



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

**“RESPUESTA TEMPRANA DE PACIENTES ADOLESCENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”.**

TESIS
QUE PRESENTA
DRA. XÓCHITL HERRERA CONTRERAS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA MÉDICA

TUTOR PRINCIPAL:
DRA. GABRIELA FERNÁNDEZ CASTILLO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2019

Facultad de Medicina





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.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES.

**INVESTIGADOR ASOCIADO
DRA. XÓCHITL HERRERA CONTRERAS**

Residente de Pediatría Médica de UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”
Matrícula 97160498

Email: xo.herrera.c@gmail.com

Tel: 4451016830

**INVESTIGADOR PRINCIPAL
DRA. GABRIELA FERNÁNDEZ CASTILLO**

Médico Hematólogo Pediatra de UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”
Matrícula 99374232

Email: gaby2573@hotmail.com

Tel 57245900. Fax 23511

HOJA DE FIRMAS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”**

DRA. MARIA TERASA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA
RAZA

DRA. DRA. SILVIA MOYSEN RAMIREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MÉDICA
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA
RAZA

DRA. GABRIELA FERNÁNDEZ CASTILLO

TUTOR DE TESIS

MÉDICO HEMATÓLOGO PEDIATRA DE UMAE “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CMN LA RAZA

DRA. XÓCHITL HERRERA CONTRERAS

TESISTA

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA MÉDICA DE UMAE HOSPITAL “DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” CMN LA RAZA

RESUMEN

“RESPUESTA TEMPRANA DE PACIENTES ADOLESCENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”.

La Leucemia Linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en adolescentes y niños, constituye el 25% de todos los cánceres y el 75% de todas las leucemias.

Los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda se estadifican según el riesgo, de acuerdo a las características clínicas, incluido el recuento de glóbulos blancos, la edad, el sexo, la presencia de enfermedad en Sistema Nervioso central y los datos citogenéticos que establecen fenotipo, éstas características de la enfermedad son diferentes entre los pacientes pediátricos y los adolescentes, con un impacto pronóstico sobre las diferentes edades.

La respuesta temprana al tratamiento, medida por la velocidad de desaparición de blastos en sangre periférica y en médula ósea es un factor de pronóstico muy importante que se ve afectado por las características clínicas al diagnóstico.

Por lo que se realiza una observación descriptiva de estas características clínicas y la respuesta temprana al tratamiento en pacientes adolescentes en nuestra población.

OBJETIVO: Describir las características clínicas y la respuesta temprana en adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizará un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional.

El estudio se realizará en Hospital General Gaudencio González Garza en la Ciudad de México, en pacientes adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda que son atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018.

Se recabará información de los pacientes adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda, atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018.

No se requerirá de carta de consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo con búsqueda de información en los expedientes, la información se manejará de forma confidencial.

Para conocer las características al diagnóstico, respuesta temprana y sobrevida de los pacientes con Leucemia Linfoblástica en pacientes adolescentes, durante el período de estudio, se realizará estadística descriptiva, para su interpretación se

utilizarán medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y se realizará desviación estándar.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda en adolescentes, respuesta temprana.

ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
1. Portada	1
2. Identificación de Investigadores	2
3. Hoja de Firmas	3
4. Resumen	4
5. Índice	6
6. Introducción	7
7. Justificación	10
8. Planteamiento del problema	11
9. Objetivo general y específicos	12
10. Hipótesis	13
11. Material y métodos	14
12. Población o universo	14
13. Ubicación temporal y espacial de la población	14
14. Muestra	14
15. Criterios de inclusión, exclusión	15
16. Criterios de eliminación	15
17. Variables	16
18. Operalización de las variables	17
19. Diseño estadístico	20
20. Método de recolección	21
21. Maniobras para evitar y controlar sesgos	22
22. Consentimiento informado	23
23. Consideraciones éticas	24
24. Recursos humanos, materiales, físicos y financiamiento del estudio	25
25. Resultados	26
26. Conclusiones	27
27. Bibliografía	28
28. Anexos	30

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica, suponen un tercio de todos los cánceres de la edad pediátrica, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer infantil más frecuente y comprende el 75-80% de todas las Leucemias. La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.¹

La etiología es multifactorial, el factor genético tiene un papel cada vez más importante, puede aparecer con mayor incidencia en relación a síndromes genéticos como Trisomía 21, síndrome de Wiskott-Aldrich, Klinefelter, Neurofibromatosis, Schwachman, Fanconi.²

Dentro de los factores ambientales relacionados se encuentra la exposición a radiación ionizante, reacciones nucleares, factores ocupacionales como pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes, quimioterapia y radioterapia previas, uso de tabaco y alcohol en padres, aunque no ha sido probado que incrementen el riesgo de enfermedad.³

De acuerdo a las estadísticas de mortalidad del Instituto Mexicano de Estadística y Geografía en México durante el periodo de 2011 a 2016, 50% de las muertes por tumores malignos en la población de 0 a 17 años se debe a células hematopoyéticas.⁴ Por grupo de edad y sexo la tasa de morbilidad hospitalaria en población menor de 20 años se localiza en neoplasias de órganos hematopoyéticos, los niños de 5-9 años presentan la tasa más alta 65 de cada 100,000 niños y 58 de cada 100,000 niñas, seguidos de los niños entre 0 y 4 años, con 51 niños y 42 niñas por cada 100,000. En la población entre 10 a 14 años se registró una tasa de 44 hombres y 34 mujeres por cada 1000,000, seguidos por la población de 15 a 19 años con 28 hombres y 22 mujeres por cada 100,000 habitantes según las estadísticas de morbilidad hospitalaria 2010.⁵

A pesar del conocimiento incompleto del origen de la LLA, los avances en diagnóstico y tratamiento han elevado la supervivencia a cinco años para la LLA sustancialmente desde la década de 1960, el estudio EURO CARE-5 reporta una supervivencia a 5 años del 86% para niños con LLA diagnosticados entre 2000 y 2007. Los pacientes están estratificados según el riesgo de acuerdo a las características clínicas, incluido el recuento de glóbulos blancos, la edad, el sexo y, más recientemente, los datos citogenéticos y las diferencias de supervivencia entre los grupos de riesgo generalmente se basan en los resultados de los ensayos clínicos. La información citogenética es importante no solo para predecir supervivencia, sino también para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída y aquellos con menos probabilidades de responder al tratamiento después de recaída.⁶

La LLA es una enfermedad heterogénea que afecta toda la vida de los seres humanos, desde recién nacidos hasta adultos mayores. Las tasas de supervivencia se han aproximado al 90% para la mayoría de los niños con LLA; sin embargo, los adolescentes

y los adultos jóvenes históricamente han mostrado un pronóstico mucho más precario, con una supervivencia sin complicaciones de solo el 30-45%. Las razones de estas diferencias son multifactoriales y no se comprenden completamente. Existen cuatro posibles razones por las que los resultados han sido diferentes, que incluyen heterogeneidad en la biología de la enfermedad, enfoque terapéutico y experiencia de los equipos de atención médica, tasas más altas de recaída de la enfermedad y factores psicosociales. Baja tasa de utilización de atención primaria y disminución del cumplimiento con tratamientos de cursos largos y complejos. En las últimas dos décadas, se han logrado importantes avances en el campo de biología de la LLA en adolescentes.⁷

Las características de la enfermedad, como la citogenética, genética molecular, inmunofenotipo son sustancialmente diferentes entre la LLA infantil y adulta, lo que conduce a un peor resultado en adolescentes y adultos jóvenes con LLA. La LLA de Células T y los precursores de células T son dos inmunofenotipos de la LLA asociados con resultados deficientes, que con frecuencia se presentan en adolescentes con LLA. Las anomalías citogenéticas en adultos jóvenes incluyen una menor incidencia de hallazgos citogenéticos favorables, como hiperdiploidía y $t(12; 21)$, y una mayor incidencia de hallazgos citogenéticos de bajo riesgo como hipodiploidía, $t(9; 22)$, cariotipo complejo y translocación de IgH.⁷

Para adolescentes afroamericanos e hispanos en los EE. UU. La supervivencia ha sido de 15-20 puntos porcentuales absolutos peores que en blancos no hispanos y asiáticos, y los afroamericanos han tenido el menor progreso. Las tasas de supervivencia en adolescentes y adultos jóvenes han mejorado en una magnitud similar a la de pacientes más jóvenes, pero la supervivencia relativa a 10 años fue solo del 50% durante 2000-2013 en comparación con 85% para pacientes más jóvenes.⁸

Muchos estudios han señalado las notables diferencias en términos de biología de la enfermedad entre los niños, los adolescentes y los adultos mayores. Las disparidades en las características citogenéticas e inmunofenotípicas y convencionales ahora conocidas durante décadas incluyen: 1) un aumento en la prevalencia del fenotipo de células T en pacientes de 10 a 40 años, 2) la desaparición casi completa durante la segunda década de vida de los dos principales subgrupos favorables de LLA presentes en casi el 60% de los niños (hiperdiploidia > 50 cromosomas y $t(12;21)$), 3) la prevalencia continuamente creciente de alto riesgo $t(9; 22)$. La frecuencia de LLA de células T inmaduras está aumentando con la edad, del 8% en casos pediátricos al 38%. Dentro de este subgrupo de LLA de células T inmaduras, las translocaciones del tipo CALM-AF10 se ven principalmente en la población adolescente y se asocian con una resistencia temprana a tratamiento y un mal pronóstico. La LLA de progenitores tempranos de células T (ETP) es un subgrupo con un inmunofenotipo distintivo (falta de Expresión de CD1a y CD8, expresión débil de CD5 y expresión de uno o más marcadores mieloides o asociados a células madre), y una prevalencia creciente con la edad, inicialmente asociada con un mayor riesgo de resistencia al tratamiento y de recaída tanto en niños como en adultos. Estas mutaciones se encontraron en más del 50% de los pacientes, sin una distribución de edad específica. Junto con las mutaciones

RAS, las alteraciones de LLA progenitores tempranos de células T definen un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de recaída.⁹

Las características biológicas tienen impacto en la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades. Al estudiarlas en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de uno a nueve años versus 10 a 21 años, se han encontrado abundantes datos de mal pronóstico en el segundo grupo: predominio de estirpe T, mayor nivel de deshidrogenasa láctica, mayor cuenta leucocitaria, y baja frecuencia de hiperdiploidia. En adolescentes también se refiere mayor frecuencia de Phi+ y menor de traslación TEL-AML. Además de las desventajas biológicas conocidas, se agrega superior incidencia de CD10 negativos y de falta de respuesta a la prednisona.¹⁰

La supervivencia general y libre de eventos de recaída de cinco años se ha comparado en base a las evaluaciones de la enfermedad mínima residual, al final de la inducción y la consolidación, con los mejores resultados observados en pacientes con ERM negativa en la inducción final (89%). Aquellos con enfermedad EMR positiva pero que no requirieron terapia adicional tuvieron resultados relativamente favorables (77%) si es negativo al final de la consolidación; sin embargo, peor peor pronóstico si aún son positivos en este punto final (39%).¹¹

JUSTIFICACIÓN

La proporción de sobrevivencia en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda ha aumentado constantemente desde la década de 1970, sin embargo no se han descrito en la población de Adolescentes en México, las principales características clínicas que incluyen son: Fenotipo de la Leucemia Linfoblástica Aguda, cuenta de Leucocitos al diagnóstico, Valor de Deshidrogenasa Láctica al diagnóstico (DHL), Infiltración Extramedular, Enfermedad Mínima Residual, y Respuesta temprana, tampoco se ha estimado la relación por éstos factores de riesgo con el pronóstico clínico.

Por lo que se decide realizar un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional que incluya estas variables en los los pacientes adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda, atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Linfoblástica Aguda es una enfermedad heterogénea que afecta todas las edades en la vida de los seres humanos, desde recién nacidos hasta adultos mayores. Las tasas de supervivencia se han aproximado al 90% para la mayoría de los niños con LLA; sin embargo, los adolescentes y los adultos jóvenes históricamente han mostrado un pronóstico mucho más precario, con una supervivencia sin complicaciones de solo el 30-45%. Las razones de estas diferencias son multifactoriales, incluyendo las características de la presentación de la leucemia, de las cuales no se tiene ningún registro previo en nuestra población mexicana, por lo que se realizará un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que incluya las variables: Fenotipo de la Leucemia Linfoblástica Aguda, cuenta de Leucocitos al diagnóstico, Valor de Deshidrogenasa Láctica al diagnóstico (DHL), Infiltración Extramedular, Enfermedad Mínima Residual, y Respuesta temprana, en la población de pacientes mayores de 10 años que recibieron tratamiento en el servicio de Hematología Pediátrica del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018 en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

Conocer:

¿Cuál es la presentación clínica y respuesta temprana de paciente adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza?

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y la respuesta temprana en adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas de adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del IMSS.
- Conocer la Respuesta Temprana en adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del IMSS.

HIPÓTESIS

Por el tipo de estudio no se requiere hipótesis de trabajo. Pero se puede plantear:

Ho: La Respuesta Temprana en pacientes adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda, esta directamente relacionadas a las características clínicas de alto riesgo en adolescentes del Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza.

Hi: La Respuesta Temprana en pacientes adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda, esta inversamente relacionada a las características clínicas de alto riesgo en adolescentes del Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Este será un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

POBLACIÓN O UNIVERSO

El estudio se realizará en Hospital General Gaudencio González Garza en la Ciudad de México, en todos los pacientes adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda que fueron diagnosticados y atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del 01 enero 2014 al 31 de diciembre 2018.

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACIÓN

La investigación se llevará a cabo en el Hospital General Gaudencio González Garza que se ubica en Avenida Vallejo y Jacarandas S/N Colonia La Raza Azcapotzalco CP 02990 Ciudad de México en el periodo de tiempo del 01 enero 2014 al 31 de diciembre 2018.

MUESTRA

No se requiere muestra ya que se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios para este estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Expedientes de pacientes adolescentes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, atendidos del periodo 01 enero 2014 al 31 de diciembre 2018.

-Género Hombre, mujer.

-Pacientes mayores 10 años y menores de 16 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Pacientes adolescentes con diagnóstico diferente de Leucemia Linfoblástica Aguda, atendidos del periodo 01 enero 2014 al 31 de diciembre 2018.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes perdidos.
- Información del diagnóstico del paciente perdido

VARIABLES

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad
- Género

VARIABLES DE LA ENFERMEDAD

- Leucemia linfoblástica Aguda
- Fenotipo de la Leucemia Linfoblástica Aguda
- Cuenta de Leucocitos al diagnóstico
- Valor de Deshidrogenasa Láctica al diagnóstico (DHL)
- Infiltración Extramedular
- Respuesta temprana

OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

Edad:

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento, expresada en años.

Definición operacional: Se seleccionaron pacientes mayores de un año hasta 16 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T.

Escala: *Cuantitativa, continúa.*

Valor: *Número de años*

Indicador: *La resgistrada en el expediente clínico al diagnóstico.*

Género:

Definición conceptual: Se refiere al conjunto de características biológicas que son corresponden a un género.

Definición operacional: Número de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de células T de género masculino y femenino.

Escala: *Cualitativa, nominal.*

Valor: *1. Femenino 2. Masculino.*

Indicador: *El resgistrado en el expediente clínico.*

Leucemia linfoblástica aguda

Definición conceptual: Trastorno maligno de la médula Osea y de la sangre periférica caracterizado por la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.

Definición operacional: Médula osea con un porcentaje igual o mayor a 20% de linfoblastos en médula ósea.

Escala: *Cualitativa, nominal.*

Valor: *1. Presente. 2: Ausente.*

Indicador: *El registrado en el expediente clínico.*

Fenotipo de la Leucemia Linfoblastica Aguda

Definición conceptual: Definición del linaje celular comprometido, que permite la clasificación por citometría de flujo.

Definición operacional: Leucemia de Linaje B o Linaje T de acuerdo con Inmunofenotipo.

Precursor B: *CD19+, CD22*, CD79a+.*

Estadío: ProB CD10-, CD34++, HLDR+, CD20-

Común CD10++, CD34+

PreB CD10+, CD34-, Cadena uc+.

Linaje T: CD 7+, CD3c+.

Estadio: ProT CD2-, CD5-, CD8-, cd4-, TdT+, CD34+/-

PreT CD2+ y/o CD5 y/o CD8+, CD1a-mCD3-.CD99+

T intermedia o cortical CD1a+, CD34-, CD4+,CD8-, CD3m+.

TCRab o TCRgd CD3m+, CD1a-, TCR ab +, o TCRgd+

Escala: Cualitativa, nominal.

Valor: 1. Células B. 2. Células T.

Indicador: El registrado en el expediente.

Cuenta de Leucocitos al diagnóstico

Definición conceptual: Recuento total de Leucocitos

Definición operacional: Recuento de Leucocitos menores o mayores a 25,000 ml.

Escala: Cuantitativa, continua.

Valor: 1. Menores a 25,000. 2. Mayores a 25,000.

Valor de Deshidrogenasa Láctica.

Definición conceptual: Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión de dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN) asu como su forma reducida (DAN). El incremento de DHL refleja varios fenómenos tales como: necrosis celular, hemólisis, daño celular, actividad osteoblástica, proliferación neoplásica, por decir algunos ejemplos.

Definición operacional: Niveles plasmáticos reportados de Deshidrogenasa Láctica.

Escala: Cuantitativa, continua.

Valor: 1.Mayor a 145 U/L, 2. Menor a 145U/L.

Indicador: El registrado en el expediente al diagnóstico.

Infiltracion extramedular:

Definición conceptual: Presencia de células blasticas en cualquier órgano o tejido distinto a la médula ósea.

Definicion operacional: La presencia de Linfoblastos en órganos extramedulares por patología ó citometria de flujo.

Escala: Cualitativa, nominal.

Valor: 1. Presente, 2. Ausente.

Indicador: El registrado en el expediente al diagnóstico.

Respuesta temprana.

Definición conceptual: Un marcado y rápido descenso de leucocitos con desaparición de blastos en medula ósea y sangre periféricos sin datos de infiltración extramedular.

Definición operacional: Remisión completa al día +28, con sangre periférica sin linfoblastos y plaquetas mayores a 100, 000 MI, sin evidencia de infiltración extramedular; Médula Osea normocelular con menos de 5% de linfoblastos. En aquellos pacientes, que se halla realizado Enfermedad Residual Mínima, que se reporte como negativa, es decir no se detectan células patológicas cada 10 000 normales en una reconstitución hematopoyética normal.

Escala: Cualitativa, nominal.

Valor: 1. Presente, 2: Ausente.

Indicador: El registrado en el expediente al día +28 de tratamiento.

Respuesta a la ventana de prednisona:

Definición conceptual: Respuesta al uso de esteroides por 7 días en sangre periférica con conteo de porcentaje total de blastos.

Definición Operacional: Reducción del conteo de blastos a menos de 1000/mm³, al día 7 de administración de una fase de prednisona.

Escala: Cualitativa, nominal.

Valor: 1. Presente, 2. Ausente.

Indicador: El registrado en el expediente.

DISEÑO ESTADÍSTICO

Para el análisis de los resultados se utilizarán medidas de tendencia central (media, mediana, moda), así como desviación estándar. Posteriormente se realizará un coeficiente de correlación de Pearson.

METÓDO DE RECOLECCIÓN

Se revisaron los expedientes de pacientes adolescentes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica, atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica en el Hospital General Gaudencio González Garza, durante el periodo del 01 de enero 2014 al 31 de diciembre 2018.

Se recolectó la información del diagnóstico con los datos de morfología, inmunofenotipo, fecha de diagnóstico y fecha de última consulta y/o defunción. Se revisarán los expedientes que se encuentren en el archivo clínico, consulta externa y hospitalización del servicio de hematología pediátrica.

La recolección de datos se realizó con la revisión de: hoja de presentación del caso a la clínica de leucemias, libreta de la clínica de leucemias del servicio, expediente clínico disponible, acceso al sistema del expediente electrónico y en el servicio de consulta externa por la revisión de expedientes.

Una vez recolectados los datos se procedió a aplicar los criterios de eliminación, y aplicándose en una hoja de cálculo en donde se analizó la información. Para realizar posteriormente el análisis de la diferente presentación clínica al diagnóstico, incluyendo las variables de edad, género, fenotipo de Leucemia Linfoblástica, presencia o no de Infiltración Extramedular, cuenta de Leucocitos al diagnóstico, valores de Deshidrogenasa láctica y la presencia o ausencia de Respuesta Temprana y Respuesta a la Ventana de Prednisona, así como sobrevida global al momento del estudio.

MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SEGOS

CONTROL DE SEGOS DE INFORMACIÓN: Se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante buscadores electrónicos.

CONTROL DE SEGOS DE ANÁLISIS: Se registró y analizó los datos correctamente en Excel, se ordenarán los números de mayor a menor en cada columna de la base de datos para identificar valores fuera de los establecidos y proceder a su corrección. Toda la información será validada mediante un programa epidemiológico.

CONTROL DE SEGOS DE MEDICIÓN: Se utilizarán las escalas de medición del instrumento en base a la bibliografía para evitar errores en la interpretación de resultados, para comparar poblaciones y medidas de tendencia central y dispersión para validar los datos y disminuir el riesgo que sean asociados al azar.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DE LA TESIS:

**“RESPUESTA TEMPRANA DE PACIENTES ADOLESCENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA”**

Al tratarse de un estudio retrospectivo, se trata de un estudio sin riesgo de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud título segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes, artículo 17. Por lo que no requiere carta de consentimiento informado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio de investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, así como por la NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Una vez recolectados los datos, su manejo, análisis e interpretación se realizarán de acuerdo con el protocolo de estudio y se evitará la manipulación de los mismos que buscarán obtener resultados a “conveniencia” del autor.

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud título segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes, artículo 17, la presente investigación se clasifica como Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FISICOS Y FINANCIAMIENTO

Para la realización de este estudio se contarán con recursos humanos como el investigador principal. Se llevará a cabo dentro de las instalaciones del Hospital General Gaudencio González Garza. Se utilizarán las hojas de presentación de caso de primera vez de la Clínica de Leucemias, Libreta de clínica de Leucemias y expedientes. Para el análisis de los datos obtenidos se contará con un equipo de cómputo HP con sistema operativo Windows 8, con el programa SPSS 20 para análisis estadístico y una memoria externa de 8 GB para el respaldo de la información.

Los recursos utilizados en la presente investigación se mencionan en la siguiente tabla:

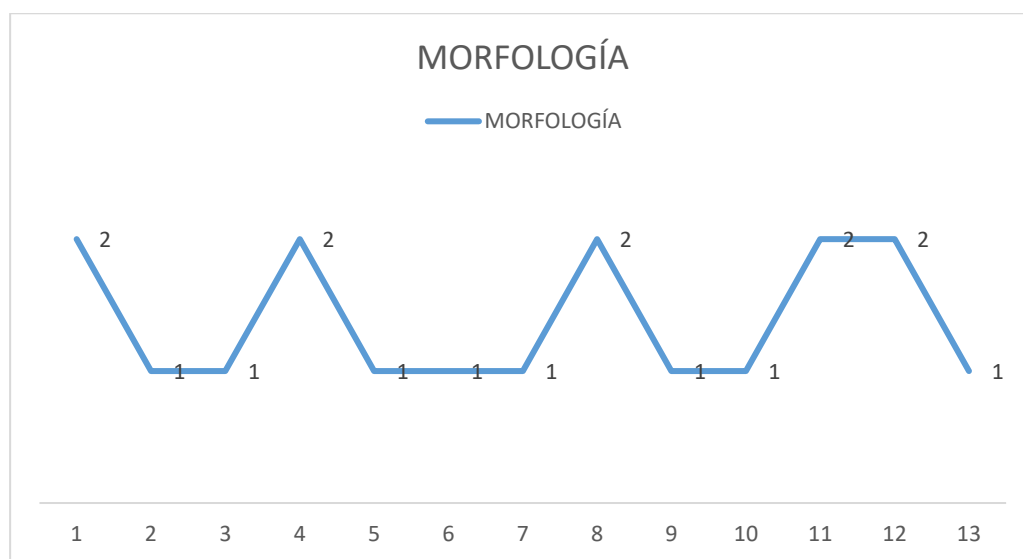
TÍTULO	TIPO	NÚMERO
RECURSOS HUMANOS	Encuestador	1
RECURSOS MATERIAL	Computadora	1
	Impresora	1
	Tinta para impresora	1
	Hojas blancas	600
	Lápices	10
	Calculadora	1
	Programa SPSS 22	1

RESULTADOS

Se analizaron 102 expedientes de pacientes adolescentes, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo de tiempo comprendido del 1ro de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018, excluyéndose 9 pacientes de la muestra por pérdida del expediente clínico, con un total de 93 pacientes (n=93).

Las edades de los pacientes evaluados al diagnóstico comprendieron un rango de 10 a 16 años de edad, con una media de 11 años. De las cuales 36(39%) eran mujeres y 57 (61%) eran hombres.

La morfología identificada fue: L1 en 71 pacientes (76%), L2 en 21 pacientes (23%), L3 en 1 paciente (1%).



La medición de DHL al diagnóstico en promedio fue de 1131.9 UI/L, con una media de Hemoglobina al diagnóstico de 5.08mg/dl y un recuento plaquetario con una media de 46,220 por microlitro.

De acuerdo al reporte de Inmunofenotipo al diagnóstico se reportaron: Celulas T en 9 (9.6%) pacientes, Células B en 69 (74.1%) pacientes, Células Pre B en 15 (16.1%) pacientes, Células Pro T en 1(1%) paciente.

Se administró quimioterapia con protocolo CMR-02 en 44 (47.3%) pacientes; protocolo CMR-02-16 en 44 (47.3%) pacientes; protocolo NYII en 2(2.15%) pacientes; protocolo BFM 95 en 2 (2.15%) pacientes y protocolo TOTAL XV en 1 (1.07%) paciente.

En cuanto a la respuesta temprana se encontró respuesta temprana en 81 (87%) pacientes y 12 (12.9%) no la presentaron.

Hasta el momento del estudio se han registrado 8 defunciones (8.6%), dos de los pacientes no presentaron respuesta temprana a quimioterapia (25%).

CONCLUSIONES:

La Leucemia Linfoblástica Aguda es una enfermedad que afecta todas las edades en la vida de los seres humanos; las tasas de supervivencia se han aproximado al 90% para la mayoría de los niños con LLA; sin embargo, los adolescentes y los adultos jóvenes históricamente han mostrado un pronóstico mucho más precario.

En nuestra unidad se reportó una supervivencia del 91% hasta el momento, pudiendo disminuir e acuerdo a la evolución de la enfermedad de los pacientes diagnosticados recientemente.

Se encontró que se diagnosticaron 93 casos nuevos en un lapso de 5 años de pacientes de alto riesgo por edad al ser adolescentes mayores de 10 años, de las cuales 36(39%) eran mujeres y 57 (61%) eran hombres.

La morfología identificada fue: L1 en 71 pacientes (76%), L2 en 21 pacientes (23%), L3 en 1 paciente (1%). De las 8 defunciones registradas, 2 pacientes pertenecían a la morfología L2 (25%), el 75% de las defunciones se diagnosticaron con Morfología L1.

La medición de DHL al diagnóstico en promedio fue de 1131.9 UI/L, con una media de Hemoglobina al diagnóstico de 5.08mg/dl y un recuento plaquetario con una media de 46,220 por microlitro.

De acuerdo al reporte de Inmunofenotipo al diagnóstico se reportaron: Celulas T en 9 (9.6%) pacientes, Células B en 69 (74.1%) pacientes, Células Pre B en 15 (16.1%) pacientes, Células Pro T en 1(1%) paciente.

Se administró quimioterapia con protocolo CMR-02 en 44 (47.3%) pacientes; protocolo CMR-02-16 en 44 (47.3%) pacientes; protocolo NYII en 2(2.15%) pacientes; protocolo BFM 95 en 2 (2.15%) pacientes y protocolo TOTAL XV en 1 (1.07%) paciente.

En cuanto a la respuesta temprana se encontró respuesta temprana en 81 (87%) pacientes y 12 (12.9%) no la presentaron. El 42% de los pacientes que no presentaron Respuesta Temprana recibió quimioterapia con protocolo CMR 02 y 58% protocolo CMR 02-16. En 6 pacientes se relacionó con Falla a la Ventana esteroidea (50%). El 25% de las defunciones registradas no presentó Respuesta Temprana.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J, Loh ML, Huard C, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer cell*. 2002;(1): 75-87.
- 2.- Rodríguez L, González LO, Mancias C, Pompa T, González, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el noreste de México. *Revista de Hematología*. 2010;11(2) 78-81.
- 3.- Passaro D, Quang CT, Ghysdael J. Microenvironmental cues for T- cell acute lymphoblastic leukemia development. *Immunological Reviews*. 2016; 271: 156-171.
- 4.- Graux C, Cools J, Michaux L, Vandenberghe A. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Cytogenetics and molecular genetics of T-ALL*. 2006; 20: 1496-1510.
- 5.- Qian L, Zhang W, Lei B, Aili H, Lianhong Y, et al. MicroRNA-101 regulates T-cell acute lymphoblastic leukemia progression and chemotherapeutic sensitivity by targeting Notch1. *Oncology reports*. 2016; 36: 2511-2516.
- 6.- Zou J, Lu F, Liu N, Dai J, Ye J, et al. Notch1 is required for hypoxia-induced proliferation, invasion and chemoresistance of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Journal of hematology y oncology*. 2013; 6: 1-13.
- 7.- Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, Borowitz MJ, Winick N, et al. Pilot Study of Nelarabine in Combination With Intensive Chemotherapy in High-Risk T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2012; 22 (30): 2753-2779.
- 8.- Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Eisenberg N, Asselin BL. Safe Integration of Nelarabine Into Intensive Chemotherapy in Newly Diagnosed T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0434. 2015; 62: 1176-1183.
- 9.- Mishara R, Das MK, Singh S, Sharma RS, Mishra V, et al. Articulin-D induces apoptosis via activation of caspase-8 in acute T-cell leukemia cell line. 2016; 349-355.
- 10.- Wang Y, Liu DH, Xu LP, Chen Huan, Zhang XH, et al. Haploidentical/Mismatched Hematopoietic Stem Cell Transplantation without In Vitro T Cell Depletion for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society for blood and marrow transplantation*. 2012; 18; 716-721.

- 11.-Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year Survival After Diagnosis with Childhood Hematologic Malignancies in the United States, 1990 – 2004. *JNCI*. 2008; 17 (100): 1301-1309.
- 12.- Goldeberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, et al. Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 19(21); 3616-3622.
- 13.- Schrappe M, Valsecch MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood Journal*. 2011; 118 (8). 2077-2084.
- 14.- Xu ZL, Huang XJ, Liu KY, Zhang XH, Han W, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for paediatric high-risk T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Transplantation*. 2016; 20: 572-580.
- 15.- Gaynon PS, Qu RP, Chapell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, et al. Survival after Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Cancer Society*. 1998; 82 (7); 1387-1395.
- 16.- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemi*. 2008; 22; 2142-2150.
- 17.- Hernández EJ, Jaime Reyes EZ, Galindo JA, Jiménez XG, García HM, Et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Research international*. 2015.
- 18.- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD. Nesbit ME, et al. Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19 (13): 3163-3172.
- 19.-Pui CH, Cheng MD, Leung W, Rai SN, Rivera GK, et al. Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 349: 640-649.
- 20.- Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Whinter JF, Glattre E, et al. Decreasing Late Mortality Among Five-Year Survivors of Cancer in Childhood and Adolescence: A Population-Based Study in the Nordic Countries. *American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(13): 3173-3181.
- 21.- Mejía Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo Gutierrez Arturo. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. *Rev Med IMSS* 2005; 45(4) 323-333.
- 22.- Fajardo Gutierrez A, Juárez Ocaña S, González Miranda G, Palma Padilla V, Carreón Cruz R, et al. Incidencia general y específica de 29áncer en niños derechohabientes del IMSS, *Rev Med IMSS* 2007. 45(6): 570-592.

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA.
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Afiliación: Código de Paciente:
Edad: Género: M F Fecha Nacimiento:

Edad al Diagnostico:

Fecha de Diagnóstico:

Morfología: L1 L2 L3

Inmunofenotipo

CD10	CD3	CD7	CD5
CD4	CD2	CD1a	CD58
HLA-DR	CD34	CD45	CD38
AntiTdt	CD66c	CD15	CD33
CD14	CD13	MPO	CD64
CD117	CD235	CD41	CD61

Infiltracion extramedular Si No Donde:

Fecha de Inicio de Quimioterapia:

Remisión Completa: Fecha Remisión Completa:

Recaída: Si No Fecha de Recaída:

Sitio de Recaida Lugar de Recaída:

Defunción: Si No Fecha:

Fecha de última revisión:

