el tratamiento de inducción a la remisión y ello ha permitido que se logren elevadas tasas de supervivencia libre de enfermedad (30,31). Por lo cual, su realización podría beneficiar a nuestros pacientes. No obstante, consideramos que este no es el único factor responsable de la alta frecuencia de recaída en nuestra población ya que recientemente se ha publicado que los pacientes mexicanos que presentan recaída, en particular recaídas tempranas tienen un perfil genético diferente de aquellos que recaen tardíamente y se están buscando además de predictores clínicos, biomarcadores que potencialmente podrían ser blancos terapéuticos y disminuir la frecuencia de recaídas y muertes en los pacientes con leucemia(28,32).

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Una de las limitaciones tiene que ver con la naturaleza retrospectiva de la investigación, lo cual podría generar sesgos de información. Asimismo, el haber sido basado en la revisión de expedientes clínicos no fue posible evaluar el impacto de otras variables asociadas a la mortalidad previamente descritas en otros estudios como el nivel socioeconómico.

Una de las fortalezas del presente estudio fue que el seguimiento de los pacientes permitió reportar la supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, de al menos a 5 años.

XI. Conclusión.

En este estudio el principal factor asociado a mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual fue la recaída y el número de infecciones por lo que es necesario identificar aquellos pacientes que tienen riesgo de presentar recaída y vigilar más estrechamente a los pacientes que desarrollan procesos infecciosos a fin de evitar la suspensión de la quimioterapia o la complicación de estos procesos infecciosos a una fase irreversible de tratar.

Actualmente no existen estudios donde se reporte la mortalidad y factores asociados a mortalidad en pacientes que fueron clasificados como riesgo habitual, por lo que se debería realizar estudios en otras poblaciones o a nivel nacional para hacer comparaciones e identificar factores específicos que podrían ser diferentes en cada población.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios, por su amor y bondad, me ha dado tantos logros que son resultado de su ayuda, gracias por permitirme crecer como ser humano.

Gracias a la ayuda y colaboración de mis tutores, los doctores Juan Carlos Núñez Enríquez, Dr. Alejandro Benito Bautista Martínez, quienes me ayudaron a que este proyecto se hiciera realidad y mis Profesores de Pediatría el Dr. Leoncio Peregrino Bejarano y el Dr. Miguel Angel Villasis Keever quienes fueron parte importante de mi formación y me apoyaron incondicionalmente, y sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este estudio.

Quiero agradecer a mi madre, a mi abuela, mi hermana y mi novio por el apoyo constante para seguir adelante.

Gracias

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2005 Nov;80(11):1517-27.
2. Faderl S. *Novel aspects in acute lymphoblastic leukemia*. 1a.edición. Rijeka, Croacia: Intech open; 2011.
3. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA): Comportamiento Epidemiológico del cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014, Secretaría de Salud, Disponible en: http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/20160601_Boletin2014_SEDP_12sep16_4pdf
4. Mejía Aranguré JM, Ortega Álvarez MC, Fajardo Gutiérrez A. Epidemiología de las Leucemias agudas en niños. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (5): 401-9
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577. Published 2017 Jun 30. doi:10.1038/bcj.2017.53
6. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia--acute lymphoblastic leukemia. *MedGenMed.* 2005 Mar 7;7(1):23.
7. Núñez Enríque JC, Flores Lujano J, Bekker Méndez VC, Duarte Rodríguez DA. Etiology and Prevention of Acute Leukemias. Mejía Aranguré JC. *Etiology of Acute Leukemias in Children*. Vol 1, 1ed, Ciudad de México, Springer; 2016; 49-74.
8. Tovar CFL. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. Elsevier. 2015; 80(1): 85-91
9. Onostre Guerra RD, Sardinias Castellón S, Riveros Morón A. Diagnóstico temprano de leucemia aguda en niños y Adolescentes. *Rev Soc Bol Ped* 2015; 54 (2): 110 - 5
10. Castañeda Huerta J. Artículo de Revisión: Leucemia Linfoblástica aguda. *Revista Médica*, 2009; 1(4):1-8
11. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez-Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. [Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017 May-Jun;55(3):286-291.
12. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Feb;62(1):61-73.
13. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2017 May;60(5):129-37.

14. Bhojwani D, Howard SC, Pui CH. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9 Suppl 3:222-30.
15. Rendón-García H, Tamayo PG, Covarrubias-Espinoza G. Ventana de esteroide en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda evaluada por factores pronósticos. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2017; 34(2):82-9.
16. Rendón-Macías ME, Reyes-Zepeda NC, Villasís-Keeve MA, Serrano-Meneses J, Escamilla-Núñez A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69 (3): 153-63.
17. Villasís Keever MA, Arias Gómez J, Escamilla Núñez A, Bonilla Rojas J. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):175-89
18. Jimenez De Samudio A, Samudio M, Caniza MA. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y Adolescentes. *Pediatr. (Asunción)*, Vol. 43(1); abril 2016; 26
19. Hurtado-Monroy R, Solano-Estrada B, Vargas-Viveros P. Leucemia para el médico general. *Rev Fac Med UNAM*. 2012;55(2):11-25.
20. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016 Oct;46(10):317-52.
21. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma*. 2017 Apr;58(4):898-908.
22. 1: Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT, et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:576950. doi: 10.1155/2015/576950.
23. Secretaria de Salud. PROGRAMA DE ACCIÓN ESPECÍFICO 2007-2012. Prevención de la mortalidad infantil. Primera edición 2008. Disponible en: <http://www.censia.salud.gob.mx/descargas/infancia/pronaremi.pdf>
24. El niño de población abierta con cáncer en México, Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Olaya-Vargas A, Shalkow-Klincovstein J, Pérez-García M et al; *An Med (Mex)* 2015; 60 (2): 91-7
25. Quero-Hernández A, Montes-Jiménez AD, ÁlvarezSolís RM, Reyes-Gómez U, Ballesteros-del Olmo JC, Quero-Estrada A. Supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña. *Rev Mex Pediatr* 2017; 84(6):230-6.

26. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, Varetchouk O, Hahn T, Buaboonnam J, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017; 28(2):386-92.
27. Cui L, Li ZG, Chai YH, Yu J, Gao J, Zhu XF, Jin RM, Shi XD, Zhang LP, Gao YJ, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China. *Am J Hematol.* 2018 Jul;93(7):913-20.
28. Vrooman LM, Blonquist TM, Harris MH, Stevenson KE, Place AE, Hunt SK, et al. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. *Blood Adv.* 2018 Jun 26;2(12):1449-58.
29. Núñez-Enríquez JC, Bárcenas-López DA, Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Hernández E, Bekker-Méndez VC, Flores-Lujano J, et al. Gene Expression Profiling of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Very Early Relapse. *Arch Med Res.* 2016 Nov;47(8):644-55.
30. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood.* 1995 Mar 15;85(6):1416-34
31. Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Bowman WP, Sandlund JT, Ribeiro RC, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):465-74.
32. Cruz-Miranda GM, Hidalgo-Miranda A, Bárcenas-López DA, Núñez-Enríquez JC, Ramírez-Bello J, Mejía-Aranguré JM, Jiménez-Morales S. Long Non-Coding RNA and Acute Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 9;20(3). pii: E735. doi:10.3390/ijms20030735.

IX. ANEXOS

ANEXO 1 PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA PARA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (QUIMIOTERAPIA PROTOCOLO LLA Hp/7/08)

INDUCCIÓN REMISION RIESGO HABITUAL

Respuesta a Prednisona: Después de siete días de mono terapia con Prednisona, la presencia de 1×10^9 a la 9×10^9 blastos/L o más el día 8, se define como pobre respuesta.

La presencia de menos de 1×10^9 a la 9×10^9 blastos x L, se define como buena respuesta a la prednisona.

Inducción a la remisión (Fase A).

Prednisona 60 mg/m²/Sc del día 1 al 28.

Vincristina 1.5 mg/m²/Sc semanal 4 dosis.

Daunorrubicina 30 mg/m²/Sc los días 8 y 15 del ciclo.

L-asparginasa5,000 UI/m²/Sc dosis, los días: 12,15,18, 21,24,27,30,33

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad los días 1,12 y 33 del ciclo.

Aspirado de médula ósea al 33 del ciclo.

Consolidación (Fase B).

6-Mercaptopurina60 mg/m²/Sc días 1 al 28

Ciclofosfamida1000 mg/m²/dosis (infusión i.v. en una hora) días 1 y 28.

ARA-C75 mg/m²/SC/Dosis. 16 dosis. Dias 3-7,45-48.52-55, 59-62

Metotrexate intratecal los dias 45 y 59 del ciclo.

Consolidación (Fase C).(EXTRA COMPARTAMENTAL)

Metotrexate 1,500 mg/m²/SC los días 8, 22, 36 y 50 del ciclo.

6-Mercaptopurina25 mgs/m²/Sc días 1-56 del ciclo.

Metotrexate intratecal de acuerdo a edad, los dias 8, 22, 36 y 50 del ciclo.

Re inducción (Fase D).

Prednisona 60 mg/m²/SC los días 1 al 28.

Vincristina 1.5 mg/m²/SC semanal 4 dosis.

Daunorrubicina30 mg/m²/SC una dosis.

L-asparginasa5,000 UI/m²/SC semanal por 4 dosis

Mantenimiento.

6-Mercaptopurina..... 60 mgs/m²/SC cada 24 horas

Metotrexate semanal a dosis de 20 mg/m²/Sc.

**ANEXO 2. Criterios Utilizados en Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”
Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

Riesgo	Criterios
Habitual	a). Buena respuesta a prednisona definida por una cuenta de menos de 1000/mm ³ blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona. b). Edad de 1 a 6 años, c). Cuenta de leucocitos < a 20,000/mm ³ , d). Estirpe no “T” o B, e). Ningún criterio de alto riesgo.
Intermedio	a). Edad ≥ 6 a < 10 años, b). Cuenta de leucocitos de ≥ 20,000/mm ³ a < 50000/mm ³ , c). Buena respuesta a prednisona definida por una cuenta de menos de 1000/mm ³ blastos leucémicos en sangre periférica después de 7 días de prednisona, d). Estirpe “T”, e). Ningún criterio de alto riesgo.
Alto	a). Edad > de 10 años al momento del diagnóstico inicial, b). Mala respuesta a prednisona definida por una cuenta de más de 1000/mm ³ blastos leucémicos en sangre periférica

ANEXO 3 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE RIESGO HABITUAL CON BUENA RESPUESTA A LA VENTANA ESTEROIDEA.					Folio		REC		BIOMARC		
					CASD				CACD		
Fecha de revisión del Expediente			Día	Mes	Año	Nombre del encuestador					
FICHA DE IDENTIFICACIÓN GENERAL											
Nombre del niño(a)				Apellido Paterno		Apellido Materno		Nombre(s)			
Afilación o número de expediente								Sexo: 1) Masculino 2) Femenino			
Hospital del IMSS donde es atendido:								HPSXXI			
Fecha de nacimiento del niño					Día	Mes	Año				
Lugar de nacimiento:			Estado								
Lugar de residencia:			Estado								

AL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA										
Estado nutricional al diagnóstico										

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
<i>El siguiente cuadro no debe ser llenado por los encuestadores</i>						
Indicador	Percentil	Diagnóstico		Percentil	Diagnóstico	
IMC						
Peso/talla						
Talla/ Edad						
Albumina (Mg/dl)						

Exámenes de Laboratorio al diagnóstico											
Fuente de datos de laboratorio:			1) Envío		2) Urgencias (admisión continua)		3) Ingreso a Hemato/Oncopediatría				

Leucocitos (LEU/WBC)		(Céls xmm ³)		Blastos (BLA) en sangre periférica (FSP):			%			
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)		(Céls xmm ³)					Día	Mes	Año	
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)		%		Albumina (ALB)			(g/dl)			
Linfocitos (LIN/LYNPH)		(Céls xmm ³)		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 ³)		Ácido úrico(AU)			(mg/dl)			
Fecha de examen		Día	Mes	Año		Creatinina (CRE)			(mg/dl)	
Tiempo de Protrombina (TP)		(segundos)		BUN (Nitrógeno Ureico)			(mg/dl)			

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa)	(segundos)		
INR			
Fecha de examen	Día	Mes	Año

DHL	(U/l)		
Fecha del examen	Día	Mes	Año

Signos al diagnóstico				
	1)si 2)no	Tamaño por DBC cm	Fuente	Fecha
Hepatomegalia				
Esplenomegalia				
Masa Mediastinal				
Adenomegalias		cm	Regiones:	

Aspirado de Médula Ósea (AMO) al diagnóstico de LLA			
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		
Clasificación de Riesgo asignado por el Médico que realizó el diagnóstico	a) Habitual o Estándar b) Alto c) Muy Alto		
Especifique el criterio que se describe en las notas y que utilizó el médico para señalar que el paciente es de Alto riesgo o Muy alto riesgo			

Clasificación de Riesgo por los Investigadores (No llenar por la encuestadora)	
a) Riesgo Habitual	b) Riesgo Alto c) Riesgo Muy Alto

Infiltración a órganos al diagnóstico de LLA	
¿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...	
a) En caso de que haya ocurrido Infiltración al SNC: 1) LCR con blastos 2) Parálisis Facial 3) Tomografía ó RMN 4) Otro. Nota: 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) En caso de que haya ocurrido Infiltración al Testículo/Ovario; Ojo; Mediastino y Otro 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

Inmunofenotipo	
¿El paciente cuenta con marcadores de Inmunofenotipo al diagnóstico?	Si No
(En caso de SI, llenar HOJA DE INMUNOFENOTIPO)	

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

INICIO DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA

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

Biometría Hemática (BH) del día 8 posterior a la ventana Esteroidea							
Fuente de datos:		1) Hoja de laboratorio		2) Nota de Hemato/Oncopediatría			
Leucocitos (LEU/WBC)	(Céls xmm ³)		Blastos (BLA) en FSP:		%		
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)	(Céls xmm ³)				Día	Mes	Año
Neutrófilos (NEU/Granulocitos)	%		Linfocitos (LIN/LYNPH)		(Céls xmm ³)		
Plaquetas (PLTS/TROMB)	(Céls xmm ³)		Linfocitos (LIN/LYNPH)		%		
Fecha de examen	Día	Mes	Año				

ULTIMO CONTACTO O VISITA A HEMATOLOGIA/ONCOLOGIA					
¿Cuál es la fecha de la última nota DE HEMATOLOGIA O HEMATOLOGIA en el expediente?:			Día	Mes	Año

Seguimiento del Paciente																		
Número de Bloque/Ciclo/Mes	1			2			3			4			5			6		
	Día	Mes	Año															
Fecha																		
Peso	Kg																	
Talla	cm																	
Albúmina	mg/dl																	
Fecha	Día	Mes	Año															
Marcar con una X	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
¿Presentó Infecciones?																		
# infecciones																		
Sitio																		
¿Presentó hemorragias?																		
# hemorragias																		
Sitio																		
¿Interrumpió el Tratamiento?																		
# interrupciones																		
Causa																		
¿Presentó Recaída?																		
# recaída																		
Sitio																		
¿Falleció?																		
Causa																		