



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

*EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL FINAL DE INDUCCIÓN A LA  
REMISIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B Y FUSIONES  
GÉNICAS ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, ARREGLOS DE IGH Y  
ARREGLOS DE KMT2A*

**PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

Dra. Bertha Elizabeth Tirado López

**DIRECTOR DE TESIS**

Dra. Janet Margarita Soto Padilla

**CODIRECTOR DE TESIS**

Dr. Juan Ramón González García

**Guadalajara, Jalisco 2022**



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.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### ALUMNO (A)

#### **Dra. Bertha Elizabeth Tirado López**

Residente de Pediatría

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Matricula: 991439968

Teléfono: 3668-3000

Correo electrónico: [elizabeth.tilo13@gmail.com](mailto:elizabeth.tilo13@gmail.com)

### DIRECTOR DE TESIS

#### **Dra. Janet Margarita Soto Padilla**

MNF Pediatra

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO-IMSS

Matricula: 11415273

Teléfono: 3668-3000

Correo: [sirenanet@hotmail.com](mailto:sirenanet@hotmail.com)

### CODIRECTOR DE TESIS

#### **Dr. Juan Ramón González García**

División de Genética Humana

Centro de Investigación Biomédica de Occidente-IMSS

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

UMAE CMNO

Matricula: 9825169

Teléfono: 3336189410

Correo: [jrgg\\_gene@hotmail.com](mailto:jrgg_gene@hotmail.com)

### AGRADECIMIENTO

A la Dra. Rosa María González Arreola

Por su apoyo en la realización de los estudios citogenéticos de los pacientes

Laboratorio de citogenética.

Centro de Investigación Biomédica de Occidente-IMSS

## **ÍNDICE**

<b>I</b>	RESUMEN	<b>5</b>
<b>II</b>	MARCO TEÓRICO	<b>8</b>
<b>III</b>	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	<b>45</b>
<b>IV</b>	JUSTIFICACIÓN	<b>48</b>
<b>V</b>	OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECÍFICOS	<b>49</b>
<b>VI</b>	MATERIAL Y MÉTODOS	<b>50</b>
	a) Diseño metodológico b) Universo de estudio c) Tipo de muestra d) Cálculo de la muestra e) Criterios de selección f) Variables del estudio g) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos h) Desarrollo del estudio	
<b>VII</b>	ASPECTOS ÉTICOS	<b>55</b>
<b>VIII</b>	RECURSOS	<b>56</b>
<b>IX</b>	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	<b>58</b>
<b>X</b>	RESULTADOS	<b>59</b>
<b>XI</b>	DISCUSIÓN	<b>65</b>
<b>XII</b>	CONCLUSIONES	<b>70</b>
<b>XIII</b>	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	<b>71</b>
<b>XIV</b>	ANEXOS	<b>77</b>

## **ABREVIATURAS**

**CD** Cluster de diferenciación

**CID** coagulación intravascular diseminada

**CLG** inmunoglobulina intracitoplasmática

**CMH** célula madre hematopoyética

**CMNO** Centro Médico Nacional de Occidente

**EMR** enfermedad residual mínima

**FAB** Franco-Americano-Británico

**HLA** antígeno leucocitario humano

**LCR** líquido céfalo-raquídeo

**LIC** célula iniciadora de leucemia

**LLA** Leucemia linfoblástica aguda

**LLA Ph+** Leucemia positiva para cromosoma Filadelfia

**LMA** Leucemia mieloide aguda

**NCI** National Cancer Institute

**PCR** reacción en cadena de la polimerasa

**RC** remisión completa

**SNC** Sistema Nervioso Central

**TCR** receptor de células T (TCR)

**TdT** desoxinucleotidil transferasa terminal

**TKI** inhibidores de la tirosina quinasa

**WBC** glóbulos blancos

## I. RESUMEN ESTRUCTURADO

### **Evaluación de la respuesta al final de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B y fusiones génicas ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, arreglos de IGH y arreglos de KMT2A**

**Antecedentes.** En México se reporta una incidencia de 78.1 casos nuevos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) por cada millón de habitantes al año. Actualmente los esquemas de tratamiento han mostrado resultados eficaces, logrando una remisión inicial en más del 80% de los pacientes en países desarrollados. En Latinoamérica, y específicamente en la población mexicana, la clasificación de riesgos se limita en base a los recursos con los que los servicios de salud disponen. Algunos factores como la accesibilidad a estudios citogenéticos y moleculares para hacer un diagnóstico más específico de la LLA juegan un papel importante en la asignación adecuada de los pacientes a los grupos de riesgo de la clasificación del *National Cancer Institute* (NCI) para así, establecer el tratamiento. La ausencia de estas herramientas diagnósticas puede condicionar que se confiera erróneamente un menor o mayor riesgo inicial, lo que llevará al manejo inapropiado, con terapia de menor alcance o de alta toxicidad, incrementando de esta manera las tasas de mortalidad. No obstante, en nuestra unidad médica, la clasificación del NCI sigue siendo la principal herramienta para el abordaje terapéutico de la LLA en pacientes pediátricos, sin incluir los estudios citogenéticos.

De manera reciente se ha iniciado un proyecto de investigación que contempla el estudio citogenético de los pacientes pediátricos con LLA atendidos en el Hospital de Pediatría del CMNO-IMSS. Aunque este estudio está recién iniciando, ya ha permitido detectar grupos de pacientes afectados con fusiones génicas que se consideran de alto riesgo y otras de riesgo estándar. Esto, abre la oportunidad para conocer mejor los factores relacionados con el éxito o fracaso de los esquemas terapéuticos aplicados en nuestra unidad médica.

**Objetivo general:** Evaluar la respuesta al final de la inducción a la remisión en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA de células B con las fusiones génicas *ETV6::RUNX1*, *BCR::ABL1*, arreglos de *IGH* y arreglos de *KMT2A* atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

**Objetivos específicos:** Identificar las fusiones génicas *ETV6::RUNX1*, *BCR: ABL1*, de *IGH* y de *KMT2A* en pacientes con LLA-B. Describir las características clínicas y hematológicas entre las diferentes categorías de las fusiones génicas. Describir el resultado de la terapia de inducción a la remisión en cada categoría. Determinar las anomalías citogenómicas más frecuentes. Identificar si existe diferencia entre la clasificación de riesgo otorgada previo y post realización de estudio citogenético.

**Material y métodos:** Tipo y Diseño; Descriptivo y retrospectivo en población pediátrica (1-18 años de edad), con diagnóstico de LLA de células B realizado en CMNO. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico y morfológico de LLA de células B de entre 1-18 años y que con el estudio citogenético se identificó alguna de las siguientes fusiones génicas *ETV6::RUNX1*, *BCR::ABL1*, arreglos de *IGH* y arreglos de *KMT2A* atendidos entre marzo 2019 a octubre 2021 en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social que cumplieron con los criterios de selección. Se recolectaron variables clínicas, determinaciones bioquímicas, citoquímicas presentes durante el diagnóstico inicial y al final de la etapa de inducción a la remisión, así como análisis citogenético.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la población estudiada. Para la medición de las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar y, para las variables cualitativas se reportaron frecuencias y porcentajes.

**Recursos e infraestructura:** Se utilizó material de papelería y cómputo, que fueron cubiertos por los participantes en el desarrollo del proyecto e infraestructura propia de la unidad. No se obtuvo financiamiento extra institucional. Se revisaron los expedientes clínicos y las bases de datos de casos de LLA, cuya determinación de riesgo en ambos puntos de revisión estuvieron disponibles.



**Experiencia del grupo:** Los participantes del proyecto de investigación cuentan con amplia experiencia en la asesoría de proyectos, asesorías y publicaciones en revistas científicas.

**Tiempo de desarrollo:** Desde el desarrollo del protocolo, recolección de la información y análisis, el estudio se realizó en 20 meses.

## **MARCO TEÓRICO**

### **LEUCEMIA**

La leucemia es una hemopatía maligna clonal que se caracteriza por la proliferación no regulada de células endógenas de la médula ósea.<sup>1</sup>

El término leucemia (Leukamie) significa “sangre blanca”, (del griego leuco, λευκός: “blanca” y emia, αἷμα: “sangre”) fue propuesto por Rudolf Virchow en 1846. Se considera una enfermedad de causa heterogénea producida por alteraciones genéticas que regulan la producción, crecimiento, diferenciación y apoptosis de las células progenitoras hematopoyéticas.<sup>2</sup>

Para su clasificación se divide en cuatro grupos que son: leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia que se origina en una célula progenitora de linfocitos B (LLA-B) o T y cuya proliferación alterada ocasiona una acumulación de blastos en la médula ósea, lo que lleva a una supresión de la hematopoyesis con consiguiente anemia, neutropenia y trombocitopenia. En base a las características morfológicas, inmunológicas y citogenéticas se dividirá en diferentes subtipos con implicación en el enfoque de tratamiento.<sup>3</sup>

Representa el primer lugar de enfermedades malignas en la edad pediátrica en nuestro país. En México se reporta una incidencia de 78.1 casos nuevos por cada millón de habitantes al año. Hoy en día los esquemas de tratamiento han mostrado resultados eficaces, logrando una remisión inicial en más del 80% de los pacientes; sin embargo, un alto porcentaje de estos tienden a recaer en la enfermedad por lo que es importante el seguimiento estricto durante todo el tratamiento y posterior al mismo.<sup>4</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Las leucemias agudas representan alrededor de 10 a 15% de las malignidades hematológicas, tienen una tasa de incidencia mundial aproximada de 6 por 100,000 habitantes por año. En la actualidad las leucemias son la primera causa de cáncer pediátrico, seguidas de las neoplasias en el sistema nervioso central y de los linfomas.<sup>5</sup> Representan casi el 30% de los cánceres en la infancia y tres cuartos de este número son casos de LLA.<sup>6,7</sup>

Diversos estudios epidemiológicos han aportado evidencia de que la LLA tiene mayor incidencia y menores tasas de supervivencia en población hispánica o latinoamericana que en otras poblaciones. En países en vías de desarrollo las herramientas diagnósticas son limitadas, esto juega un papel clave en el pronóstico ya que no se logra definir un riesgo inicial al diagnóstico con repercusión en el tratamiento, incrementando de esta manera la mortalidad.<sup>8</sup>

## **ETIOLOGÍA**

Se han descrito muchos factores de riesgo genéticos y ambientales, aunque se desconoce la causa exacta de la mayoría de los subtipos de leucemia. Se han identificado causas relacionadas como son: exposición a radiación ionizante, exposición previa a quimioterapia especialmente a agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa (los cuales incrementan el riesgo de leucemia aguda en corto plazo), infecciones virales y varios síndromes genéticos. Estas asociaciones explican la minoría de casos.<sup>9</sup>

Se ha demostrado que existe predisposición genética en base a síndromes constitucionales como lo es el Síndrome de Down y ataxia telangiectasia; síndromes de cáncer familiar, es el caso de Li Fraumeni; variaciones alélicas en el ADN como en el síndrome de inestabilidad de Nijmegen.<sup>10</sup> Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tienen factores hereditarios reconocidos. Los estudios del genoma, han identificado variantes polimórficas en varios genes (incluidos *ARID5B*, *CEBPE*, *GATA3*, *IKZF1*), que están asociados con un mayor riesgo de LLA o subtipos específicos.<sup>11</sup>

## ANTECEDENTES LOCALES

En las últimas cuatro décadas la incidencia mundial de casos de LLA en pacientes pediátricos va en incremento con disminución en la mortalidad. En países en vías de desarrollo la disminución en la mortalidad ha sido menor.

México tiene una de las incidencias más altas de leucemia infantil a nivel mundial y tasas de mortalidad significativamente más altas por esta enfermedad en comparación con otros países. Los factores relacionados para estos dos problemas en México no se entienden completamente. Sin embargo, se ha sugerido que un factor podría ser la alta prevalencia de reordenamientos genéticos asociados con la etiología o con un mal pronóstico de los niños con LLA.<sup>13</sup>

En la Ciudad de México, tres estudios informaron las frecuencias de los reordenamientos genéticos en niños con LLA. Fueron estudios de un solo hospital basados en un pequeño número de casos<sup>14-16</sup>. Pérez-Vera et al. reportaron una baja frecuencia de la fusión *ETV6::RUNX1* en 57 pacientes mexicanos con leucemia del Instituto Nacional de Pediatría. En otro estudio de Jiménez-Morales et al.<sup>15</sup>, se informó una alta proporción de casos con fusión *TCF3::PBX1* en 53 pacientes con LLA. Finalmente, Daniel-Cravioto et al.<sup>16</sup>, en uno de los hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), reportaron alta frecuencia de la fusión *KMT2A::AF4*, que se ha asociado con leucemia de mal pronóstico.

En México, cuando a un niño se le diagnostica leucemia, la detección de reordenamientos genéticos no se realiza de manera rutinaria. Por lo tanto, la estratificación pronóstica y la elección del tratamiento quimioterápico se basan en las características clínicas, las pruebas de laboratorio y el inmunofenotipo<sup>17</sup>.

Existe poca información disponible a nivel poblacional sobre la prevalencia de reordenamientos genéticos en pacientes mexicanos con LLA infantil.

Se realizó un estudio multicéntrico en la ciudad de México del 2010-2012, los pacientes fueron reclutados de 8 hospitales públicos con un total de 282 muestras

de médula ósea para la detección mediante reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa convencional y multiplex para determinar los reordenamientos genéticos, los cuatro más comunes fueron: *ETV6::RUNX1*, *TCF3::PBX1*, *BCR::ABL1* y reordenamientos de *KMT2A*, el objetivo fue determinar su relación con las tasas de mortalidad durante el primer año de tratamiento. Se detectaron reordenamientos genéticos en 50 (17,7%) pacientes. Se detectó la fusión *ETV6::RUNX1* en 21 (7,4 %) pacientes, *TCF3-PBX1* en 20 (7,1 %) pacientes, *BCR-ABL1* en 5 (1,8 %) pacientes y reordenamientos de *KMT2A* en 4 (1,4 %) pacientes. Las primeras muertes ocurrieron en los meses 1, 2 y 3 después del diagnóstico en pacientes con *KMT2A*, *ETV6::RUNX1*, y reordenamientos del gen *BCR-ABL1*, respectivamente. Los reordenamientos genéticos podrían estar relacionados con la agresividad de la leucemia observada en niños mexicanos.<sup>18</sup>

El pronóstico de cada paciente se establece de acuerdo a criterios de 1993 del *National Cancer Institute* (NCI) que consiste en edad al diagnóstico, conteo leucocitario, presencia/ausencia de enfermedad extramedular, respuesta temprana al tratamiento e inmunofenotipo.<sup>13</sup> Estos criterios se han visto modificados a través del tiempo. Actualmente, esta clasificación también incluye características citogenéticas y moleculares de la población celular neoplásica.<sup>19</sup> Sin embargo, en países en desarrollo, la clasificación del NCI de 1993 sigue formando parte del abordaje terapéutico de la LLA en pacientes pediátricos, pero no se incluyen los estudios citogenéticos como herramienta auxiliar en el diagnóstico (Tabla 1).<sup>20</sup>

Según el “Protocolo de Atención para Leucemia Linfoblástica: Guía Clínica y Esquema de tratamiento” de la Secretaría de Salud de México, las translocaciones más comúnmente observadas en la LLA se encuentran dentro de buen pronóstico  $t(12;21)$ , pronóstico intermedio  $t(1;19)$  y mal pronóstico:  $t(9;22)$ ,  $t(4;11)$  y  $t(8;14)$ .<sup>21</sup>

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FAVORABLE	MAL PRONÓSTICO
Edad al diagnóstico Sexo Raza Síndrome de Down Recuento de leucocitos al diagnóstico Afección SNC Afección testicular Inmunofenotipo	1 a <10 años Femenino Caucásico, asiático No  <50 x 10 <sup>7</sup> Leucocitos SNC 1 No LLA-B	<1 año o todos los años Masculino Afroamericano, hispano Sí  >50 x 10 <sup>7</sup> L SNC 2 y 3/ punción traumática LLA-T
Citogenética y genética	Hiperdiploidía alta (51-65 cromosomas) t(12;21)(p13;q22) Fusión ETV6::RUNX1:	Hipodiploidía (<44 cromosomas) Arreglo de KMT2A t(922)(q34;q11) (Ph +) Fusión BCR::ABLI. BCR/ABLI-like (Ph-like) t(17;19)(q22;p13) Fusión TCF3-HLF. Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) Reordenamientos de BCL2 o MYC
Enfermedad mínima residual	Negativo Disminución continua	Positivo Persistentemente positivo mientras se monitorea

**TABLA 1. Factores de riesgo en leucemia linfoblástica aguda.** <sup>10</sup>

Adaptada de Inaba H. Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2020

En Latinoamérica, tomando a la población mexicana, la clasificación de riesgos se limita en base a los recursos con los que los servicios de salud disponen. Estos factores (accesibilidad a estudios citogenéticos y moleculares), juegan un papel importante en la asignación adecuada de los pacientes a los grupos de riesgo de la clasificación del NCI, para así, establecer el tratamiento. Puede condicionar que se confiera un menor o mayor riesgo inicial lo que llevará al manejo inapropiado con terapia de menor alcance o de alta toxicidad, incrementando, de esta manera, las tasas de mortalidad.

Otros factores que influyen en nuestra población son el estado socioeconómico familiar, el acceso a instituciones de seguridad social, el estado nutricional y estado general previo al inicio del tratamiento, entre otros representan elevación adicional de la mortalidad en la población mexicana <sup>20</sup>

### **Clasificación Morfológica y Citoquímica**

El propósito de la clasificación del FAB es, primordialmente, ayudar a distinguir entre LLA y LMA. No hay una única prueba bioquímica o citoquímica asequible para el diagnóstico de LLA. Sin embargo, la citoquímica puede ser esencial para su clasificación.

El sistema estandarizado de clasificación morfológica ideado por el grupo de trabajo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) se usa para clasificar la aparición de linfoblastos leucémicos.

En este sistema, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se subdivide en 3 categorías morfológicas: L1, L2 y L3 (Tabla 1).

L1 es el subtipo más común, observado en el 85-90% de los casos, son células pequeñas, caracterizadas por una alta relación núcleo-citoplasma, el citoplasma es azul pálido, escaso, limitado por una pequeña porción del perímetro de la célula, las células tienen nucléolos y membranas nucleares que varían de redondas a hendidas. Las L2 se encuentran de 5-15% de los casos, son más grandes, muestran una variabilidad marcada en el tamaño y tienen nucléolos prominentes y citoplasma más abundante. Sólo en 1-3% pertenecen a los linfoblastos L3 que parecen idénticos a las células del linfoma de Burkitt, con citoplasma basófilo y vacuolado; se asocia frecuentemente a un fenotipo de células B maduras. Otras variantes morfológicas de la LLA, se han descrito células en espejo de mano. <sup>22</sup>

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Tamaño</b>	Pequeño, hasta dos veces el linfocito.	Grande, Heterogéneo en tamaño.	Grande y homogéneo.
<b>Cromatina</b>	Homogénea en cada caso.	Heterogénea.	Finamente punteada y homogénea.
<b>Contorno nuclear</b>	Regular	Irregular.	Regular. Oval o redondo.
<b>Nucléolo</b>	No viable o pequeño.	Una o dos veces más grande.	Prominente o más vesiculoso.
<b>Citoplasma</b>	Escaso	Variable, a veces moderadamente abundante.	Moderadamente abundante con múltiples vacuolas que se superponen incluso al núcleo.
<b>Baso-filia citoplasmática</b>	Ligera o moderadamente intensa	Variable.	Muy intensa.
<b>Vacuolas citoplasmáticas</b>	Variables	Variables.	A menudo prominentes.
<b>PAS</b>	Positivo en porcentaje elevado	Escasamente positiva	Negativa.

**Tabla 1.** Sistema estandarizado de clasificación morfológica ideado por el grupo de trabajo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB)

## **INMUNOFENOTIPO**

El inmunofenotipo es esencial para el diagnóstico de la LLA, ya que contribuye en una clasificación más precisa. Se ha aplicado principalmente para distinguir LLA de LMA y para asignación del linaje de los blastos leucémicos entre células B y T.<sup>23</sup>

El linaje celular se basa en la presencia de marcadores intracelulares y de superficie que precisan las estirpes celulares. Su determinación se basa en la reacción antígeno-anticuerpo. Al momento se han desarrollado más de 200 anticuerpos monoclonales relacionados con la etapa de maduración de las células B que detectan antígenos asociados con los linajes hematopoyéticos.<sup>24</sup>



La LLA se subclasifica en función de la expresión de antígenos específicos de linaje y maduración presentes en la superficie celular y en el citoplasma de los linfoblastos. Previo al desarrollo de la primera célula identificable del linaje B, está la generación de un progenitor linfoide que expresa CD34, CD10 y niveles bajos de CD19. En el estadio de maduración, las primeras células pre B o pro B expresan CD10, CD19, CD24, CD34, CD45, antígeno leucocitario humano (HLA)-DR, CD22, CD79a, CD79b y desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT).<sup>24</sup>

La OMS no define un antígeno único o específico en el caso de las Leucemias de progenitores de células B, pero se recomienda que expresen fuertemente CD19 junto con otro antígeno de linaje de células B asociado; o, en caso de una débil expresión de CD19, se debe tener la expresión de al menos 3 marcadores de linaje B.<sup>25</sup>

**Precursor de Células B.** El fenotipo de precursores de células B está presente en el 80-85% de los niños con LLA. Estas células leucémicas se caracterizan por la reactividad con anticuerpos monoclonales específicos para antígenos asociados a células B (CD9, CD19, CD22, CD79a) y se distinguen de la LLA de células B madura por la ausencia de inmunoglobulinas de superficie. En la gran mayoría de la LLA de precursores B las células expresan CD10, también conocido por antígeno LLA común (CALLA).

Más del 90% de los casos de LLA con precursores B, tienen evidencia de un reordenamiento predominante del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH). Es de destacar que los reordenamientos del gen del receptor de células T (TCR) también se puede observar en la célula B de la LLA. La presencia de inmunoglobulina intracitoplasmática (icg) también se usa para distinguir a los diferentes subconjuntos de LLA con precursores B, basado en sus niveles de diferenciación. Estos subconjuntos incluyen LLA pro B (3-4%), pre B temprana (60-70%) y pre B (20-30%).<sup>25</sup>

**LLA Pro-B** Deriva de un precursor de células B inmaduras, se caracteriza por CD10 negativo y la ausencia de inmunoglobulinas citoplasmáticas (cIg). Se observa frecuentemente en lactantes con LLA, especialmente en los que incluyen anomalías que involucran a los cromosomas 11q23 (gen KMT2A).<sup>25</sup>

**LLA Pre-B temprana (LLA B común).** Es el subtipo más común. Deriva de precursores B más maduros que la pro-B. Expresan CD10 pero carecen de cIg.<sup>25</sup>

**Células Pre-B.** Se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina citoplasmática. Las células pre-B típicamente expresan CD10 y el antígeno leucocitario humano (HLA) DR.<sup>25</sup>

**Células B Madura.** Representan 1-2% de la LLA. Se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas de superficie, con mayor frecuencia IgM que es monoclonal para cadenas ligeras  $\kappa$  o  $\lambda$ . Expresan antígenos de células B, incluidos CD19, CD20 y HLA-DR, morfológicamente tienden a ser L3.<sup>24</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO**

La leucemia aguda tiende a presentarse de manera inespecífica, aunque las características de presentación más comunes incluyen fiebre, letargo y hemorragia. En el diagnóstico inicial, el 30-50% de los niños pueden tener hepatomegalia y esplenomegalia. La linfadenopatía causada por infiltración leucémica es un signo frecuente, así como síntomas musculoesqueléticos secundarios a infiltración leucémica. Aunque la LLA es una enfermedad de la médula ósea y sangre periférica, las células anormales pueden infiltrar cualquier órgano o tejido. En general, el grado de infiltración de órganos se correlaciona con el recuento de blastos de sangre periférica, lo que refleja la masa leucémica total.<sup>26</sup>

Los datos de laboratorio clínico a menudo proporcionan un amplio espectro de hallazgos anormales al momento del diagnóstico. Algunos niños con LLA pueden tener recuentos normales de células sanguíneas al momento del diagnóstico, incluso cuando la médula ósea es reemplazada por células leucémicas.

Aproximadamente el 20% de los niños con LLA presentan recuentos de más de 50,000 células/mm<sup>3</sup> y 10% de ellos muestran >100,000 células/mm.<sup>27</sup> En estos niños, el flujo sanguíneo en la microcirculación puede verse obstaculizado por el agrupamiento intravascular de los blastos, lo que puede provocar hipoxemia local, daño endotelial, hemorragia e infarto, especialmente en SNC y pulmón.<sup>28</sup> La coagulación intravascular diseminada (CID) se observa con poca frecuencia en pacientes con LLA al momento del diagnóstico.<sup>28</sup>

El aspirado de médula ósea y la biopsia son esenciales para hacer el diagnóstico de leucemia. La muestra de médula ósea suele ser hiper celular y se caracteriza por una población homogénea de células. En la mayoría de los casos se encuentra más del 50% de blastos. En caso de ser difícil la obtención de la muestra, ya sea por fibrosis o necrosis de la médula, se puede realizar el diagnóstico mediante una biopsia de médula ósea.<sup>29</sup>

El dolor articular es menos frecuente y hasta el 25% de los casos pueden tener cambios radiográficos característicos como osteopenia y fractura al momento del diagnóstico. EL dolor óseo y articular son síntomas comunes de la LLA infantil. La hepatoesplenomegalia es una característica común; además, pueden encontrarse manifestaciones oftálmicas en un tercio de los pacientes.<sup>30</sup>

### **Leucemia Extramedular**

Aunque el reemplazo medular es la causa principal de los síntomas de la leucemia, la afectación extramedular también puede contribuir a la presencia de signos y síntomas. Hasta el 20% de los niños tendrán presencia de células blásticas en líquido céfalo-raquídeo (LCR) al momento del diagnóstico.<sup>24</sup> También, se ha informado de una afectación de la médula espinal que clínicamente se manifiesta como un infiltrado leucémico epidural que comprime el cordón.<sup>31</sup> La infiltración leucémica del timo aparece como una masa mediastínica anterior en un radiografía de tórax; se observa aproximadamente en el 10% de los pacientes recién diagnosticados y, generalmente, se asocia a inmunofenotipo de células T.

La presentación clínica de la LLA testicular es un agrandamiento indoloro de uno o ambos testículos. La leucemia testicular clínicamente detectable es poco frecuente al momento del diagnóstico, ocurre en 1-2% de los casos y parece no tener importancia pronóstica.<sup>26</sup> Se ha observado por ultrasonido riñones agrandados en niños con LLA al diagnóstico debido a una infiltración leucémica.<sup>27</sup> La patogénesis puede ser por afectación del nervio por infiltración leucémica o leucostasis.<sup>32</sup>

EL dolor óseo y articular son síntomas comunes de la LLA infantil.<sup>29</sup> El dolor óseo puede ser resultado de la infiltración leucémica directa al periostio o la expansión de la cavidad medular por células leucémicas. El dolor articular es menos frecuente, y hasta el 25% de los casos pueden tener cambios radiográficos característicos como osteopenia y fractura al momento del diagnóstico<sup>33</sup>

La hepatoesplenomegalia es una característica común al momento del diagnóstico. Un ciclo corto con corticoesteroides antes del inicio de la quimioterapia puede mejorarla.<sup>34</sup>

Pueden encontrarse manifestaciones oftálmicas en un tercio de los pacientes. Los síntomas incluyen inyección conjuntival, fotofobia, dolor, visión borrosa y disminución de la agudeza visual.<sup>35</sup>

La leucostasis pulmonar puede conducir a insuficiencia respiratoria y se puede encontrar al momento del diagnóstico, especialmente si el paciente presenta recuento alto de leucocitos. La distinción radiográfica entre infección, infiltración leucémica o hemorragia, suele ser difícil.<sup>36</sup>

La infiltración cutánea es poco frecuente en la LLA infantil, con excepción en la congénita. La leucemia cutis se manifiesta típicamente como pápulas, nódulos o placas rojas o violáceas.<sup>36</sup>

## **GENÉTICA DE LA LEUCEMIA**

El origen preciso del cáncer y la habilidad que éste tendrá para diferenciarse, dirigen el curso y evolución de la enfermedad. Esto, a su vez, ejercerá influencia sobre las

características clínicas y la respuesta al tratamiento. En el cáncer se le conoce como célula iniciadora de cáncer (CIC, *cancer-initiating cell*) a aquella de la que se origina el cáncer. Se ha propuesto una teoría en la que la mayoría de los cánceres surgen a partir del daño genético en una célula madre específica de tejido. Hablando de leucemia, a esta célula se le conoce como célula iniciadora de leucemia (LIC, *leukemia-initiating cell*), y en el caso de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) sería una célula madre hematopoyética (CMH). Estas células precursoras y su progenie son el blanco principal para transformación maligna debido a sus propiedades de autorrenovación, vida media prolongada y potencial proliferativo.<sup>37</sup>

## CLASIFICACIÓN

En el Tabla 2 se muestra la clasificación más actual de las neoplasias que afectan a las células del linaje linfoide.

<b>CLASIFICACIÓN DE NEOPLASIA DE PRECURSORES LINFOIDES</b>
Leucemia/linfoma linfoblástica B, no especificada
Leucemia/linfoma linfoblástica B con anormalidades genéticas recurrentes
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6::RUNX1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH::IL3</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3::PBX1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con <i>BCR-ABL1</i> -like
Leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21 Leucemia/linfoma linfoblástica T
Leucemia/linfoma linfoblástico temprano de células T
Leucemia/linfoma linfoblástico NK

**Tabla 2.** Clasificación de neoplasia de precursores linfoides. Adaptado de Swerdlow et al, 2016.

## LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE CÉLULAS B

Es la forma más común de LLA, comprende más de 20 subtipos según la edad y se asocian con distintos perfiles genéticos iniciadores: aneuploidía, reordenamientos que desregulan oncogenes o codifican factores de transcripción y mutaciones puntuales.

Cada subtipo tiene alteraciones genéticas recurrentes que perturban el desarrollo linfoide, la regulación del ciclo celular, la señalización de quinasas y regulación de la cromatina, los genes involucrados varían en los diferentes subtipos.<sup>10</sup>

Las apariciones de translocaciones específicas en los progenitores hematopoyéticos generan los llamados genes de fusión, responsables de la expresión de protooncogenes cuya actividad estimula factores de transcripción y, como resultado, aumenta la auto regeneración celular impidiendo la diferenciación y apoptosis celular. En las alteraciones numéricas, 30% de los casos son hiperdiploidías y alrededor del 10% hipodiploidías.<sup>22</sup>

### **Anormalidades Cromosómicas y sus Correlaciones Moleculares**

La leucemia linfoblástica aguda no se clasifica por etapas como la mayoría de los otros tipos de cáncer. El pronóstico de una persona con LLA depende más bien de otra información, como el subtipo (determinado por pruebas de laboratorio), la edad del paciente y otros resultados de pruebas de laboratorio. Los grupos de ploidía comúnmente reconocidos son hiperdiploidía baja (47-50) en un 20% de los casos, hiperdiploidía alta (>50) en el 30% de los casos, casi triploidía, tetraploidía, haploidía, hipodiploidía (45 o inferior), pseudodiploidía (número normal de cromosomas con cambios estructurales) y cariotipo normal. La hipodiploidía confiere un pronóstico pobre en niños y adultos con LLA, está presente en aproximadamente el 1% de los niños, pero en > 10% de los adultos. Los números entre 47 y 50 cromosomas están asociados a un pronóstico intermedio. Entre 51 y 55 se asocian a pronóstico favorable.<sup>40</sup>

Ciertas alteraciones genéticas somáticas se asocian significativamente con el resultado y pueden explicar en parte los factores clínicos. Los pacientes con hiperdiploidía (> 50 cromosomas o índice de ADN  $\geq 1.16$ ) o con la fusión *ETV6::RUNX1* tienen un mejor pronóstico y suelen ser niños pequeños con recuentos leucocitarios bajos. Por el contrario, los pacientes con hipodiploidía (<44 cromosomas), LLA Ph positiva, Ph-like, con *ordenamientos de KMT2A*, *BCL2/MYC*, o *TCF3::HLF* tienen pronósticos muy malos y son más comúnmente adolescentes o adultos con recuentos de leucocitos más altos y/o afectación del SNC. Pacientes hispanos tienen una mayor incidencia de LLA tipo Ph-like con fusiones de *CRLF2*. La leucemia infantil (< de 2 años) está fuertemente asociada con los reordenamientos de *KMT2A*.<sup>10</sup>

La respuesta temprana a la quimioterapia en términos de enfermedad residual mínima (ERM) es otro factor pronóstico importante, puede medirse mediante citometría de flujo para inmunofenotipos aberrantes específicos de leucemia o mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para genes únicos de inmunoglobulina y receptores de células T o genes de fusión. La secuenciación de nueva generación es más sensible que la citometría de flujo o la PCR para la detección de la ERM, pero la superioridad de esta metodología para la aplicación clínica debe confirmarse en estudios más amplios. El riesgo de recaída a un determinado nivel de ERM difiere entre los subtipos genéticos. Los pacientes con subtipos genéticos favorables eliminan la ERM más rápido que aquellos con alteraciones génicas de alto riesgo y LLA-T. Aunque los pacientes con características genéticas de alto riesgo permanecen en riesgo de recaída, incluso con ERM indetectable o de muy bajo nivel (p. Ej., <0.01%) al final de la inducción. La ERM de bajo nivel puede superarse en pacientes con características de bajo riesgo mediante el tratamiento posterior.<sup>10</sup>

La respuesta al tratamiento es otro factor pronóstico crítico y el análisis detallado de la enfermedad residual mínima puede detectar niveles tan bajos como una célula de LLA entre 1 millón de células totales. Este análisis detallado puede facilitar el uso

racional de la inmunoterapia y la terapia molecular dirigida, que han surgido como nuevas estrategias de tratamiento que pueden reemplazar o reducir el uso de la quimioterapia convencional. <sup>41</sup>

La quimioterapia se administra según la clasificación de riesgo estratificada, de acuerdo a lo determinado por factores clínicos (p. Ej., Edad (1 a 9.9 años frente a <1 o  $\geq 10$  años) y recuentos de glóbulos blancos (WBC) ( $<50 \times 10^9/L$  vs.  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) en el momento del diagnóstico), análisis citogenético y genómico de las células de LLA y evaluación de la respuesta con un ensayo de enfermedad mínima residual. El ajuste de dosis basado en estudios farmacodinámicos y farmacogenómicos y la atención de apoyo (p. Ej., prevención y tratamiento de infecciones) también han contribuido sustancialmente a mejorar los resultados. Por lo tanto, las dosis/programas actuales para la quimioterapia "convencional" se han optimizado realmente. <sup>41</sup>

La LLA de células B con ciertas anomalías genéticas (cambios genéticos o cromosómicos) comprende varios subgrupos:<sup>37</sup>

- LLA de células B con hipodiploidía (las células leucémicas tienen menos de 44 cromosomas [las células normales tienen 46])
- LLA de células B con hiperdiploidía (las células leucémicas tienen más de 50 cromosomas)
- LLA de células B con una translocación entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)] (el cromosoma Filadelfia que crea el gen de fusión *BCR::ABL1*)
- LLA de células B con una translocación entre el cromosoma 11 y otro cromosoma
- LLA de células B con una translocación entre los cromosomas 12 y 21 [t(12;21)]
- LLA de células B con una translocación entre los cromosomas 1 y 19 [t(1;19)]
- LLA de células B con una translocación entre los cromosomas 5 y 14 [t(5;14)]
- LLA de células B con amplificación (demasiadas copias) de una porción del cromosoma 21 (iAMP21)



- LLA de células B con translocaciones que implican determinadas tirosinas cinasas o receptores de citocina (también conocido como “Filadelfia-like LLA”) (ver tabla 2).

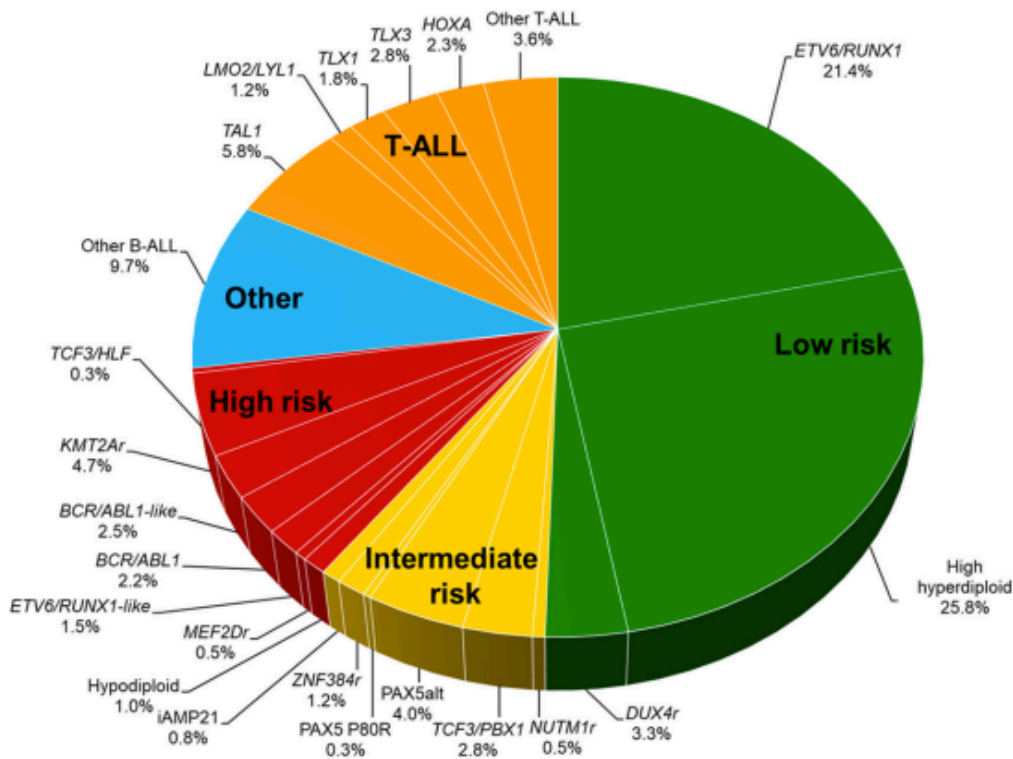
TRASLOCACIÓN	FRECUENCIA	FUSIÓN GÉNICA	CARACTERÍSTICAS
t(1;19)(q23;p13)	5-6%	TCF3::PBX1	Fenotipo pre-B, hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo.
t(9;22)(q34;p11)	3-5%	BCR::ABL1	Cromosoma Filadelfia (Ph). Tratamiento con imatinib. Hiperleucocitosis.
t(4;11)(q21;p23)	2%	KMT2A::AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Mal pronóstico.
t(12;21)(p13;q22)	25% de las LLA pre B	ETV6::RUNX1	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a L asparaginasa.

**TABLA 2 Anomalías cromosómicas más frecuentes**<sup>42</sup>

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar muchas de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Éstas, pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) en los linfoblastos, es un factor de buen pronóstico. En la actualidad, sabemos que es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y, por ello, son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las translocaciones son las más frecuentes.<sup>42</sup>

## CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El avance genómico ha permitido subdividir a la LLA en más de 30 subgrupos genéticos. En la LLA de células B los subtipos genómicos recurrentes se caracterizan por aneuploidía cromosómica, es decir, hiperdiploidía (> 50 cromosomas) o hipodiploidía (<44 cromosomas), y por reordenamientos: fusión ETV6::RUNX1, fusión TCF3::PBX1, fusión BCR::ABL1 y reordenamiento de KMT2A (MLL) (ver Figura 1). La caracterización de las anomalías genéticas en las células de la LLA es importante para identificar anomalías genéticas desfavorables e incorporar la terapia molecular dirigida para reducir el riesgo de recaída.<sup>41</sup>



**Figura 1.** Distribución de subtipos genéticos Los subgrupos genéticos se enumeran en función de los pacientes tratados en el Estudio XVI de Terapia Total de St. Jude y de los pacientes con LLA-T que fueron tratados en los estudios del *Children's Oncology Group* y evaluados para la genética como parte de la Investigación Aplicable Terapéuticamente para generar la iniciativa de Tratamientos Efectivos. Los porcentajes son la incidencia aproximada en la LLA pediátrica. La LLA-B se

clasifica como enfermedad de riesgo bajo, intermedio o alto. Para la LLA-T, ningún subtipo genético está claramente asociado con los resultados, pero el grupo en su conjunto se considera un grupo de riesgo intermedio. Abreviaturas: LLA, leucemia linfoblástica aguda.<sup>4</sup>

## SUBGRUPOS GENÉTICOS DE BAJO RIESGO

### **Translocación (12;21)(p13;q22): *ETV6::RUNX1***

La fusión *ETV6::RUNX1* representa aproximadamente el 20% de LLA pediátrica y se asocia a resultados favorables. Hasta el 5% de los recién nacidos son portadores de la fusión *ETV6::RUNX1* y se requieren segundos golpes para la inducción de la leucemia. Estos pacientes se consideran candidatos para reducciones en la intensidad de la quimioterapia si las respuestas iniciales a la EMR son buenas.<sup>41</sup>

Este arreglo cromosómico es difícil de detectar, ya que solo se translocan pequeños segmentos. Hasta la aparición de técnica moleculares como FISH, Southern Blot y RT-PCR se detectaron transcripciones de fusión en hasta el 27% de los casos, por lo que es la más común en la LLA pediátrica. Se asocia con un inmunofenotipo precursor de células B y confiere un buen pronóstico.<sup>40</sup>

La importancia de esta translocación radica principalmente en la participación del gen *RUNX1*, el cual se encuentra en hasta el 20% de los pacientes con LLA. Este gen codifica para un factor de transcripción encargado de la maduración de la progenie de las CMH en médula ósea durante la adultez, al participar en la regulación del ciclo celular, además, participa en el desarrollo de las mismas durante la embriogénesis. Las variantes en este gen pueden aumentar el índice de proliferación mediante la regulación del *checkpoint* mitótico que normalmente restringe la división celular. Teniendo como resultado la aparición de inestabilidad genómica, lo que a su vez aumenta el daño al ADN y altera los mecanismos de reparación del mismo. Por otra parte, este gen se asocia con algunas vías de señalización oncogénicas, como WNT, BMP, TGF- $\beta$ , RAS-ERK, la vía de apoptosis,

reparación de ADN y regulación del ciclo celular mediada por p53, entre otras.<sup>38</sup> Por último, *RUNX1* regula genes que codifican para proteínas y ARN ribosomales mediante la unión a sus promotores. En resumen, una variante en el gen *RUNX1* confiere resistencia al estrés y disminuye la actividad biosintética de la CMH, proporcionando ventaja proliferativa.<sup>44</sup>

El segundo participante en esta translocación es el gen *ETV6*, un represor transcripcional que se une al ADN mediante su extremo C-terminal y cuyo extremo N-terminal en punta (PNT) puede auto asociarse y tiene función de oligomerización que activa la actividad leucemogénica. Participa durante la embriogénesis al mantener la vascularidad en el saco vitelino y la supervivencia de los diferentes tipos celulares, además de la regulación hematopoyética. Las variantes de línea germinal en este gen confieren predisposición a malignidad hematológica, como mieloma, leucemia y policitemia vera.<sup>45</sup>

Los pacientes con fusión *ETV6::RUNX1* e hiperdiploidía y EMR negativa el día 15 (como en *St. Jude Total Therapy XVI*) o el día 19 (como en *Total Therapy XV*) y al final de la terapia de inducción tienen un pronóstico excelente. En los estudios de *St. Jude Total Therapy*, los pacientes con la fusión *ETV6::RUNX1* e hiperdiploidía se tratan provisionalmente en el grupo de bajo riesgo (riesgo estándar del Instituto Nacional del Cáncer) independientemente de su edad o recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico, pero los pacientes con niveles elevados de ERM el día 15 ( $\geq 1\%$ ) o al final de la terapia de inducción ( $\geq 0,01\%$ ) o con afectación extramedular (sistema nervioso central o testículos) se tratan posteriormente en el grupo de riesgo estándar (NCI de alto riesgo). Este enfoque ha tenido éxito, con excelentes resultados para ambos subgrupos<sup>41</sup>

## SUBGRUPOS GENÉTICOS DE RIESGO INTERMEDIO

### **Translocación (1;19)(q23;p13): *TCF3::PBX1***

Se genera con la translocación  $t(1;19)(q23;p13)$  y está presente en aproximadamente el 2% al 5% de los casos de LLA pediátrica, que comúnmente

expresa la cadena  $\mu$  citoplásmica (un fenotipo pre-B). Como ocurre con la LLA ETV6::RUNX1, la fusión génica preleucémica TCF3::PBX1 está presente en aproximadamente el 0.6% de los recién nacidos sanos. La incidencia de esta variante de leucemia es mayor en los afroamericanos. Se ha asociado con mayor incidencia de recaída del SNC pero una menor incidencia de recaída hematológica en comparación con otras formas de LLA-B. En los pacientes tratados en el estudio Total XVI, la incidencia de recaída del SNC se redujo como resultado del aumento de la frecuencia de los primeros tratamientos intratecales. En el estudio TCCSG L92-13, la LLA reordenada con TCF3::PBX1 tuvo excelentes resultados con un año de quimioterapia intensiva desde el diagnóstico.<sup>41</sup>

La fusión génica de *TCF3::PBX1* producida por la translocación (1;19)(q23;p13) se ha identificado en aproximadamente en 5-10% de los casos de LLA. En el pasado se asoció a LLA de mal pronóstico debido a la relación que guarda con edades de diagnóstico más tempranas y conteo leucocitario alto. Sin embargo, gracias al empleo de nuevos agentes quimioterapéuticos la tasa de curación para pacientes con esta aberración cromosómica es elevada.<sup>46</sup>

## SUBGRUPOS GENÉTICOS DE ALTO RIESGO

### **Hipodiploidía**

La LLA hipodiploide, que se define por tener menos de 44 cromosomas o un índice de ADN de menos de 0,81, representa del 1% al 2% de la LLA pediátrica.

Se puede clasificar en tres subtipos distintos: casi haploide (24 a 31 cromosomas), hipodiploide bajo (32 a 39 cromosomas) e hipodiploide alto (40 a 43 cromosomas). La LLA casi haploide se asocia con mutaciones en la vía Ras (particularmente en NF1) y delección de IKZF3<sup>40</sup>. La LLA hipodiploide baja se caracteriza por mutaciones del gen TP53 además de las alteraciones somáticas en IKZF2 y RB1. Por lo tanto, los pacientes con LLA de hipodiploide bajo, deben someterse a pruebas de línea germinal para las variantes patógenas de la línea germinal de TP53 (es decir,

síndrome de Li Fraumeni) para permitir la modificación del tratamiento y evitar el uso de agentes carcinógenos. Recientemente, dos estudios multicéntricos demostraron que el TCH no confiere ningún beneficio en la LLA hipodiploide, en particular para los pacientes con ERM negativa después de la terapia de inducción de la remisión, para quienes la SSC fue aproximadamente del 70%. Por lo tanto, los pacientes con ERM persistentemente positiva pueden ser considerados para tratamiento con agentes moleculares dirigidos como inhibidores de BCL2 e inhibidores de PI3K o con inmunoterapia como terapia de anticuerpos bi-específicos o terapia de células T con receptor de antígeno quimérico.<sup>41</sup>

### **Translocación (9;22)(q34;q11): *BCR::ABL1***

Esta translocación es la más frecuente en la LLA en adultos. En la LLA infantil ocurre en el 3-6% de los casos. El segmento 3' del gen ABL1 del cromosoma 9 se transloca a la parte 5' del gen BCR en el cromosoma 22, creando un gen híbrido BCR::ABL1 que se transcribe en un ARNm quimérico que genera una proteína con un aumento de la función tirosina quinasa.

Si la ruptura ocurre en la región principal del grupo de puntos de ruptura (m-bcr) se crea una proteína de fusión de 210kDa, llamada p210BCR-ABL, esta proteína de fusión se observa en el 50% de los casos de LLA Ph+ adultos y 20% de LLA Ph+ infantil. Los pacientes restantes muestran una ruptura dentro de puntos de ruptura menores (m-bcr) que se traduce en una proteína de fusión BCR-ABL más pequeña llamada p190BCR-ABL. Existen puntos de interrupción raros dentro del gen BCR, que conducen a proteínas de diferentes tamaños. Las herramientas moleculares para la detección del reordenamiento BCR-ABL incluyen FISH y PCR que son complementarias a la citogenética. El pronóstico de LLA Ph+ es pobre tanto en la infancia como en los adultos.<sup>40</sup>

La fusión BCR::ABL1 es conocida por su participación en la leucemia mieloide crónica, sin embargo, es también una de las fusiones encontradas con mayor frecuencia en pacientes con LLA y está relacionada con el pronóstico de la misma.

*ABL1* es un protooncogén ubicado en 9q34.12 que codifica para una proteína tirosina-cinasa implicada en la división celular, adhesión, diferenciación y respuesta a estrés. Por su parte, *BCR* se ubica en 22q11.23 y su función no está aun dilucidada completamente.<sup>42</sup> La importancia de este gen radica en que una vez que la translocación entre los cromosomas 9 y 22 ocurre en sitios específicos dentro de estos genes, el derivativo 22 con la fusión génica *BCR::ABL1* produce una proteína tirosina-cinasa desregulada que contribuye a la inmortalidad celular mediante la activación anómala de vías de señalización celular, lo que lleva a inestabilidad genómica, proliferación anormal y amplificación de clonas inmaduras de las CMH.

48

Representa aproximadamente del 2 al 3% de la LLA pediátrica. Antes de que los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) estuvieran disponibles, la supervivencia de los pacientes que fueron tratados solo con quimioterapia convencional era pésima, y el TCH de un donante emparentado compatible o de un donante no emparentado durante la primera remisión proporcionó una cura en solo aproximadamente el 50% de los niños. La combinación de imatinib con TKI con quimioterapia con múltiples agentes mejoró significativamente los resultados, con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años que aumentó al 70% en el estudio Children's Oncology Group AALL0031. Un TKI de segunda generación, dasatinib, se dirige a las cinasas *ABL1* y *SRC*, tiene una actividad contra *BCR / ABL1* que es aproximadamente 300 veces más potente que la del imatinib y puede atravesar la barrera hematoencefálica. El estudio Children's Oncology Group AALL0622, en el que se utilizó dasatinib a 60 mg/m<sup>2</sup>/día, no mostró mejoría en los resultados en comparación con los del estudio AALL0031 anterior, en el que se administró imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/día). El Grupo de Cáncer de Niños de China ha demostrado que los pacientes que recibieron dasatinib (80 mg/m<sup>2</sup>/día) tuvieron una SSC y SG significativamente mejores y una tasa de recaída más baja en comparación con los que recibieron imatinib (300 mg/m<sup>2</sup>/día) en un estudio aleatorizado<sup>44</sup>. Ponatinib pertenece a una generación más reciente de inhibidores de la tirosina quinasa y tiene una potente actividad tanto en la LLA positiva para *BCR::ABL1* en las formas mutantes. El tratamiento con ponatinib en combinación con ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y

dexametasona (hiper-CVAD), alternando con dosis altas de metotrexato y citarabina, dio como resultado una excelente SSC a 2 años en adultos con LLA positiva para BCR / ABL1 recién diagnosticada. El uso de ponatinib en combinación con un régimen pediátrico que incluye asparaginasa y glucocorticoides puede resultar difícil, ya que el ponatinib también se asocia con un mayor riesgo de trombosis y pancreatitis.<sup>41</sup>

### **Arreglos que afectan al gen KMT2A (KMT2A-r)**

El gen KMT2A (MLL) se encuentra en el cromosoma 11q23 y puede reorganizarse con más de 80 genes asociados diferentes, que se observan tanto en la leucemia linfocítica como en la mieloide. La LLA reordenada con KMT2A se caracteriza por el fenotipo de células pro-B negativas para CD10 con co-expresión de marcadores mieloides. El reordenamiento de KMT2A se adquiere en el útero y se asocia con resultados desalentadores, especialmente en lactantes menores de 6 meses en el momento del diagnóstico con un recuento de leucocitos al inicio de  $\geq 300 \times 10^9/L$  o con una respuesta deficiente a la prednisona. Aunque se realizaron dos estudios internacionales aleatorizados para examinar la terapia estándar versus la terapia más intensiva antes de la terapia de mantenimiento (el estudio Interfant-99) y la terapia de consolidación de tipo mieloide versus la linfocítica (el estudio Interfant-06), no hubo diferencias significativas en los resultados entre intervenciones o estudios. El reordenamiento de KMT2A da como resultado el ensamblaje de un complejo de múltiples proteínas único con DOT1L, BRD4 y menina. Por lo tanto, existe un gran potencial para la terapia dirigida molecular con inhibidores de DOT1L, bromodominio, menina y BCL2. Se puede considerar la inmunoterapia con blinatumomab y células T con receptor de antígeno quimérico, autólogas o alogénicas, aunque existe la posibilidad de un cambio de linaje a leucemia mieloide aguda (LMA).<sup>41</sup>

El gen KMT2A está localizado en 11q23.3, también es conocido como *MLL1* (*mix-lineage leukemia 1*). Codifica para un coactivador de la transcripción cuya función principal es la regulación de la expresión de genes durante el desarrollo embrionario



y la hematopoyesis. La proteína nuclear tiene varios dominios funcionales, un dominio SET con actividad metiltransferasa de H3K4 (histona 3-lisina 4) que media modificaciones en la cromatina asociadas a activación transcripcional epigenética y regula genes específicos incluyendo a muchos de la familia HOX. Otras funciones involucran el desarrollo neuronal durante el periodo neonatal mediante un sistema de memoria epigenética <sup>12</sup>

Los arreglos cromosómicos que implican este gen pueden encontrarse en hasta 10% de los casos de LLA en pacientes pediátricos y 5% en pacientes adultos, y al estar presente en la forma de gen quimérico, forma distintas proteínas con más de 90 genes. Los compañeros más comunes son *AFF1* (en hasta 50% de los casos de LLA con arreglo cromosómico de *KMT2A*), *MLLT3* y *MLLT1*.<sup>49</sup>

### **Translocación (1;19)(q23;p13), E2A::PBX1**

Esta translocación fue descrita por primera vez en 1984. Estudios posteriores la confirman como una de las translocaciones comunes en la LLA infantil, presentándose en el 25% de los casos de LLA de células pre B. Las características clínicas incluyen un recuento alto de leucocitos, niveles altos de DHL y un cariotipo pseudodiploide. A nivel molecular el gen TCF3 en el cromosoma 19 se fusiona con PBX1 en el cromosoma 1. Los estudios pediátricos han demostrado mal pronóstico en niños por lo que resulta favorable un tratamiento intensificado. <sup>40</sup>

TCF3::HLF es un subtipo de LLA poco común (que representa < 0.5% de los casos) pero muy agresivo. En su mayoría es resistente a la quimioterapia convencional y tiene resultados extremadamente pobres incluso con quimioterapia intensificada y TCH. Se caracteriza por el enriquecimiento de firmas de genes de células madre y mieloides, deleciones de PAX5 y VPREB1 y mutaciones de genes de la vía Ras. Los estudios preclínicos y de perfiles de actividad farmacológica han mostrado una actividad frente un inhibidor de BCL-2, venetoclax. Se ha logrado remisión molecular posterior a tratamiento con blinatumomab.<sup>41</sup>

## **11q23/Anormalidades de KMT2A**

Un evento molecular común es la interrupción del gen KMT2A ubicado en el cromosoma 11, banda 11q23. Se producen tanto en LLA y LMA. Se sabe que más de 30 loci cromosómicos participan en el reordenamiento de KMT2A. En la LLA los genes asociados más comúnmente en los reordenamientos de KMT2A son AF4 (4q21) y ENL (19p13). La translocación (4;11) (q21;q23) se observa en más del 60% de los lactantes con LLA, 2% niños y 3-6% adultos. Se asocia con la edad temprana (generalmente menores de 2 años), sexo femenino y alto recuento de leucocitos, se asocia a visceromegalias e infiltración a SNC. <sup>40</sup>

## **Arreglos que afectan al grupo (*cluster*) de genes *IGH* (*IGH@-r*)**

El gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas se localiza en 14q32.33. Cada inmunoglobulina está conformada por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas; las cadenas pesadas las codifica el gen *IGH* mientras que las cadenas ligeras pueden ser de dos tipos: kappa o lambda y sus genes se localizan en 2p11.2 y en 22q11.2, respectivamente. El gen *IGH* está constituido por varios segmentos: V (variable), D (diversidad), J (unión) y C (constante). Durante la maduración de las células B se llevan a cabo procesos de recombinación que unen los segmentos para dar lugar a la cadena pesada, donde se genera un pre-mRNA constituido por V-D-J que es similar en los genes *IGHG*, *IGHA* e *IGHE* para dar lugar a las cadenas pesadas gamma, alfa y épsilon; esto amplía la diversidad de inmunoglobulinas específicas para el reconocimiento de antígenos. Además, se obtiene una variación adicional a partir de la adición aleatoria de nucleótidos mediante la acción de una desoxinucleotidiltransferasa y por hipermutación somática. <sup>50</sup>

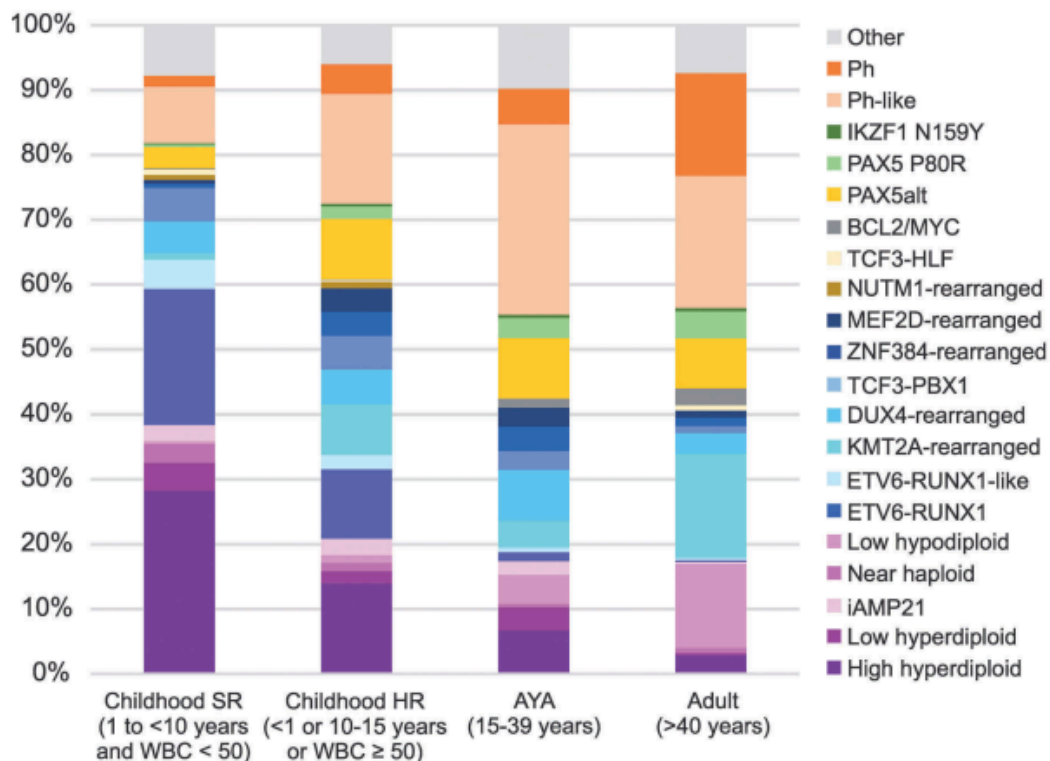
En la actualidad se reconoce la participación del gen *IGH@* en el desarrollo de neoplasias hematológicas, donde se observan numerosas translocaciones cromosómicas que afectan la banda 14q32. Como consecuencia de estas alteraciones cromosómicas, los genes del otro cromosoma son

transcripcionalmente afectados por la cercanía de la región *enhancer* del gen *IGH@*. Algunos de los genes más frecuentemente afectados regulan diferentes procesos celulares, como *BCL2* implicado en la apoptosis, *MYC*, *CCND1* y *CCND2* en la progresión del ciclo celular y, *BCL3* y *BCL10* en la señalización del ciclo celular. Sin embargo, considerando a la LLA, las translocaciones de este gen son menos frecuentes (11% de las LLA).<sup>46</sup> En estos casos se han descrito translocaciones que implican al gen *CRLF2*, la familia de genes *CEBP*, *EPOR* e *ID4*. De las anteriores, la translocación de *IGH@* más frecuente es la que afecta al gen *CRLF2*, el cual se encuentra en la región 1 pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, presentándose en hasta 25% de las fusiones. La segunda translocación más frecuente es con la familia de genes *CEBP*. Las translocaciones del gen *IGH@* reubican genes cerca de las secuencias en este locus, llevando a la activación de protooncogenes, según sea el gen implicado.<sup>52</sup>

Las translocaciones cromosómicas que afectan el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (*IGH@*) en la banda cromosómica 14q32 conducen a la expresión ectópica de los genes asociados por yuxtaposición a potenciadores dentro del locus. Pueden estar involucrados numerosos oncogenes, que desempeñan funciones clave en los procesos celulares, incluida la apoptosis (*BCL2*), la progresión del ciclo celular (*MYC*, *CCND1*, *CCND2* y otros) o la señalización intracelular (*BCL3*, *BCL10*)

Los reordenamientos de *IGH@* se encuentran con frecuencia en tumores malignos de células B maduras y representan importantes marcadores de diagnóstico y pronóstico. Son menos frecuentes en la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (BCP-ALL), que se observa en aproximadamente el 11 % de los pacientes adultos (2) y el 4 % de los casos infantiles. Se asocia a translocación del cromosoma 14. En el caso de t (8; 14) (q11; q32) se encuentra principalmente en niños y adultos jóvenes y está fuertemente asociada con el síndrome de Down (alrededor del 30% de los casos). Las anomalías más frecuentemente asociadas a la t (8; 14) (q11; q32) son la ganancia del cromosoma X y la trisomía 21 como anomalía adquirida.

Se ha demostrado en series cortas de casos en pacientes adolescentes y adultos con translocaciones IGH@ tienen supervivencias generales y libres de eventos más cortas y el pronóstico dependerá del gen involucrado. La desregulación de CRLF2 por translocaciones IGH@, que es el reordenamiento mejor documentado clínicamente, se ha asociado con un mal resultado debido a una mayor incidencia de recaída, especialmente en adolescentes y adultos. Por lo tanto, se requiere la evaluación de la importancia pronóstica de cada translocación específica de IGH@ en futuros estudios clínicos.<sup>52</sup>



**Figura 2. Distribución de los subtipos de leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) dentro de cada grupo de edad.** SR: riesgo estándar; HR: alto riesgo; WBC: recuento de glóbulos blancos. AYA: adolescente y adulto joven<sup>10</sup>

## IMPLICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN EL PRONÓSTICO

De acuerdo a los protocolos estándar utilizados actualmente, la t (12;21), dic(9;12), hiperdiploidía con un número de cromosomas entre 51 y 55, se asocia a un pronóstico favorable (ver Figura 2). Los pacientes con un cariotipo normal, una deleción del brazo largo del cromosoma 6 o una deleción 9p o 12p muestran un pronóstico intermedio. Para los pacientes con t(9;22) el resultado es un mal pronóstico con estrategias de tratamiento intensivo, incluido el trasplante alogénico de médula ósea. Para los paciente con t(1;19), t(4;11) o t(8;14) y variantes, el pronóstico podría mejorarse con una terapia intensificada.<sup>40</sup>

### Tratamiento

La tendencia actual es realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente recientemente diagnosticado de LLA; es decir, vamos a administrar un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y vamos a tratar de no sobre tratar al paciente de riesgo estándar. Para ello, debemos clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.<sup>58</sup>

En la actualidad, el tratamiento de la LLA depende de las distintas características del paciente, incluyendo la edad, el sexo, el conteo leucocitario inicial, la morfología celular, el inmunofenotipo y la presencia de anomalías citogenómicas. En México se opta por establecer un tratamiento de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica (Secretaría de Salud, 2009), cuyo objetivo es erradicar el 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal. Existen diversos esquemas terapéuticos de los que se prefieren aquellos que emplean dosis altas de quimioterapia combinada y según sea el caso, pueden dividirse en etapas de inducción, de consolidación o intensificación, de mantenimiento y de profilaxis para sistema nervioso central.<sup>59</sup>

Actualmente, tras la adición a la quimioterapia de los inhibidores de la tirosín kinasa, como el imatinib, el pronóstico de los pacientes con LLA Phi+ t(9;22) ha mejorado

espectacularmente, dejando de ser, en el momento actual, una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión <sup>59</sup>

Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas que dura la inducción no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida. Según los grupos de riesgo, se pueden definir 4 grupos: <sup>59</sup>

Bajo riesgo: LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de  $50 \times 10^9/L$  y presentar la fusión ETV6::RUNX1 y/o hiperdiploidía (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios, tienen un pronóstico excelente.

Riesgo estándar: las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión ETV6::RUNX1 o trisomías).

Alto riesgo: resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.

Pacientes de muy alto riesgo: este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial, no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento.

Lactantes: la leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el mayor estudio multicéntrico realizado (INTERFANT 99) son del 46.4% y 53.8%, respectivamente, a los 5 años <sup>63</sup>

Así pues, el tratamiento está dirigido a los distintos grupos de riesgo, en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. <sup>63</sup>

## **Respuesta Morfológica a la Terapia**

Los pacientes que requieren dos o más ciclos de quimioterapia de inducción para lograr la remisión completa tienen un pronóstico mucho peor que aquellos que logran la remisión completa dentro del primer mes del diagnóstico. La persistencia de blastos en muestras de médula ósea obtenidos al día 7 o 14 después de comenzar la quimioterapia se correlaciona fuertemente con un mal pronóstico.<sup>64</sup>

El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Decimos que un paciente está en remisión completa, cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada. Tras el ingreso inicial (aproximadamente 10-15 días), el paciente acude casi a diario al hospital para recibir la quimioterapia IV, mientras en casa recibe quimioterapia oral. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%<sup>64</sup>

El tratamiento quimioterapéutico y estratificado, basado en el riesgo de recaída, ha favorecido exitosamente la curación del cáncer. Éste, tiene como objetivo principal la remisión clínica y hematológica y el mantenimiento de la misma.<sup>65</sup>

## **EVALUACIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) POR CITOMETRÍA DE FLUJO**

La respuesta al tratamiento temprano es en la actualidad posiblemente el factor pronóstico independiente más importante en la LLA de estirpe B de edad pediátrica. Por consiguiente, se han desarrollado varios métodos moleculares e inmunológicos para evaluar la muerte de células leucémicas en tiempo real durante la fase inicial de tratamiento. Algunos grupos colaborativos grandes, tal como BFM, han optado

por un sistema de clasificación basado casi exclusivamente en EMR; otros, como COG, DFCI y SJCRH proponen una combinación de EMR y genética como el mejor predictor de resultado.<sup>65</sup>

Medir la eliminación temprana de células leucémicas en la médula ósea por citometría de flujo (“EMR por citometría”) es actualmente uno de los métodos más sensibles para detectar EMR (permite la detección de 1 célula leucémica en  $10^4$  o más células normales). Los sujetos con enfermedad muy sensible ( $<1\%$  células leucémicas entre las células mononucleares de médula ósea al día 19) pueden ser identificados por inmunofenotipos expresados solamente por blastos leucémicos (y por lo tanto ausente en células linfoides normales). Los sujetos con citorreducción rápida (por ejemplo,  $<1\%$  células leucémicas al día 19) constituyen uno de los subgrupos de mejor pronóstico identificados entre los niños con LLA, y son candidatos ideales para regímenes de tratamiento menos tóxicos. En la actualidad es práctica común usar un segundo punto de evaluación de EMR más adelante en el tratamiento, con fines confirmatorios. Para sujetos con  $<1\%$  células leucémicas en forma temprana, el segundo momento ofrece una evaluación confirmatoria del pronóstico favorable. Para sujetos con  $\geq 1\%$  células leucémicas en forma temprana, el segundo momento ofrece la oportunidad de documentar respuesta tardía. El umbral para el segundo punto de evaluación es siempre más estricto (frecuentemente  $<0.01\%$  cuando se utiliza citometría de flujo), ya que los sujetos reciben cursos adicionales de tratamiento antes del segundo momento, y se espera una reducción continuada de la carga leucémica.<sup>65</sup>

La principal alternativa a la citometría de flujo es realizar la evaluación de EMR por Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR); sin embargo, los costos, la tasa de resultados indeterminados (frecuentemente  $>10\%$ ), y la tasa de contaminación limitan la factibilidad de implementación favoreciendo la técnica de citometría de flujo. Estudios de EMR por citometría utilizando muestras de médula ósea tempranamente en la inducción (días 15-19) han mostrado: (a) una asociación entre la eliminación de células leucémicas y el resultado del paciente, (b) una correlación con la incidencia acumulada de recaída (CIR), y (c) un mayor impacto pronóstico



que las variables convencionales. Por ejemplo, en un estudio solamente 6% de los sujetos sin blastos detectables después de 3 semanas de terapia de inducción recayeron. La determinación de EMR al final de la inducción (días 32-44 en la mayoría de los protocolos de tratamiento) es también altamente predictiva del resultado. Sin embargo, realizar citometría de flujo en este momento es considerablemente más riesgoso y complejo, debido a la frecuente presencia de hematogonias (precursores linfoides normales frecuentemente hallados en aspirados de médula ósea después del tratamiento y cuya morfología e inmunofenotipo son similares a los de los blastos encontrados en LLA). Confundir hematogonias con blastos leucémicos lleva a resultados de EMR falsamente positivos y un incremento innecesario en la intensidad del tratamiento. Por esta razón, la mayoría de los estudios que evalúan EMR al final de inducción utilizan la técnica de PCR y sólo recurren a la citometría de flujo como una estrategia de respaldo para los resultados de PCR indeterminados.<sup>65</sup>

### **Fases de la Terapia**

En general, los regímenes de tratamiento para los niños con LLA recién diagnosticada incluyen 3 fases: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento, con una duración de 2 a 2.5 años.

El pilar fundamental del tratamiento para la LLA incluye vincristina, corticoesteroides y una antraciclina. A partir de esto, cada esquema agrega otros quimioterapéuticos como la ciclofosfamida, el metotrexate y la citarabina. O bien, luego de la fase de inducción, en algunos casos se realiza alotrasplante de células madre<sup>66</sup>

El tratamiento de mantenimiento tiene una duración de 2 a 2.5 años aproximadamente. Durante este periodo, se vigilan el conteo de neutrófilos, plaquetas, nivel de hemoglobina, niveles séricos de colesterol y distintas características físicas y funcionales del paciente para establecer el grado de toxicidad que el esquema implementado ejerce sobre el paciente (Pui y Evans, 2006). Por otra parte, la respuesta a tratamiento, también dicho como la rapidez con la que son eliminadas las células leucémicas después de iniciar el tratamiento,

puede evaluarse en la médula ósea entre el séptimo y el catorceavo día, luego de recibir tratamiento de inducción con prednisona y metotrexate intratecal por 7 días. La reducción del número de células leucémicas menor a  $1000/\text{mm}^3$ , tienen un pronóstico favorable, por lo que se considera que la respuesta al tratamiento es adecuada <sup>67</sup>

De los esquemas de quimioterapia más empleados en la actualidad, el protocolo del Hospital St. Jude en Memphis, Tennessee, E.U.A. llamado Total Therapy XV (TXV), ha alcanzado una tasa de supervivencia a 5 años de 93.5%; con este protocolo se observó que la radiación craneal profiláctica utilizada en la terapia estándar, podía sustituirse totalmente por quimioterapia intratecal e intensificación de la terapia sistémica, con el objetivo de reducir los efectos posteriores como neoplasias secundarias, déficit neurocognitivo y endocrinopatías. Este esquema TXV se divide en etapa de inducción de remisión/consolidación, de continuación, terapia dirigida al sistema nervioso central y en algunos casos, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. La etapa de inducción/consolidación inicia con metotrexate, luego de cuatro días, la remisión es inducida con prednisona, vincristina, daunorrubicina y asparaginasa. A los 19 días de haber iniciado, se evalúa la enfermedad mínima residual en médula ósea; y, en aquellos pacientes que presenten  $\geq 1\%$  de blastos se administran tres dosis más de asparaginasa. La terapia de inducción subsecuente consiste en ciclofosfamida, mercaptopurina y citarabina. Una vez que se restaura la hematopoyesis (alrededor del día 46), se procede con la siguiente etapa de la quimioterapia. Para la continuación del esquema, se toma en cuenta la clasificación de riesgo, por lo que se optará por mercaptopurina diariamente y metotrexate una vez por semana, con pulsos de dexametasona y vincristina, o asparaginasa una vez por semana. Para la etapa de terapia del sistema nervioso central se administra citarabina intratecal y quimioterapia triple intratecal. Por último, aquellos pacientes con alto riesgo pueden recibir terapia de re-intensificación para reducir la EMR al máximo antes de llevar a cabo un trasplante de células hematopoyéticas. <sup>67</sup>

La fase de inducción a la remisión está diseñada para destruir rápidamente las células leucémicas medibles y minimizar la carga residual (es decir, el número total de células leucémicas en el cuerpo). La fase de intensificación o consolidación están diseñada para reducir aún más la carga celular de leucemia y abordar los problemas de resistencia a los medicamentos anti leucémicos. La fase de mantenimiento que consiste en quimioterapia a dosis baja, está diseñada para erradicar la carga celular de leucemia residual. En todas las fases, los tratamientos dirigidos al SNC (por ejemplo, la quimioterapia intratecal) son un componente esencial porque muchos agentes administrados por vía sistémica no penetran adecuadamente el cerebro y la médula espinal.<sup>68</sup>

### **Inducción a la Remisión**

Esta fase está diseñada para reducir la carga de células leucémicas a un nivel clínico y hematológico indetectable. La remisión hematológica se define como el logro de la médula ósea normo celular con 5% o menos de blastos y sin presencia de linfoblastos en sangre periférica con retorno de recuentos sanguíneos periféricos “normales”, es decir, granulocitos superiores a 500 – 1000/mm<sup>3</sup>, plaquetas superiores a 100 000 /mm<sup>3</sup>. La remisión completa se define como el logro de estos criterios junto con la ausencia de signos y síntomas de leucemia extramedular. La duración de la mayoría de los regímenes de inducción es de 4 a 6 semanas e induce la remisión completa (RC) en aproximadamente el 98% de los casos pacientes pediátricos.

Los ensayos clínicos en la década de los sesenta demostraron que las combinaciones de dos agentes eran consistentemente superiores a los agentes únicos para inducir la remisión completa en niños con LLA. La vincristina y la prednisona produjeron una remisión completa en aproximadamente 90% de los pacientes pediátricos con LLA. La adición de un tercer fármaco aumento el número de pacientes que alcanzaron la remisión completa como la supervivencia sin recaídas a largo plazo.<sup>68</sup> Los regímenes de inducción actuales, por lo tanto, consisten de al menos cuatro agentes, con mayor frecuencia L. asparaginasa, antraciclina, vincristina y prednisona.<sup>69</sup>

El inicio del tratamiento de SNC es un componente integral de la terapia de inducción. En general, se recomienda administrar quimioterapia intratecal con la primera punción lumbar diagnóstica para reducir el riesgo de sembrar inadvertidamente las meninges con linfoblastos de sangre periférica. Los pacientes con blastos en LCR al diagnóstico o punción lumbar traumática con blastos, reciben más dosis de quimioterapia intratecal durante la fase de inducción. El fracaso para lograr la remisión después del primer mes de tratamiento es poco común, ocurre en menos del 5%. A pesar de esta tasa de remisión completa relativamente alta, la supervivencia general para los pacientes con antecedente de fracaso a la inducción inicial es pobres, con tasas de supervivencia global a largo plazo de 20-30%.<sup>69</sup>

### **Consolidación**

Los objetivos de esta fase son reducir aún más la carga de la enfermedad y ajustar la intensidad del tratamiento según el riesgo de recaída posterior.

Tiene una duración aproximada de 24 semanas. En esta etapa de intensificación se evalúa la opción de administrar quimioterapia intratecal si el paciente es considerado de alto riesgo para evitar la invasión de las células leucémicas a SNC. El metotrexato es crucial para controlar la leucemia sistémica y también la enfermedad del SNC y testicular, el cual se administra a dosis altas (2-5 gr/m<sup>2</sup>), más recates de ácido fólico.

### **Mantenimiento**

Fase en la que los pacientes son tratados con quimioterapia menos intensa para completar al menos 2 años de terapia. La mayoría de los regímenes consisten en dosis bajas semanales de metotrexate y mercaptopurina en algunos casos combinado con Vincristina y Prednisona.<sup>71</sup>

### **Terapia dirigida a Sistema Nervioso Central**

Debido al alto riesgo de secuelas neurocognitivas tardías, endocrinopatía y cánceres secundarios, la irradiación craneal ha sido reemplazada en gran parte por

quimioterapia intratecal, además de quimioterapia sistémica que tiene efectos sobre el SNC (p. Ej., Dexametasona, metotrexato en dosis altas y asparaginasa).<sup>72</sup>

### **Inmunoterapia**

La inmunoterapia consiste en la administración de anticuerpos (p. Ej., Blinatumomab o inotuzumab ozogamicina).

Blinatumomab tiene dos fragmentos Fv monocatenarios diferentes: uno se une al antígeno CD3 y activa la citotoxicidad de las células T, y el otro se une al antígeno CD19 de las células B, que se expresa en la mayoría de las células LLA-B. En los estudios realizados en pacientes con LLA-B refractaria / recidivante, presentan una mejor tasa de remisión completa y supervivencia que aquellos que recibieron quimioterapia habitual, refiriendo una mayor supervivencia libre de enfermedad a 2 años, supervivencia global, con menores incidencias de neutropenia febril, infección y sepsis en comparación con el grupo de quimioterapia. El síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad son efectos adversos del blinatumomab, y su incidencia y gravedad pueden reducirse disminuyendo la carga de la enfermedad antes del tratamiento.<sup>73</sup>

Inotuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado conjugado con caliqueamicina. Los estudios en pacientes adultos con LLA de células B refractarios al tratamiento o en recaída que recibieron inotuzumab tuvieron una mejor tasa de remisión y supervivencia. En pacientes pediátricos con LL-B recidivante/refractaria, se observó una remisión completa en el 67%.<sup>74</sup>

### **Citogenética y pronóstico en LLA**

Elyamany et al. examinaron una cohorte de 110 casos de LLA para determinar los perfiles citogenéticos y la prevalencia de mutaciones de FLT3 y el análisis de las anomalías observadas con más frecuencia y sus correlaciones con otros factores biológicos y resultados de los pacientes. De 110 pacientes, 98 eran LLA de linaje B y 12 LLA de células T. Todos los pacientes fueron tratados por el protocolo UKALL 2003 y estratificados por riesgo según criterios previamente publicados. El análisis citogenético mostró anomalías cromosómicas en 68 de 102 casos con una

incidencia global del 66,7%. Las anomalías cromosómicas más frecuentes en la LLA fueron hiperdiploidía, t (9; 22), t (12; 21) y reordenamientos del gen KMT2A. Los datos mostraron que las mutaciones de FLT3 no son comunes en pacientes con LLA (4,7%) y no tienen relevancia pronóstica en pacientes pediátricos con LLA. Por el contrario, t (9; 22), los reordenamientos del gen KMT2A y la hipodiploidía fueron signos de mal pronóstico en la LLA infantil con una alta tasa de recaída y una supervivencia general más corta en comparación con el grupo de riesgo estándar ( $p = 0,031$ ). -la supervivencia libre también fue peor ( $p = 0,040$ ).<sup>75</sup>

Chennamaneni et al desarrollan un estudio cuyo objetivo principal era analizar el impacto de la citogenética en las respuestas post inducción y la supervivencia libre de eventos (SSC) en pacientes pediátricos con LLA. Se estudiaron un total de 240 pacientes con edad, s, 125 (52%) pacientes tenían citogenética evaluable. De estos, 77 (61,6%) pacientes tenían citogenética normal, 19 (15,2%) tenían translocación t (9; 22), 10 (8%) tenían citogenética desfavorable que incluía t (9; 11), hipodiploidía y cariotipo complejo, 10 (8%) tenían citogenética favorable que incluía t (12; 21), t (1; 19) e hiperdiploidía alta, 9 (7,2%) tenían citogenética diversa. El 71% de los pacientes fueron tratados con el protocolo MCP 841, mientras que el 29% de los pacientes recibieron el protocolo BFM ALL 95. La supervivencia libre de eventos (SSC) a 3 años y la SG de todo el grupo fueron 52% y 58%, respectivamente. En el análisis univariado, la SSC y la SG fueron significativamente más bajas en t (9; 22) en comparación con la citogenética normal ( $P = 0,033$  y  $P = 0,0253$ , respectivamente) y no fueron significativas para otros subgrupos en comparación con la citogenética normal. En el análisis multivariado, la SSC fue significativamente menor para t (9; 22) y subgrupos desfavorables.<sup>76</sup>

Reddy et al, realizaron el cariotipo de muestras de médula ósea de 204 pacientes con LLA recién diagnosticada. Los cariotipos más comunes observados fueron normales en 39,7% (N = 81), hiperdiploidía en 12,7% (N = 26), t (9; 22) en 4,4% (N = 9), t (1; 19) en 3,9% (N = 8). A los pacientes que no estaban en remisión morfológica después de la quimioterapia de inducción tuvieron peor pronóstico (HR 4,86; IC del 95% 2,67–8,84,  $p < 0,001$ ). Los pacientes con citogenética favorable

tuvieron una mejor supervivencia general (HR 0,36; IC del 95% 0,12–1,05,  $p < 0,05$ ). En el análisis multivariado, el logro de la remisión morfológica emergió como el predictor más significativo de supervivencia ( $p < 0,001$ ). El reordenamiento del gen KMT2A y la fusión ETV6::RUNX1 se observaron con menos frecuencia en comparación con los datos occidentales.<sup>77</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad el cáncer en la población pediátrica representa un problema de salud pública ya que la tasa de incidencia y mortalidad han incrementado de forma desproporcional siendo el cáncer hematopoyético la principal causa de mortalidad en niños de 2 a 6 años de edad lo que implica grandes estragos en la salud infantil. Se han diseñado nuevos protocolos de diagnóstico y tratamiento quimioterapéutico que mejoran la supervivencia en pacientes con leucemia aguda sin embargo existen factores de riesgo y condiciones propias del paciente los cuales influyen de manera directa en el pronóstico de la enfermedad.

Se ha observado que la incidencia de LLA en México es de las más altas del mundo (>60/millón de habitantes por año). Por otra parte, la tasa de mortalidad es muy elevada ya que la supervivencia a cinco años se ha calculado en un 65%.

El estudio citogenómico de la LLA infantil nos ayudará a determinar si nuestra población de enfermos presenta fusiones génicas, desbalances genómicos relacionados con un pronóstico grave; también podremos visualizar el grado de heterogeneidad celular o evolución clonal que presenta cada paciente; y además, nos permitirá clasificar la enfermedad en varios subtipos biológicos y evaluar su efecto en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia libre de evento.

El estudio es factible ya que la Unidad de Investigación Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Centro Médico Nacional de Occidente atiende población pediátrica de más de 5 estados de la república y cuenta con personal capacitado para diagnóstico y tratamiento de patologías hematológicas de este tipo.

El cáncer infantil en México es la primera causa de muerte por enfermedad en niños de 1 a 15 años, siendo la LLA el tipo de cáncer más frecuente en esta población. A pesar del gran beneficio que ha representado la cobertura universal que el gobierno brinda para el tratamiento de cáncer en menores de 18 años existen puntos en la atención que son susceptibles de mejora. Estos aspectos que mejorar incluyen: el retraso o imprecisión en el diagnóstico, la correcta identificación de variaciones genéticas de la enfermedad con implicación pronóstico, la determinación adecuada y oportuna de la enfermedad mínima residual (EMR), el cuidado de soporte, el trabajo colaborativo, prevención del abandono de tratamiento, y el apoyo nutricional.

Como país de ingreso medio, México comparte un número de problemas socioeconómicos y de salud con otros países de Latinoamérica que resultan de un cambio notable del perfil epidemiológico de enfermedades transmisibles hacia no transmisibles; sin embargo, muchos de estos problemas económicos y de salud están siendo abordados. El gobierno mexicano contribuye apreciablemente al diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil, particularmente en las poblaciones más vulnerables; el capital humano necesario para brindar tratamiento para el cáncer infantil existe, y nuevas tecnologías que han sido desarrolladas e incorporadas para refinar el diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil están cada vez más disponibles en el país. Es oportuno, por lo tanto, utilizar los recursos disponibles y las nuevas herramientas de la mejor manera posible e introducir una estrategia más dirigida para el diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil en México.

Históricamente, la tolerancia al tratamiento ha sido un gran obstáculo para la eficacia clínica en la hemato-oncología pediátrica global, y específicamente en niños y adolescentes mexicanos con LLA. El uso de protocolos internacionales actuales para LLA en edad pediátrica altamente intensificados en países de ingresos bajos o medios no ha sido tan eficaz como se esperaría; en primera instancia por un exceso de toxicidad relacionada a tratamiento (incluyendo morbilidad y mortalidad relacionada a tratamiento por infección, hemorragia y otros efectos secundarios



esperados o idiosincráticos), pero también debido a dificultades adicionales con la eficacia clínica tales como problemas con la disponibilidad de fármacos, retrasos en el tratamiento debidos a falta de infraestructura que afectan el cumplimiento del plan de tratamiento, diferencias genéticas del sujeto con leucemia, y el problema del abandono de tratamiento, entre otros, aunque este último es actualmente menor en muchos países de ingreso medio, como México, en comparación con lo que ocurría hace una o dos décadas.

El tratamiento de la LLA en México se ha basado tradicionalmente en esquemas terapéuticos internacionales que han demostrado ser efectivos en los países desarrollados. Sin embargo, desafortunadamente, estos resultados no se han reproducido. Las razones de los resultados inferiores incluyen muerte por toxicidad, abandono del tratamiento y desviaciones del esquema terapéutico, producto de falta de acceso al rango completo de medicamentos o pruebas de diagnóstico recomendadas.

La alternativa es continuar el uso de protocolos técnicos (guías de tratamiento) actualmente disponibles, las cuales han resultado en falta de acceso a estudios moleculares y evaluación de EMR en hasta una tercera parte de los pacientes y una muerte por toxicidad de 12% (con rango de 8-30%). Adoptar una estrategia estandarizada de tratamiento apoyada por una evaluación prospectiva de eventos y la disminución de la intensificación basada en evidencia, se percibe que está en el mejor interés del niño o adolescente con LLA que se presente a las instituciones participantes.

Desafortunadamente, en nuestro país, los pacientes con LLA se siguen clasificando en grupos de riesgo considerando únicamente la edad al diagnóstico y el conteo de leucocitos; y en ocasiones, se suman las características morfológicas e inmunofenotípicas. Dado que esta clasificación de riesgo determina el tratamiento en cada paciente, entonces la alta tasa de mortalidad y de recaídas de los pacientes mexicanos pudiera ser una consecuencia de una clasificación deficiente del riesgo para definir el esquema terapéutico.

El estudio citogenómico de la LLA infantil nos ayudará a determinar si nuestra población de enfermos presenta fusiones génicas, desbalances genómicos relacionados con un pronóstico grave; también podremos visualizar el grado de heterogeneidad celular o evolución clonal que presenta cada paciente; y además, nos permitirá clasificar la enfermedad en varios subtipos biológicos y a largo plazo, evaluar su efecto en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia libre de evento

## **JUSTIFICACIÓN**

### **Magnitud**

La leucemia ocupa el primer lugar de enfermedades malignas en la edad pediátrica en nuestro país. En México se reporta una incidencia de 78.1 casos nuevos por cada millón de habitantes al año. Hoy en día los esquemas de tratamiento han mostrado resultados eficaces, logrando una remisión inicial en más del 80% de los pacientes; sin embargo, un alto porcentaje de estos tienden a recaer en la enfermedad por lo que es importante el seguimiento estricto durante todo el tratamiento y posterior al mismo.

### **Trascendencia**

El pronóstico de cada paciente se establece de acuerdo a criterios del NCI que consiste en edad al diagnóstico, conteo leucocitario, presencia/ausencia de enfermedad extramedular, citogenética, respuesta temprana al tratamiento e inmunofenotipo. Dichos criterios se han visto modificados, actualmente esta clasificación también incluye características citogenómicas y moleculares de la población celular neoplásica.

### **Vulnerabilidad**

Sin embargo, en países en vías de desarrollo como el nuestro la clasificación del NCI sigue formando parte del abordaje de LLA en pacientes pediátricos sin incluir los estudios citogenómicos como auxiliar en el diagnóstico.

## **Factibilidad**

El estudio es factible ya que la Unidad de Investigación Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Centro Médico Nacional de Occidente atiende población pediátrica de más de 5 estados de la república y cuenta con personal capacitado para diagnóstico y tratamiento de patologías hematológicas de este tipo. Por lo cual se cuenta con todos los elementos tanto materiales como de recursos humanos para poder realizar el estudio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la respuesta al final de la terapia de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA de células B con las fusiones génicas *ETV6::RUNX1*, *BCR::ABL1*, arreglos de *IGH* y arreglos de *KMT2A* en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente?

## **HIPÓTESIS**

Dado que este estudio es descriptivo, no se considera necesaria la inclusión de una hipótesis.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la respuesta al final de la inducción a la remisión en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA de células B con las fusiones génicas *ETV6::RUNX1*, *BCR::ABL1*, arreglos de *IGH* y arreglos de *KMT2A* atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

### **Objetivos específicos**

- Identificar las fusiones génicas *ETV6::RUNX1*, *BCR::ABL1*, de *IGH* y de *KMT2A* en pacientes con LLA-B.
- Describir las características clínicas y hematológicas entre las diferentes categorías de las fusiones génicas.

- Describir el resultado de la terapia de inducción a la remisión en cada categoría.
- Determinar las anomalías citogenómicas más frecuentes. Identificar si existe diferencia entre la clasificación de riesgo otorgada previo y post realización de estudio citogenético.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño metodológico**

Estudio retrospectivo y descriptivo.

### **Universo de estudio**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B, atendidos entre marzo 2019 a octubre 2021 en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social que cumplan con los criterios de selección.

### **Tipo de muestra**

No probabilístico de casos consecutivos

### **Cálculo de la muestra**

Se incluirán a todos los casos que cumplan con los criterios de selección en el periodo de estudio propuesto.

### **Criterios de selección**

Criterios de inclusión del grupo de estudio.

1. Expedientes completos de pacientes con derechohabencia del IMSS.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo comprendido de marzo del 2019 a octubre 2021 positivos para cualquiera de las fusiones génicas ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, IGH::varios y KMT2A::varios
3. Expedientes de pacientes que no hayan recibido tratamiento quimioterapéutico previo.

Criterios de no inclusión.

1. Expedientes de pacientes que no cuenten con determinación citogenética.
2. Pacientes que no continuaron el seguimiento.
3. Pacientes con datos o expedientes incompletos

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

Se harán 4 grupos de pacientes formados de acuerdo con la fusión génica que presenten: ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, IGH::varios y KMT2A::/varios.

Todas las variables se registrarán en una base de datos (utilizando el programa Excel). Estas variables serán: 1) categóricas: genero, morfología de la LLA, inmunofenotipo, clasificación inicial de riesgo de acuerdo con la clasificación del *National Cancer Institute*, respuesta a la terapia de inducción, citogenética; y, 2) cuantitativas: edad de inicio de la enfermedad.

## Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ANÁLISIS ESTADÍSTICO SUGERIDO
Edad	Cuantitativa	Discreta	Días, meses, años	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Media y Desviación estándar
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	Días, meses, años	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo al diagnóstico	Media y Desviación estándar
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino / Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencia y porcentaje
Morfología de la LLA	Cualitativa	Nominal	L1 / L2/ L3	Clasificación de blasto linfocítico registrada en el expediente clínico.	Frecuencia y porcentaje
Inmunofenotipo	Cualitativa	Nominal	Pro-B/B-temprana/Pre-B/B-madura	Reporte de inmunofenotipo registrado en el expediente clínico.	Frecuencia y porcentaje
Riesgo inicial	Cualitativa	Nominal	Riesgo Favorable Alto riesgo	Pronóstico de cada paciente se establece de acuerdo a criterios del NCI que consiste en edad al diagnóstico, conteo leucocitario, presencia/ausencia de enfermedad extramedular, respuesta temprana al tratamiento e inmunofenotipo	Frecuencia y porcentaje
Citogenética	Cualitativa	Nominal	Alteración encontrada	Proceso en el que se usan cariotipos para identificar mutaciones genéticas de las líneas celulares	Frecuencia y porcentaje

Riesgo según citogenética	Cualitativa	Nominal	buen pronóstico t(12;21) pronóstico intermedio t(1;19); mal pronóstico: t(9;22), t(4;11) y t(8;14).	Pronóstico de cada paciente se establece de acuerdo a criterios del NCI que incluyen el cariotipo citogenético	Frecuencia y porcentaje
Respuesta a la terapia de inducción a la remisión	Cualitativa	Nominal	POSITIVA NEGATIVA	Conjunto de células neoplásicas que persisten en los pacientes con leucemia aguda posterior al tratamiento a la inducción a la remisión a través de un AMO post IR.	Porcentaje
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Presente/Ausente	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población	Porcentaje

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

El presente estudio se sometió a evaluación ante el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1302, una vez aprobado, se realizó de la siguiente forma.

El diagnóstico de LLA se estableció en el servicio de Hematología Pediátrica del CMNO del IMSS, en aquellos que reúnan los criterios de inclusión se realizó revisión de expedientes para obtener los siguientes datos: diagnóstico confirmado mediante morfología e inmunofenotipo y que como parte del abordaje diagnóstico contaron con estudio genético realizado en el laboratorio de citogenética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente mediante una muestra obtenida al realizar el aspirado de médula ósea al diagnóstico.

Se otorgó un riesgo inicial en base a los criterios del NCI. Se evaluó la respuesta al final de la inducción a la remisión mediante un aspirado de médula ósea y toma de enfermedad mínima residual para de esta manera valorar la respuesta al tratamiento. Este procedimiento no fue realizado por el investigador, solo se investigó su resultado consignado en el expediente clínico del paciente.

Posteriormente, se procedió a medir cada una de las variables consideradas en el estudio y se registraron los datos observados en la hoja de recolección correspondiente.

## **PROCESAMIENTO DE DATOS Y ASPECTOS ESTADÍSTICOS**

Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada. Para la medición de las variables cuantitativas se utilizó la media y para las variables cualitativas se reportó en frecuencias y porcentajes. El análisis estadístico de la información recolectada se procesó en una base de datos estructurada para dicha finalidad y posteriormente en el software estadístico SPSS para Windows versión 26 para crear una base de datos y posterior análisis y formación de gráficos.



## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio fue sometido para su revisión dictamen por el Comité Local de Investigación en Salud 1302 y el Comité de Ética en Investigación respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización de ambos comités se inició la recolección de la información documentada en los expedientes clínicos de los pacientes.

El presente estudio no representó riesgo para el paciente y los procedimientos realizados se llevaron a cabo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud su última reforma publicada DOF 02-04-2014 Título II, Capítulo I en los siguientes artículos:

- Artículo 13: se respetará la dignidad del paciente en todo momento así como sus derechos y bienestar. No se tuvo contacto alguno con el paciente.

- Artículo 16: En todo momento del estudio se respetó y resguardó la identidad de los pacientes, ya que no se identificaron mediante su nombre o número de afiliación y se les asignó un número consecutivo el cual se anotó en una base de datos a la cual únicamente tuvo acceso el investigador principal y el director. La información física generada de dicho estudio fue documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tuvo acceso el investigador principal y el director de tesis; los datos electrónicos generados fueron resguardados en el almacenamiento interno de la computadora del investigador principal, se elaboraron los informes preliminares necesarios que el Comité de Ética en Investigación cuando así lo solicitaron para su verificación, toda la información se conservará por 5 años y posteriormente los datos físicos y electrónicos serán eliminados, lo anterior con la finalidad de garantizar la confidencialidad de los datos y evitar un mal uso de los mismos.

- Artículo 17, en donde se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia

inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, se clasifica como investigación sin riesgo ya que se realizará investigación documental retrospectiva con revisión de expedientes clínicos.

Hubo apego a la pauta número 10 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOM 2016); se solicitó al comité de ética en investigación la dispensa del consentimiento informado, al tratarse de un estudio retrospectivo y sin la carta de dispensa se podía comprometer el desarrollo mismo; los resultados ayudaron a obtener información para valorar la respuesta al final de inducción a la remisión en base a alteraciones citogenéticas obtenido de la revisión de expedientes y datos de los pacientes.

El presente estudio se realizó en población vulnerable por ser menores de edad. Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki y las regulaciones locales.

El presente estudio contribuirá a las estadísticas locales y al entendimiento en cuando a la evaluación de la respuesta al tratamiento quimioterapéutico en pacientes con determinadas alteraciones citogenéticas, por lo cual este estudio de investigación representa un beneficio al paciente, siendo mayor este beneficio que los riesgos que pudiera llegar a presentar dentro de la participación en este estudio, los cuales son nulos ya que solo recabaremos información del expediente.

## **RECURSOS**

### **Recursos financieros**

Las pruebas de laboratorio y gabinete forman parte de los estudios que rutinariamente se realizan a los pacientes con diagnóstico de LLA de células B en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, IMSS

### **Recursos materiales**

- Equipo de cómputo portátil
- Consumibles para impresora.
- Hojas de papel bond, bolígrafos y carpetas.
- Software para procesamiento de textos y base de datos.
- Software para análisis estadístico

### **Recursos físicos.**

- Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO)
- Biblioteca del Hospital de pediatría del CMNO, lugar utilizado para recopilación de datos, análisis estadístico y búsqueda de información actualizada.
- Archivo del Hospital de Pediatría del CMNO.

### **Recursos materiales.**

- Programas estadísticos, computador.

### **Financiamiento.**

El presente estudio no requiere de financiamiento, ya que el IMSS cuenta con los recursos físicos, materiales y humanos necesarios para la realización del estudio. Cualquier costo extra que se requiera correrá a cargo de los investigadores.

### **Factibilidad.**

El presente trabajo presenta una adecuada disponibilidad en los recursos para llevar a cabo sus objetivos y metas señaladas, por lo tanto, si es posible cumplir con las metas, tomando en cuenta los recursos los recursos económicos no implican un problema en su realización y sus beneficios a obtener son superiores a sus costos, así también se cuenta en la institución con el número de pacientes, área física y personal capacitado para su realización.

### **Difusión**

El presente trabajo se presentará en congresos nacionales e internacionales.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

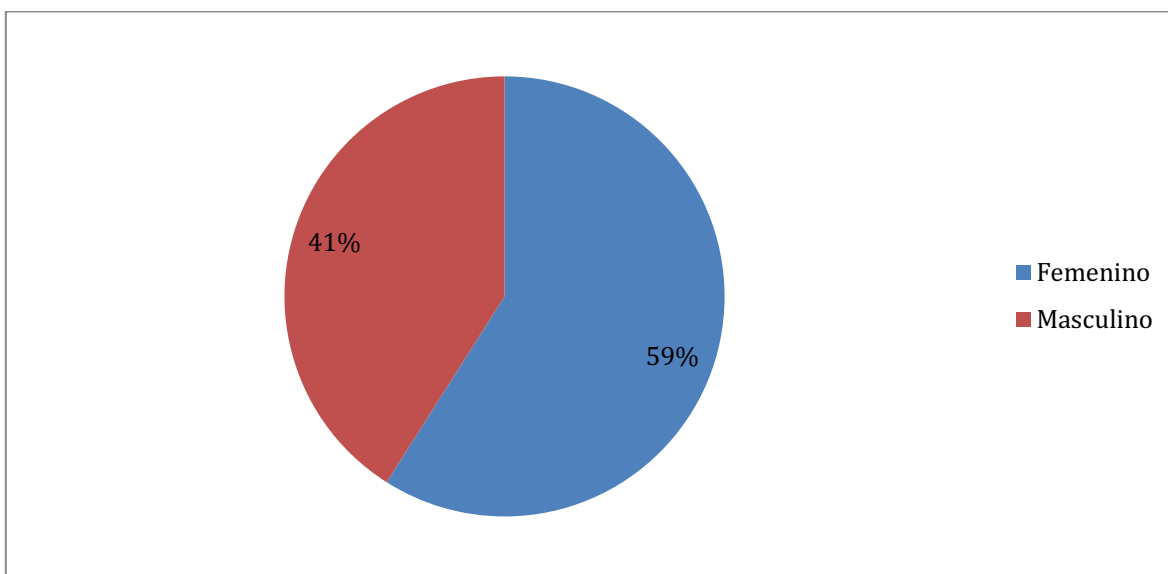
Actividades	Oct 202 1	Nov 202 1	Dic 2021	Ene 2022	Mar 2022	Abr 2022	Nov 2022
Revisión bibliográfica							
Elaboración de protocolo							
Revisión por el comité							
Recopilación de datos o trabajo de campo							
Codificación, procesamiento y análisis de información							
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados							

## RESULTADOS

En este estudio analizamos 17 muestras de pacientes pediátricos del Centro Médico Nacional de Occidente diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de linaje B y fusiones génicas ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, arreglos del gen IGH y arreglos del gen KMT2A. En estos pacientes se comparó el riesgo inicial y se evaluó la respuesta al final de la inducción a la remisión.

En la figura 3 se presenta la frecuencia de género de los 17 pacientes incluidos en el estudio, donde se observa que el género predominante es el femenino en el 59% y el 41% representado por el masculino.

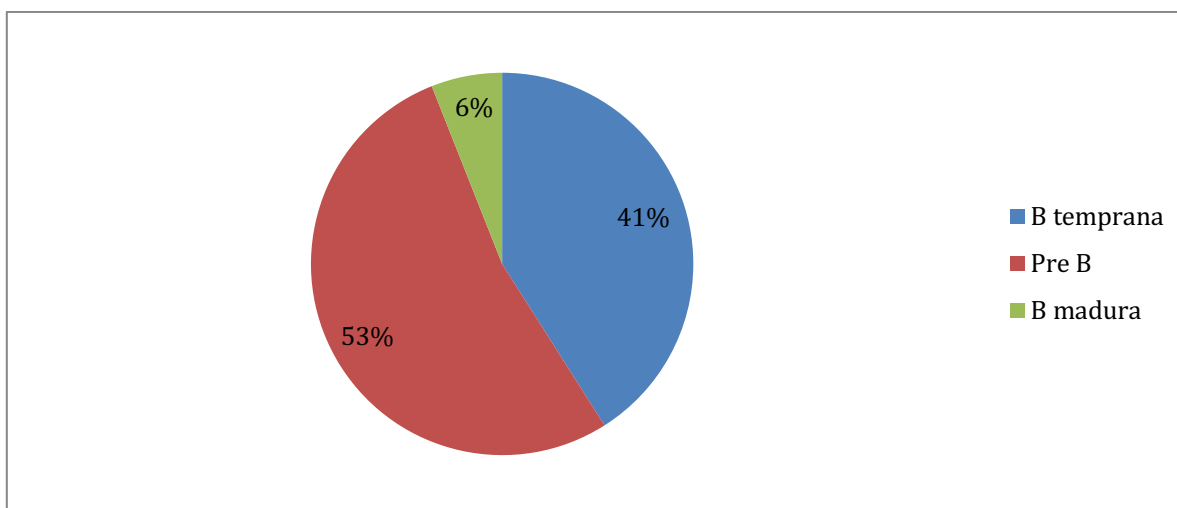
**Figura 3. Distribución por género de los pacientes estudiados. N=17**



De acuerdo al tipo de leucemia y tomando los criterios de diagnóstico de la FAB, se clasificaron de la siguiente manera: 13 pacientes fueron L1 (76% del total de la muestra) y 4 pacientes L2 (24%), en cuanto al subtipo L3 no se reportaron casos.

Por citometría de flujo se determinó el inmunofenotipo al diagnóstico, reportando la distribución representada en la figura 4, en donde observamos que predominan los pacientes con LLA de estirpe Pre B en un 53%.

**Figura 4. Clasificación por inmunofenotipo. N=17**



En la tabla 3 se resumen las principales características clínicas y bioquímicas de los pacientes al diagnóstico. Del total de casos se presentaron las siguientes características: leucocitosis > 50,000 mm<sup>3</sup> en 35% de los casos, al diagnóstico no se presentó infiltración a SNC ni testicular.

Dentro de las características demográficas incluidas en la Tabla 3 se registró una edad media al diagnóstico de 7.7 años, solo 1 caso menor a 1 año de edad correspondiente al 6%, de 1-10 años 9 casos con 53% y 7 casos mayores a 10 años con 41%.

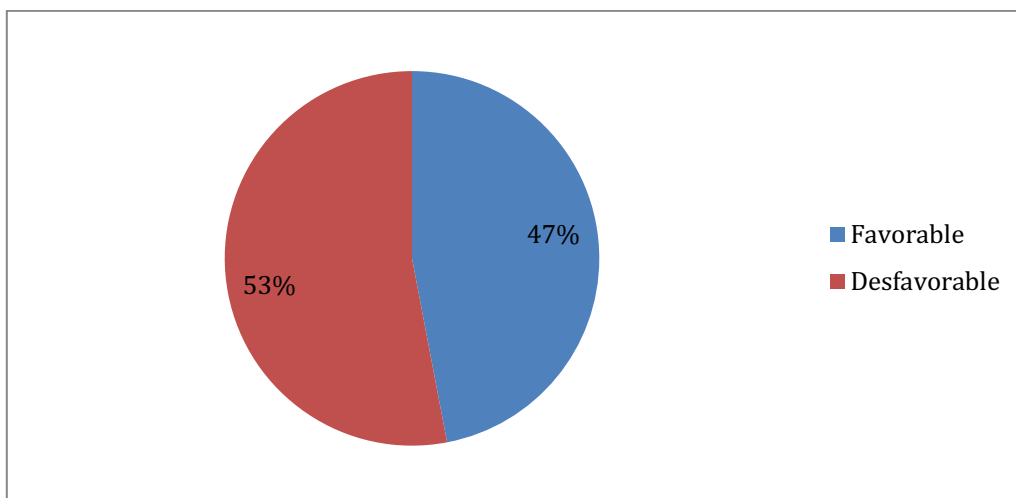
Se evaluó el riesgo provisional al diagnóstico, de acuerdo a los criterios del NCI, encontrando que el 47% de los pacientes estudiados presentó riesgo favorable y el 53% con riesgo desfavorable (Tabla 3, Figura 5).

De las alteraciones citogenéticas en 6 casos se reportó la fusión ETV6::RUNX1, 2 casos con BCR::ABL1, 2 casos con arreglos de KMT2A y 7 casos con arreglos IGH (figura 6).

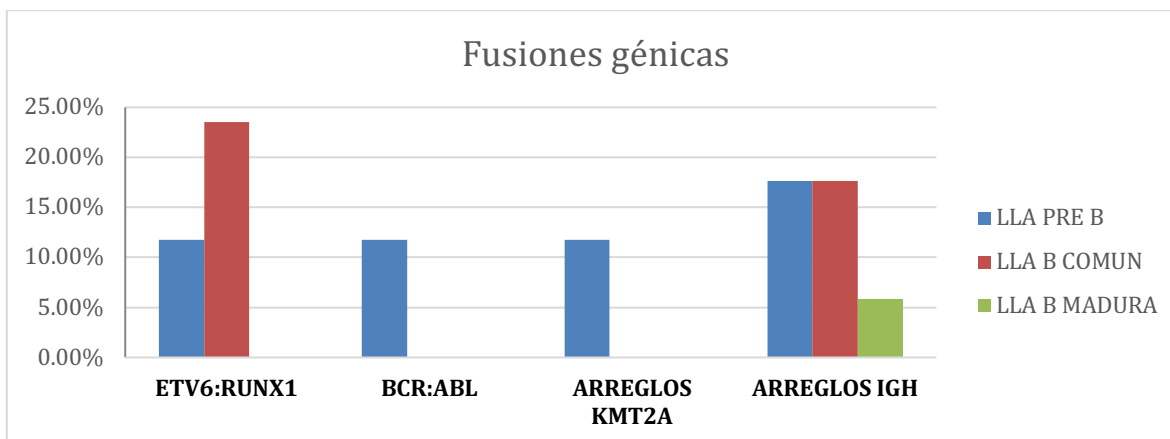
**Tabla 3: Características clínicas y bioquímicas de los pacientes al diagnóstico. N=17**

<b>Características</b>	<b>Categorías</b>	<b>N</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	10
	Masculino	7
<b>Edad</b>	<1 año	1
	1-10 años	9
	>10 años	7
<b>Recuento leucocitario</b>	< 49,000	11
	50,000-100,000	1
	>100,000	5
<b>Infiltración a testículo</b>	Si	0
	No	17
<b>Infiltración a SNC</b>	Si	0
	No	17
<b>Grupo de riesgo</b>	Favorable	8
	Desfavorable	9

**Figura 5: Clasificación de riesgo inicial. N=17**



**Figura 6. Número de casos con fusiones génicas ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, arreglos de IGH y arreglos de KMT2A.**



Con respecto a las anomalías citogenéticas descritas en la literatura, la incidencia reportada en nuestro medio es mayor en todos los casos, encontrando mayor incidencia respecto a arreglos de IGH (Figura 7).

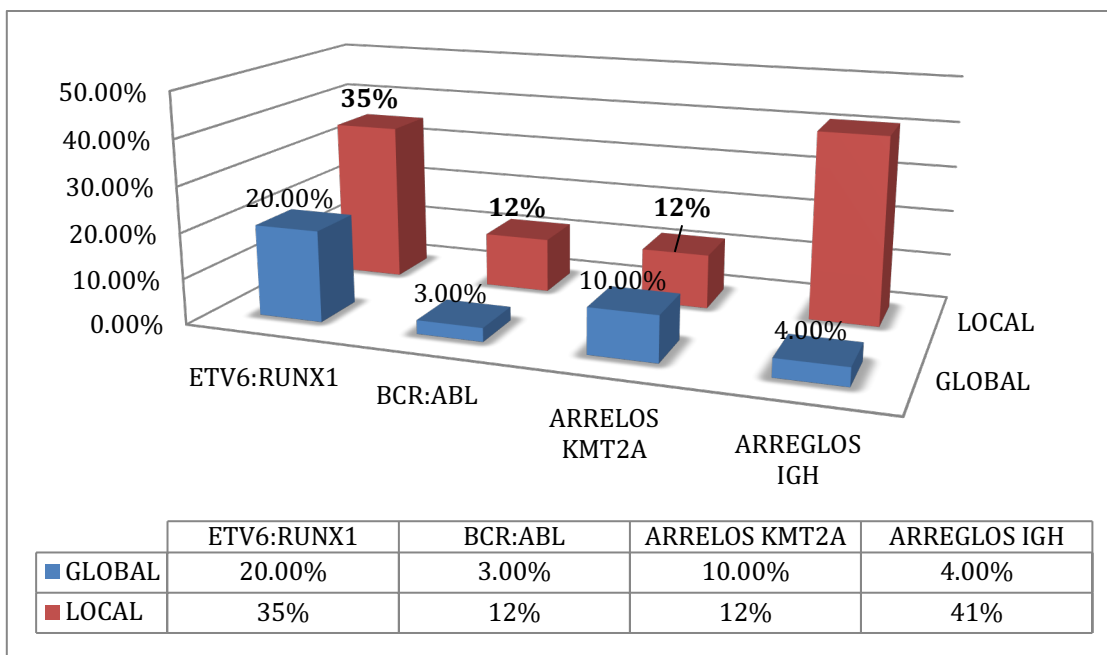
De los 17 pacientes estudiados, 8 de ellos se clasificaron de forma inicial como riesgo favorable, de acuerdo a sus características clínicas y bioquímicas; posteriormente, se analizaron las anomalías citogenéticas, 5 pacientes presentan positividad para la fusión ETV6::RUNX1, 1 paciente presentó arreglo de KMT2A, 1 paciente arreglos IGH y 1 con fusión de BCR::ABL1. Por lo anterior se realizó una reclasificación en riesgo basado en las anomalías citogenéticas encontradas, ya que los pacientes con citogenética compatible para el arreglo KMT2A, arreglos IGH y fusión BCR::ABL1 se reasignaron al grupo de alto riesgo, modificando también, la intensidad del esquema terapéutico.

Los 9 pacientes restantes, de acuerdo a sus características clínicas y bioquímicas, se clasificaron como riesgo desfavorable al diagnóstico, así mismo se estudiaron las anomalías citogenéticas presentes, encontrando que 6 pacientes fueron positivos para la presencia de arreglos IGH, 1 paciente positivo al arreglo KMT2A, 1 paciente con presencia de fusión BCR::ABL1 y un paciente para la fusión ETV6::RUNX1; posteriormente, se hizo la reclasificación de riesgo basado en las anomalías citogenéticas reportadas, por lo que los pacientes con presencia de arreglos IGH, KMT2 y fusión BCR::ABL1 se clasificaron como riesgo alto y los



pacientes que presentaron la fusión ETV6::RUNX1 se reasignaron al grupo de riesgo favorable (Tabla 4).

**Figura 7: Incidencia de presentación de alteraciones citogenéticas.**



**Tabla 4: Fusiones génicas y riesgo inicial.**

<b>RIESGO FAVORABLE (8 pacientes)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Citogenética positiva para la fusión ETV6::RUNX1	5	30%
Arreglo KMT2A	1	6%
Arreglos IGH	1	6%
Fusión de BCR::ABL1	1	6%
<b>RIESGO DESFAVORABLE (9 pacientes)</b>		
Citogenética positiva para la fusión ETV6::RUNX1	1	6%
Arreglo KMT2A	1	6%
Arreglos IGH	6	34%
Fusión de BCR::ABL1	1	6%

Posterior a la reasignación de grupo de riesgo, obtuvimos qué, de los 17 pacientes estudiados, 6 de ellos se clasificaron como bajo riesgo y 11 como alto riesgo. De los pacientes clasificados como bajo riesgo, sólo uno de ellos presentó enfermedad mínima residual (**EMR**) positiva al final de la inducción y de los pacientes clasificados como alto riesgo sólo 2 de ellos presentaron EMR positiva (Tabla 3).

**Tabla 3. Evaluación de riesgo final y respuesta a la inducción a la remisión. N=17**

	<b>TOTAL</b>	<b>EMR NEGATIVA</b>	<b>%</b>	<b>EMR POSITIVA</b>	<b>%</b>	<b>NO APLICA</b>
<b>ETV6::RUNX1</b>	6	4	68%	1	16%	1
<b>BCR::ABL1</b>	2		0%	2	100%	
<b>ARREGLOS KMT2A</b>	2	2	100%		0%	
<b>ARREGLOS IGH</b>	7	6	84%		0%	1

En el presente estudio se reporta una tasa de mortalidad del 12% en la fase de inducción a la remisión (Tabla 4).

**Tabla 4. Porcentaje de mortalidad durante inducción a la remisión.**

<b>Riesgo por citogenética</b>	<b>Vive</b>	<b>%</b>	<b>Muere</b>	<b>%</b>
Riesgo Favorable	6	35%	0	0%
Alto riesgo	9	53%	2	12%

## DISCUSIÓN

El estudio de las alteraciones citomorfológicas, moleculares y citogenéticas se han convertido en el pilar fundamental para la clasificación de riesgo de las leucemias; siendo herramientas indispensables en el diagnóstico de las mismas.

El enfoque revolucionario del análisis genómico subdivide a la LLA pediátrica en más de 30 subgrupos genéticos. Las alteraciones citogenéticas recurrentes se caracterizan por alteraciones cromosómicas numéricas como hiperdiploidía (>50 cromosomas) o hipodiploidía (<44 cromosomas) y, por alteraciones estructurales como las fusiones *ETV6::RUNX1*, *TCF3::PBX1*, *BCR::ABL1* y reordenamiento de *KMT2A*. La identificación de anomalías citogenéticas específicas en LLA, actualmente representa un elemento indispensable para la sub clasificación de las leucemias en distintos grupos pronósticos que ayudan a definir la estrategia de tratamiento.

La modificación de los esquemas de tratamiento basada en la clasificación de los pacientes en riesgo bajo o alto de recaída, ha permitido disminuir la mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA. Los esquemas de tratamiento se basan principalmente en la edad, el número de leucocitos al momento del diagnóstico y el inmunofenotipo.

Los factores del paciente al momento del diagnóstico que se relacionan con una mejor sobrevida el rango de edad entre 1-10 años y el recuento leucocitario menor a  $50 \times 10^9/L$  y no presentar infiltración a SNC al diagnóstico; cabe mencionar que la mortalidad continúa siendo más alta en los países en vías de desarrollo. Con base en estos criterios clínicos y bioquímicos el 53% de nuestros pacientes fueron clasificados como de riesgo desfavorable.

En la evaluación de la respuesta al final de la inducción en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA de células B con las fusiones génicas *ETV6::RUNX1*, *BCR::ABL1*, arreglos de *IGH* y arreglos de *KMT2A* atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, se estudiaron 17 casos, esta serie se evidenció un predominio en el sexo femenino y presentación en el grupo

etario menor a 10 años con una edad media de 7.7 años, teniendo al diagnóstico una carga leucocitaria menor a  $50 \times 10^9/L$  en 65% de los casos, no se presentaron casos con infiltración extra medular.

Encontramos en mayor porcentaje LLA de linaje preB representado en un 53%, seguido de un 41% de LLA B común y 6% de LLA B madura, que difiere a los registros internacionales ya que se reporta incidencia para B común (60-70%), pre B (20-30%) y B madura (1-2%).

El estudio citogenético en la LLA es parte de la estratificación del pronóstico de los pacientes con dicho diagnóstico, por lo que es indispensable su realización. Los estudios a realizar incluyen técnicas como, PCR, FISH, búsqueda por microarreglos y cariotipo de alta resolución, estos estudios son básicos para la asignación de tratamiento de quimioterapia acorde al riesgo clínico.

Respecto a las anomalías citogenéticas incluidas se reportó lo siguiente: con mayor incidencia la presencia de arreglos IGH en el 41%, en el caso de citogenética positiva para la fusión ETV6::RUNX1 se presentó en 35% de los casos, esta fusión se reporta hasta el 27% de los pacientes, por lo que es la más común en la LLA pediátrica. Esta última alteración, se asocia con un inmunofenotipo precursor de células B, como lo fue en el caso de nuestra población y confiere un buen pronóstico con EMR negativa al final de la terapia de inducción. Las disparidades con respecto a la prevalencia de reordenamiento génico entre países podrían explicarse por factores ambientales que desempeñan un papel importante en el desarrollo de la leucemia infantil, como sería el caso de México.

En el caso de los arreglos de IGH se ha descrito en menos de 4% de los casos de LLA pediátrica siendo 10 veces mayor la encontrada en nuestro centro, se ha demostrado en series cortas de casos en pacientes adolescentes con supervivencia libre de enfermedad más corta, sin embargo, el pronóstico de ésta dependerá del gen involucrado, la desregulación de CRLF2 es el reordenamiento mejor documentado y se asocia a mayor incidencia de recaída, se requiere una evaluación más completa en este tipo de pacientes ya que de eso dependerá el pronóstico.

El reordenamiento de KMT2A se adquiere en el útero y se asocia con resultados desalentadores, especialmente en lactantes menores de 6 meses en el momento del diagnóstico con un recuento de leucocitos al inicio de  $\geq 300 \times 10^9/L$ , con reportes del 10% en casos en LLA infantil, similar al 12% reportado en nuestra población. Los resultados reportados con respecto a la frecuencia de este reordenamiento génico podrían explicarse por un evento llamado variabilidad aleatoria, que es muy probable cuando se reportan frecuencias de enfermedades extremadamente raras. Por ejemplo, en 1996, la incidencia de leucemia infantil correspondía a 80 casos por millón en la Ciudad de México, y este valor fue una observación excepcional y asombrosa que no se ha vuelto a registrar. Por otro lado, la mediana de edad del subgrupo de reordenamientos de KMT2A fue de 42 meses y dos pacientes tenían menos de 1 año de edad. Estos hallazgos son consistentes con la literatura que supone que este tipo de reordenamiento genético está asociado con la leucemia en los primeros años de vida

En el caso de la fusión BCR::ABL1 se presenta en el 3% de la población con LLA infantil, encontrándose en el 12% de nuestra población estudiada. Este reordenamiento génico confiere un mal pronóstico en pacientes con LLA a menos que se traten con inhibidores de la tirosina quinasa o trasplante de células madre hematopoyéticas.

A pesar de los esfuerzos para realizar la evaluación citogenética en los casos de LLA continúan siendo una limitante para la evaluación del pronóstico.

De los pacientes clasificados como bajo riesgo, sólo uno de ellos presentó EMR positiva al final de la inducción presentando citogenética positiva para la fusión ETV6::RUNX1 y de los pacientes clasificados como alto riesgo sólo 2 de ellos presentaron EMR positiva ambos presentaron la fusión BCR::ABL1.

Con base a la clasificación de riesgo inicial encontramos que el 17% de los pacientes clasificados como riesgo favorable de acuerdo a características clínicas al diagnóstico fueron reclasificados al contar con el reporte citogenético, asignándose al grupo de alto riesgo, permitiendo una intensificación temprana al tratamiento.

En cuanto a las alteraciones citogenéticas bajo riesgo, el 68% obtuvo respuesta favorable y respecto a las alteraciones de alto riesgo el 73% presentaron EMR negativa al final de la inducción a la remisión.

Se reporta una tasa de mortalidad del 12% en la fase de inducción a la remisión (10 veces mayor que en los países desarrollados) en los que se identificó presencia de arreglos de IGH.

La estratificación de los pacientes de acuerdo factores pronósticos, permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia arriba del 80%. La mejoría en la supervivencia no ha mostrado la misma magnitud en los países desarrollados que la de países en vías de desarrollo. Si bien, los protocolos de quimioterapia se basan en estudios multicéntricos internacionales, existe la dificultad de ofrecer el tratamiento de soporte que se requiere en este tipo de pacientes. Esto ha impedido que los protocolos puedan llevarse a cabo en forma estricta, por lo que han requerido modificaciones propias en cada país y, más aún, en cada hospital.

El tratamiento de la LLA en México se ha basado tradicionalmente en esquemas terapéuticos internacionales que han demostrado ser efectivos en los países desarrollados. Sin embargo, desafortunadamente, estos resultados no se han reproducido; en primera instancia por un exceso de toxicidad relacionada a tratamiento (incluyendo morbilidad y mortalidad relacionada a tratamiento por infección, hemorragia y otros efectos secundarios esperados o idiosincráticos), pero también debido a dificultades adicionales con la eficacia clínica tales como problemas con la disponibilidad de fármacos, retrasos en el tratamiento debidos a falta de infraestructura que afectan el cumplimiento del plan de tratamiento, diferencias genéticas del sujeto con leucemia, y el problema del abandono de tratamiento, entre otros, aunque este último es actualmente menor en muchos países de ingreso medio, como México, en comparación con lo que ocurría hace una o dos décadas.

En los países en vías de desarrollo se han documentado altas tasas de curación y mejoría en la supervivencia a través del tiempo, pero debido a los recursos limitados, equipamiento, infraestructura, estado socioeconómico de los sujetos y el contexto socioeconómico del país, no se ha logrado obtener los mismos resultados. Una dificultad relevante en los intentos de proporcionar quimioterapia de alta intensidad en ambientes con recursos limitados ha sido la incidencia de toxicidad que resulta en una morbilidad y mortalidad relacionada a tratamiento.

En países desarrollados, la tasa de supervivencia global y libre de eventos excede el 80%; en el caso de México la supervivencia global va de 50-75%. Dentro de las estrategias para lograr una mejora significativa entra la estratificación de riesgo más precisa para, de esta manera, aplicar protocolos de tratamiento con la intensidad adecuada a cada caso, así como hacer una mejor clasificación de los pacientes para definir el riesgo de recaída. Esto ha permitido brindar terapias dirigidas, acordes con el pronóstico de cada paciente, para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad. El concepto de elaborar una terapia adaptada al riesgo es fácil si el tratamiento es intensificado moderadamente, pero no sin inconvenientes, si el tratamiento es disminuido.

El estudio cromosómico es una parte importante del abordaje en cualquier leucemia, ya que no solo contribuye al diagnóstico de las mismas, sino que constituye el principal factor pronóstico de la enfermedad.

En años más recientes, la identificación temprana de sujetos con leucemia de riesgo favorable y la minimización de la morbilidad y mortalidad de corto y largo plazo relacionada a tratamiento, particularmente en sujetos de riesgo favorable, se están convirtiendo en objetivos primarios de los ensayos clínicos de nueva generación. Esta reducción puntual en la intensificación basada en evidencia y el proceso cada vez más preciso para seleccionar aquellos pacientes en los que se puede justificar el escalamiento de la intensidad, es el mayor cambio de paradigma en el campo de LLA infantil en las últimas dos décadas.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio se encuentra en una fase inicial y con un número reducido de pacientes. Aun así, podemos extraer algunas conclusiones importantes.

La frecuencia y tipo de anomalías cromosómicas encontradas en el presente estudio difieren con las reportadas en la literatura internacional. Se debe de evaluar la realización de un estudio prospectivo, con un mayor número de casos y con técnicas de mayor sensibilidad, en busca de anomalías cromosómicas para las que ya se conoce su impacto en la sobrevida de los pacientes. También, iniciar la creación de una base de datos, para la correlación clínica y del pronóstico que tienen las alteraciones citogenéticas propias de nuestra población para la búsqueda de posibles aplicaciones terapéuticas.

Para la estratificación de riesgo se deben de considerar los niveles de EMR en combinación con la clasificación citogenética y los factores clínicos al momento del diagnóstico, con el objetivo de minimizar los efectos adversos relacionados con el tratamiento y con el uso racional de quimioterapia convencional.

Es importante identificar las anomalías genéticas desfavorables e incorporar la terapia molecular dirigida para reducir el riesgo de recaída.

Las lesiones citogenéticas son indicadores de riesgo y se relacionan estrechamente con la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes; en vista del valor pronóstico y del valor terapéutico que representan, llevar a cabo una mejor evaluación citogenética, se vuelve indispensable para lograr una mayor comprensión del papel que juegan estos cambios cromosómicos en la génesis y evolución de la LLA.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Emadi A, York Law J. Generalidades sobre las leucemias. MSD 2020. Disponible en <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/generalidades-sobre-las-leucemias>.
2. Rodak, F. Hematología Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. 4ª Ed. Buenos Aires: Medica Panamericana;2005. pp 455-462.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
4. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1541-52.
5. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología [Analysis of mortality in pediatric acute leukemia at the National Cancer Institute]. *Biomedica*. 2012 Sep;32(3):355-64.
6. Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, et al. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:425-445.
7. Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, et L. Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants: expérience du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina. *Pan Afr Med J*. 2016 Apr 28;23:258. French.
8. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, et al. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:1957-1964.
9. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018 Jan;5(1):e14-e24.
10. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105 (11):2539. Doi: 10.3324/haematol.2020.247031. PMID 33054110; PMCID: PMC7604619
11. Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse. *Nat Genet*. 2013 Dec;45(12):1494-8.
12. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50:185-196.
13. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al.: Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000; 14(12): 2223-33

14. Pérez-Vera P, Salas C, Montero-Ruiz O, et al. Analysis of gene rearrangements using a fluorescence in situ hybridization method in Mexican patients with acute lymphoblastic leukemia: experience at a single institution. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 Jul 15;184(2):94-8.
15. Jiménez-Morales S, Miranda-Peralta E, Saldaña-Alvarez Y, et al. BCR-ABL, ETV6-RUNX1 and E2A-PBX1: prevalence of the most common acute lymphoblastic leukemia fusion genes in Mexican patients. *Leuk Res.* 2008 Oct;32(10):1518-22.
16. Daniel-Cravioto A, Gonzalez-Bonilla CR, Mejia-Arangure JM, et al. Genetic rearrangement MLL/AF4 is most frequent in children with acute lymphoblastic leukemias in Mexico City. *Leuk Lymphoma.* 2009 Aug;50(8):1352-60.
17. E. Dorantes-Acosta, M. Zapata-Tarrés, A. Miranda-Lora et al., Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 2012;69(3):190–196.
18. V. Bekker-Méndez, E. Miranda-Peralta et al, Prevalence of gene rearrangements in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a population study-report from the Mexican Interinstitutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia. *Biomed Res Int.* 2014;2014:210560.
19. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926-935.
20. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, 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.
21. INSP. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento. SSA 2002. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpf/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf>
22. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010 Feb;24(2):371-82.
23. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976 Aug;33(4):451-8
24. Van Eys J, Pullen J, Head D, Boyett J, Crist W, Falletta J, Humphrey GB, Jackson J, Riccardi V, Brock B. The French-American-British (FAB) classification of leukemia. The Pediatric Oncology Group experience with lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1986 Mar 1;57(5):1046-51 (19)

25. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1993 Jul 15;82(2):343-62. PMID: 8329694.
26. Dubansky AS, Boyett JM, Falletta J, Mahoney DH, Land VJ, Pullen J, Buchanan G. Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. *Pediatrics*. 1989 Dec;84(6):1068-71
27. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, Gelber R, Heerema N, Korn EL, Link M, Murphy S, Pui CH, Pullen J, Reamon G, Sallan SE, Sather H, Shuster J, Simon R, Trigg M, Tubergen D, Uckun F, Ungerleider R. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):18-24
28. Ribeiro RC, Pui CH. The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *J Clin Oncol*. 1986 Aug;4(8):1212-8.
29. Hann IM, Evans DI, Marsden HB. Bone marrow fibrosis in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *J Clin Pathol*. 1978 Apr;31(4):313-5. doi: 10.1136/jcp.31.4.313. PMID: 273620; PMCID: PMC1145268.
30. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr*. 1990 Aug;117(2 Pt 1):233-7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80535-9. PMID: 2380822.
31. Koenig MK, Sitton CW, Wang M. Central nervous system complications of blastic hyperleukocytosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: diagnostic and prognostic implications. *J Child Neurol*. 2008 Nov;23(11):1347-52. doi: 10.1177/0883073808318201. PMID: 18984849; PMCID: PMC3099428
32. Howard SC, Kaplan SD, Razzouk BI, Pui CH. Urolithiasis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2003 Mar;17(3):541-6. doi: 10.1038/sj.leu.2402852. PMID: 12646942.
33. Kushner DC, Weinstein HJ, Kirkpatrick JA. The radiologic diagnosis of leukemia and lymphoma in children. *Semin Roentgenol*. 1980 Oct;15(4 Pt 2):316-34. doi: 10.1016/0037-198x(80)90027-9. PMID: 7001643.
34. Segal I, Rassekh SR, Bond MC, Senger C, Schreiber RA. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep;55(3):434-9. doi: 10.1002/pbc.22549. PMID: 20658613.
35. 27. Schwartz CL, Miller NR, Wharam MD, Leventhal BG. The optic nerve as the site of initial relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1989 Apr 15;63(8):1616-20. doi: 10.1002/1097-0142(19890415)63:8<1616::aid-cnrcr2820630829>3.0.co;2-y. PMID: 2635874.
36. 28. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Jul;45(1):10-5. doi: 10.1002/pbc.20178. PMID: 15547931.
37. Brown G, Sánchez L, Sánchez-García I. Are Leukaemic Stem Cells Restricted to a Single Cell Lineage? *Int J Mol Sci* 2019;21:pII:E45.

38. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375- 2390.
39. Dorantes-Acosta, E., Medina-Sanson, A., Davila-Ornelas, K., Lopez-Martinez, B. "Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL " *Gaceta Mexicana de Oncología*, vol 12, pp 136-142. 2013
40. Schindler JW, Van Buren D, Fouadi A. TEL-AML1 corrupts hematopoietic stem cells to persist in the bone marrow and initiate leukemia. *Cell Stem Cell*. 2009 Jul 2;5(1):43-53. doi: 10.1016/j.stem.2009.04.019. PMID: 19570513.
41. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med*. 2021 Apr 29;10 (9) 1926. Doi:10.33390/jcm100911926. PMID:33946897; PMCID: PMC8124693
42. Lassaletta Ateienza. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* 2016; XX (6): 380–389
43. Hou HA, Kuo YY, Liu CY, et al. Distinct association between aberrant methylation of Wnt inhibitors and genetic alterations in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2011;105:1927-1933.
44. Deltcheva E, Nimmo R. RUNX transcription factors at the interface of stem cells and cancer. *Biochem J* 2017;474:1755-1768.
45. Baens M, Peeters P, Guo C, et al. Genomic organization of TEL: the human ETS- variant gene 6. *Genome Res* 1996;6:404–413.
46. Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukaemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1990;76:117–122.
47. Zhu HQ, Gao FH. Regulatory Molecules and Corresponding Processes of BCR-ABL Protein Degradation. *J Cancer* 2019;10:2488-2500.
48. Loscocco F, Visani G, Galimberti S, et al. BCR-ABL Independent Mechanisms of Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Front Oncol* 2019;9:939.
49. Martin ME, Milne TA, Bloyer S, et al. Dimerization of MLL fusion proteins immortalizes hematopoietic cells. *Cancer Cell* 2003;4:197–207.
50. Stavnezer J, Schrader CE. IgH chain class switch recombination: mechanism and regulation. *J Immunol* 2014;193:5370-5378.
51. Chapiro E, Radford-Weiss I, Cung HA, et al. Chromosomal translocations involving the IGH@ locus in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: 29 new cases and a review of the literature. *Cancer Genet* 2013;206:162-173.
52. Jeffries SJ, Jones L, Harrison CJ, Russell LJ. IGH@ translocations co-exist with other primary rearrangements in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2014;99:1334-1342.
53. Kruse JP, Gu W. Modes of p53 regulation. *Cell* 2009;137:609-622.

54. Dyson NJ. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma. *Genes Dev* 2016;30:1492-1502.
55. Schwab CJ, Chilton L, Morrison H, et al. Genes commonly deleted in childhood B- cell precursor acute lymphoblastic leukemia: association with cytogenetics and clinical features. *Haematologica* 2013;98:1081-1088.
56. Indovina P, Pentimalli F, Casini N, et al. RB1 dual role in proliferation and apoptosis: cell fate control and implications for cancer therapy. *Oncotarget* 2015;6:17873- 17890.
57. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Where Are We Going and How Do We Get There? *Blood* 2012;120:1165-74.
58. Lassaletta Atienza. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* 2016; XX (6): 380–389
59. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:61-73.
60. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014; 28: 1467-71
61. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1371- 81.
62. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (INTERFANT 99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2007; 370: 240-50.
63. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2938-48.
64. Silverman LB, Gelber RD, Young ML. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer*. 1999 Mar 15;85(6):1395-404
65. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D. Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2690-6. doi: 10.1182/blood-2004-04-1616. Epub 2004 Jul 13. PMID: 15251979
66. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2018;60:4-12.
67. Campana D, Coustan-Smith E. Measurements of treatment response in childhood Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926-935.
68. Holland JF, Glidewell O. Chemotherapy of acute lymphocytic leukemia of childhood. *Cancer*. 1972 Dec;30(6):1480-7. doi: 10.1002/1097-0142(197212)30:6<1480::aid-cncr2820300611>3.0.co;2-3. PMID: 4509104.

69. Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Childrens Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol.* 1993 Nov;11(11):2234-
70. Silverman LB, Gelber RD, Young ML. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer.* 1999 Mar 15;85(6):1395-404.
71. Schmiegelow K, Schrøder H, Gustafsson G. Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. J Clin Oncol.* 1995 Feb;13(2):345-51
72. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020 Nov 1;105(11):2524-2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031. PMID: 33054110; PMCID: PMC7604619.
73. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018; 131(14):1522-1531
74. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 375(8):740-753.
75. Elyamany, Ghaleb & Alkhatat, Nawaf & Elborai, Yasser & Sharif, et al. Cytogenetic Profile and Gene Mutations of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Medicine Insights: Oncology.* (2017). 11. 10.1177/1179554917721710.
76. Chennamaneni R, Gundeti S, Konatam ML, Bala S, Kumar A, Srinivas L. Impact of cytogenetics on outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *South Asian J Cancer* 2018;7:263-6.
77. Reddy, P., Shankar, R., Koshy, T. *et al.* Evaluation of Cytogenetic Abnormalities in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus* **35**, 640–648 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01123-8>

## ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Título del estudio: Evaluación de la respuesta al final de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B y fusiones génicas ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, arreglos de IGH y arreglos de KMT2A

No. Folio. \_\_\_\_\_

#### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Género: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ Lugar de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Fecha del Diagnóstico de LLA: \_\_\_\_\_

#### ESTUDIOS AL DIAGNÓSTICO

RIESGO PROVISIONAL	FAVORABLE	ALTO
<b>CLÍNICA</b>	- Edad: 1-10 años - Leucocitos Totales (LT) <50,000/mm <sup>3</sup> - No SNC3 - No Leucemia Testicular	- Edad <1 año ≥ 10-18 años - LT ≥50,000/mm <sup>3</sup>  - SNC3 - Leucemia testicular

ANÁLISIS	RESULTADO
Clasificación riesgo inicial	
Morfología	L1____ L2____ L3____
Inmunofenotipo	
SNC	SNC1____ SNC2____ SNC3____

	<b>FAVORABLE</b>	<b>INTERMEDIO</b>	<b>ALTO</b>
Citogenética	- Euploides sin mutación detectada - Hiperdiploidía y/o ETV6::RUNX1	- EA2-PBX1	- Hipodiploidía ( $\leq 44$ cromosomas) - KMT2A - MLL-AF4, - BCR-ABL - IgH - iAMP21
ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL	- RF Provisional y EMR día 30 $< 0.01\%$	- RF Provisional y EMR día 30 $\geq 1\%$ y	- Todos aquellos con EMR al día 30 $\geq 5\%$

RF Riesgo Favorable RI Riesgo Inicial RA Riesgo Alto

ANÁLISIS	RESULTADO
Respuesta al final de la inducción	( ) Positiva ( ) Negativa
<b>Resultado</b>	
Seguimiento	
Defuncion	



## Anexo 2: CARTA DE DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Guadalajara, Jalisco. Febrero 2022

Comité de Ética en Investigación:

**Dra. Ana Bertha Rodríguez López**  
PRESIDENTE

### 1. IDENTIFICACION DEL ESTUDIO:

- **Título del estudio:** “Evaluación de la respuesta al final de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B y fusiones génicas ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, arreglos de IGH y arreglos de KMT2A”
- **Investigador responsable:** Dra. Janet Margarita Soto Padilla
- **Tesista:** Bertha Elizabeth Tirado López
- **Unidad/Departamento/Servicio:** UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Servicio de Hematología Pediátrica.

### 2. JUSTIFICACIÓN DE LA DISPENSA:

Por medio de la presente se solicita al Comité de Ética en Investigación y al Comité Local de Investigación en Salud 1302 del Hospital de Pediatría CMNO la dispensa de la carta de consentimiento informado dadas las siguientes condiciones:

La investigación no sería viable sin la exención de la carta de consentimiento informado. El presente estudio tiene un valor social importante y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Art. 17) esta investigación se clasifica dentro de la categoría sin riesgo, ya que se trata de un estudio retrospectivo - descriptivo y comprende un amplio periodo de estudio donde buscaremos información a través de los expedientes clínicos de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B del periodo de marzo del 2020 a octubre 2021 en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social y resulta prácticamente imposible la recolección de los consentimientos informados ya que algunos de los sujetos involucrados en el estudio fueron egresados, trasladados a otras unidades y algunos fallecieron.

El estudio se realizará utilizando los registros ya existentes en el expediente clínico de los pacientes del Centro Médico Nacional de Occidente así como base de datos por el área de genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, donde se recabarán datos como edad, sexo, lugar de nacimiento, resultados de pruebas de laboratorio y no datos de carácter personal que permitan identificar a los pacientes.

**Dra. Janet Margarita Soto Padilla**  
Investigador responsable

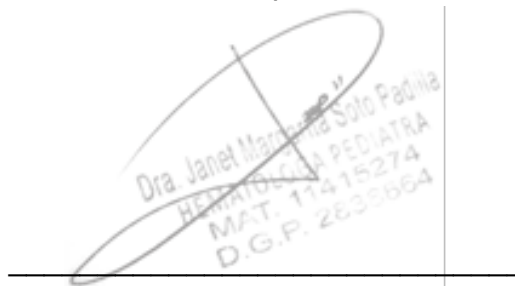
**Dra. Bertha Elizabeth Tirado López**  
Tesista

### Anexo 3. Carta de confidencialidad de datos

Guadalajara, Jalisco, febrero de 2022

El C. Janeth Margarita Soto Padilla (Investigador responsable) y la C. Bertha Elizabeth Tirado López tesista del proyecto titulado **“Evaluación de la respuesta al final de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B y fusiones génicas ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, arreglos de IGH y arreglos de KMT2A”** con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a octubre de 2021, nos comprometemos a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Acepto



Nombre y firma