



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

**EXPERIENCIA A 10 AÑOS EN EL TRATAMIENTO  
DE NIÑOS CON LEUCEMIAS AGUDAS EN  
MENORES DE 1 AÑO EN EL HIMFG**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN:  
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

**Daniel Benjamin Juárez Comboni**



DIRECTORES DE TESIS:  
Dra. Elisa María Dorantes Acosta

Ciudad de México



Febrero 2024



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.



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

**EXPERIENCIA A 10 AÑOS EN EL TRATAMIENTO  
DE NIÑOS CON LEUCEMIAS AGUDAS EN  
MENORES DE 1 AÑO EN EL HIMFG**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN:  
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A :**

**Daniel Benjamin Juárez Comboni**



**DIRECTORES DE TESIS:  
Dra. Elisa María Dorantes Acosta**

**Ciudad de México**

**Febrero 2024**



**HOJA DE FIRMAS**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "EMDA", written over a horizontal line.

DRA. Elisa María Dorantes Acosta  
TUTORA DE TESIS  
ONCÓLOGA PEDIATRA E INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS "D"  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



## **Dedicatoria**

Quiero agradecer a mis padres, por siempre confiar en mí, por darme apoyo, amor incondicional e infinito, por ser un gran motor y ejemplo para mi desarrollo como persona y como profesional.

Agradezco a mis hermanos, una ayuda en cada momento que lo necesito, sin ellos, sin su inspiración, guía y ejemplo nada de esto sería posible.

Agradezco a mi novia y compañera de vida Paola López Pérez, quien con cariño y sin dudar, sigue siendo un pilar, un lugar en el que encuentro paz, orden, así como mi compañía en los momentos alegres, de triunfos, y en las adversidades, que hemos tenido y tendremos gracias a su apoyo incondicional.

A Raúl y Nallely quienes a pesar de la distancia siempre hemos sido muy unidos, nos hemos apoyado cruzando fronteras, quienes su cariño, confianza y amistad siempre están presentes.

A mis hermanos de otra madre Ethan, Daniel, Juan José, Massimo, Ernesto y Sebastián quienes después de tantos años de amistad, siempre han estado presentes en los éxitos, en las caídas, quienes me han dado una mano, ese impulso necesario tanto en las buenas como en los malos tiempos.

Quisiera agradecerles a mis amigos Rogelio, Salomón, Ximena, Maximiliano, Alejandro y Emerson quienes siempre han sido parte de mi vida, un apoyo ante muchas situaciones más que difíciles, pues ellos son parte de varios de los triunfos que pasan y los que están por venir.

Finalmente, y muy importante, agradezco a mi tutora la Dra. Elisa María Dorantes Acosta, quien me brindó su paciencia, dedicación, esfuerzo y conocimientos a lo largo de todo este tiempo para poder culminar este trabajo.

## Contenido

Resumen.....	2
Marco Teórico.....	3
Re-arreglo MLL.....	4
Alteraciones en Fas y FLT3 .....	6
Alteraciones de RBM15-MKL1.....	7
Anormalidades 12p .....	8
Cuadro clínico.....	9
Tratamiento.....	11
Planteamiento del problema.....	13
Pregunta de investigación .....	14
Justificación .....	14
Objetivos .....	16
General.....	16
Específicos .....	16
Hipótesis.....	16
Métodos.....	17
Población de estudio .....	17
Procedimientos .....	17
Resultados .....	18
Discusión.....	23
Limitaciones del estudio .....	27
Bibliografía .....	28

## Resumen

**Antecedente:** La leucemia es la malignidad más común en niños con una incidencia de 4.7 por cada 100,000 en niños menores de 20 años. La leucemia infantil comprende un subconjunto único de niños menores de 1 año en el momento del diagnóstico. Un aspecto clave de la leucemia infantil es la presencia de alteraciones genéticas específicas. Las anomalías cromosómicas, como las translocaciones, deleciones o amplificaciones, se observan con frecuencia en las leucemias infantiles. El gen de leucemia de linaje mixto (MLL) está frecuentemente involucrado en las leucemias infantiles y juega un papel crucial en el desarrollo hematopoyético normal. Las reordenaciones del gen MLL a menudo resultan en genes de fusión que involucran MLL y varios genes asociados

**Objetivo:** Dar a conocer la experiencia terapéutica en los niños menores de 1 año con leucemia infantil, tratados en el Hospital Infantil de México

**Población:** Pacientes masculinos y femeninos menores de 1 año al diagnóstico de leucemia Linfoblástica Aguda o Leucemia Linfoblástica Mieloide tratados en el Hospital Infantil de México desde el 2013.

**Método:** Estudio descriptivo retrospectivo. *Casos con LMA y LLA infantil:* Se consideraron pacientes con diagnóstico de LLA o LMA antes del año de edad, tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Resultados:** El predominio de la enfermedad fue en el sexo femenino y el promedio de edad de presentación fue de 6 meses. El diagnóstico de referencia es variable, en nuestra experiencia leucemia cutis fue el más frecuente. La citogenética fue concordante con lo previamente reportado, con afección del gen 11 y re arreglo MLL, como resultado una leucemia más agresiva y resistente al tratamiento. Presentan afecciones extramedulares variables, cuatro con afectación cutánea y cuatro con afectación de SNC. Se observó 9/14 pacientes fallecieron a lo largo del tratamiento.

**Conclusiones:** La leucemia infantil ha tenido mejores resultados terapéuticos con los años. Nuestra población no difiere con lo reportado en otros estudios. En nuestro hospital se identificó que del 2016 en adelante los resultados han sido favorables. Probablemente debido al mejor control de complicaciones en el niño oncológico y a la mejor toma de decisiones en cuanto a los protocolos para leucemia infantil, el uso de fármacos y dosis menos tóxicas y a las reducciones de dosis por edad.

## Marco Teórico

La leucemia es la malignidad más común en niños con una incidencia de 4.7 por cada 100,000 en niños menores de 20 años. La leucemia infantil comprende un subconjunto único de niños menores de 1 año de edad en el momento del diagnóstico. Es rara, con presentación clínica agresiva en un único huésped vulnerable, en cuanto a la leucemia en menores de 1 año se estiman 40 casos por millón, 160 casos al año. (1) La incidencia es baja en comparación de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en pacientes de 1 a 14 años. En tanto que la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es mayor en este grupo de edad que en los adolescentes. LLA y LMA en menores de 1 año tiene mayor incidencia en mujeres que niños. En comparación con los niños mayores, los niños y los bebés con leucemia suelen albergar alteraciones citogenéticas de alto riesgo asociadas con la resistencia a la quimioterapia y altas tasas de recaída.

En cuanto a los casos de leucemia infantil, hay cierta predisposición a leucemia linfoblástica sobre leucemia mieloide aguda. De las LLA la mayoría son de estirpe B, con un escaso porcentaje de estirpe T. (2)

Un aspecto clave de la leucemia infantil es la presencia de alteraciones genéticas específicas. Las anomalías cromosómicas, como las translocaciones, deleciones o amplificaciones, se observan con frecuencia en las leucemias infantiles. Estas alteraciones pueden interrumpir los procesos celulares normales, incluida la regulación del crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular. Algunas translocaciones bien conocidas en la leucemia infantil incluyen las reordenaciones del gen MLL, t (9;11), t (4;11) y t (1;22), entre otras.

Además, se ha descubierto que algunos síndromes genéticos hereditarios, como el síndrome de Down, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Bloom, están asociados con un mayor riesgo de desarrollar leucemias agudas en la infancia. Estos hallazgos resaltan la importancia de evaluar cuidadosamente el perfil genético de los pacientes pediátricos con leucemia para comprender mejor la base molecular de la enfermedad y adaptar el enfoque terapéutico en consecuencia. (2)

El gen de leucemia de linaje mixto (MLL) está frecuentemente involucrado en las leucemias infantiles y juega un papel crucial en el desarrollo hematopoyético normal. Las reordenaciones del gen MLL a menudo resultan en genes de fusión que involucran MLL y varios genes asociados. Estos



genes de fusión dan lugar a proteínas anormales que alteran los patrones de expresión génica y perturban el funcionamiento normal de las células sanguíneas, lo que lleva al desarrollo de la leucemia.

Además, se ha implicado a las alteraciones en los genes asociados con el desarrollo y la diferenciación hematopoyética en la leucemia infantil. Estos incluyen genes involucrados en la regulación del equilibrio entre la proliferación y la muerte celulares, las vías de señalización celular y los mecanismos de reparación del ADN. La desregulación de estos genes puede contribuir al crecimiento celular descontrolado y a la acumulación de mutaciones genéticas, promoviendo la transformación leucémica.

Además de las anomalías genéticas, las alteraciones epigenéticas también juegan un papel en la leucemia infantil. Las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y las modificaciones histónicas, pueden afectar los patrones de expresión génica sin alterar la secuencia de ADN subyacente. La regulación epigenética aberrante puede interrumpir el desarrollo hematopoyético normal y contribuir a la transformación maligna de las células en leucemia infantil. (3).

### Re-arreglo MLL

El gen MLL fue descrito por primera vez en 1992 [4,5], se encuentra en el cromosoma 11q23 y codifica una proteína de 431 kDa expresada de manera ubicua en una variedad de tejidos humanos [6]. MLL está estrechamente relacionado y comparte similitudes con la proteína trithorax de *Drosophila melanogaster*, ambos involucrados en el mantenimiento de la expresión génica a través de la regulación epigenética [4,7].

El re arreglo MLL (KMT2A) en la leucemia infantil es una alteración genética bien estudiada con importantes implicaciones clínicas. Las reorganizaciones de MLL ocurren en aproximadamente el 70-80% de los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil y el 5-10% de los casos de leucemia mieloide aguda (LMA) infantil [8].

La presencia de reorganizaciones de MLL se asocia con un mal pronóstico en la leucemia infantil, con altas tasas de recaída y tasas de supervivencia general más bajas en comparación con otros subtipos [9].

Las reorganizaciones de MLL implican la fusión del gen MLL con varios genes asociados, lo que resulta en la producción de proteínas de fusión anormales.

Las parejas de fusión comunes incluyen AF4 (AFF1), AF9 (MLLT3), ENL (MLLT1), AF10 (MLLT10) y muchos otros [10].

Las leucemias KMT2A-r ocurren con alta frecuencia en dos situaciones clínicas muy diferentes: 1) lactantes con leucemia aguda de novo y 2) pacientes con síndrome mielodisplásico/AML secundario relacionado con el tratamiento después de la exposición a inhibidores potentes de la topoisomerasa II del ADN (DNA<sub>t</sub>2).

En la LLA, KMT2A-r se asocia con CD10 negativo y coexpresión de uno o más antígenos mieloides, lo que sugiere que estas leucemias surgen de progenitores linfoides muy inmaduros. En la LMA, KMT2A-r se asocia con diferenciación monocítica. Los casos de leucemia infantil pueden ser de linaje ambiguo debido al fenotipo mixto o a la ausencia de marcadores de diferenciación. [2]

Diferentes fusiones pueden influir en las características clínicas y biológicas de la leucemia reorganizada por MLL. Las reorganizaciones de MLL interrumpen la función normal del gen MLL, que está involucrado en la regulación de la expresión génica durante el desarrollo hematopoyético. Las proteínas de fusión anormales derivadas de las reorganizaciones de MLL desregulan la expresión génica y contribuyen a la leucemogénesis.

Los lactantes con leucemia reorganizada por MLL reciben típicamente quimioterapia intensiva, que puede incluir regímenes basados en antraciclinas.

El trasplante alogénico de células madre se considera para lactantes con enfermedad de alto riesgo o aquellos que experimentan una recaída [11].

La presencia de reordenamientos del gen MLL es un factor pronóstico adverso independiente [12,13]. El reordenamiento del gen MLL confiere una proliferación selectiva y una ventaja de supervivencia para las células de la leucemia; sin embargo, parece que por sí solo es insuficiente para inducir la leucemogénesis [14]. Esto sugiere que se necesitan alteraciones oncológicas

adicionales para la transformación de la leucemia mediada por MLL. La leucemia linfoblástica aguda reorganizada por MLL (MLL-r-ALL) se caracteriza por hiperleucocitosis, comportamiento agresivo con recaída temprana, una incidencia relativamente alta de involucro del sistema nervioso central (SNC) y un mal pronóstico debido a altas tasas de recaída [15,16].

El gen MLL-r-ALL tiene un perfil de expresión génica muy distintivo, especialmente con una regulación al alza y sobreexpresión de los genes del grupo HOX y su cofactor MEIS1 [17,18]. Estos últimos genes son esenciales para controlar la hematopoyesis, especialmente en las células madre tempranas, y se regulan a la baja con la diferenciación [19,20]. Esta firma de expresión génica ha conferido resistencia a los agentes de quimioterapia y ha contribuido al pronóstico sombrío.

La razón más importante para el mal pronóstico de MLL-r-ALL es la resistencia celular a los medicamentos. A diferencia de la mayoría de las LLA, la MLL-r-ALL es relativamente resistente a los corticosteroides y la quimioterapia con L-asparaginasa; sin embargo, son sensibles a la citosina arabinósido (Ara-C) y otros análogos de nucleósidos [21,22,23]. Esta sensibilidad particular a Ara-C podría explicarse por los niveles aumentados de la expresión del transportador de nucleósidos equilibrativo humano 1 (hENT1) en MLL-r-ALL, en el que Ara-C depende para permeabilizar la membrana celular [22,24,25]. Sin embargo, a pesar de la sensibilidad preclínica a la citarabina que se incluye en la mayoría de los regímenes de quimioterapia basados en LLA, los resultados para MLL-r-ALL siguen siendo pobres. Se cree que la fosforilación inducida por cinasa Src de la anexina A2 media la resistencia a los glucocorticoides.

### Alteraciones en Fas y FLT3

La leucemia infantil se caracteriza por diversas aberraciones genéticas, incluidas las alteraciones en los genes FAS y FLT3, que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad.

Se han observado aberraciones en el gen FAS, también conocido como CD95 o APO-1, en leucemias infantiles. El gen FAS codifica un receptor de superficie celular que desempeña un papel crítico en la regulación de la muerte celular programada, también conocida como apoptosis. Las mutaciones o la desregulación del gen FAS pueden interrumpir las vías de apoptosis, lo que conduce a una

muerte celular deficiente y la acumulación de células leucémicas. Los estudios han demostrado que las mutaciones de FAS son más prevalentes en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil en comparación con niños mayores o adultos con LLA [26].

Además, se han identificado anomalías en el gen FLT3 tanto en leucemias pediátricas como en adultos, incluida la leucemia infantil. El gen FLT3 codifica un receptor tirosina quinasa que participa en la regulación del crecimiento y la supervivencia celular. Las aberraciones en FLT3, como las duplicaciones tándem internas (ITD) y las mutaciones puntuales activadoras en el dominio de tirosina quinasa (TKD), pueden dar lugar a una activación constitutiva de las vías de señalización de FLT3, lo que promueve una proliferación celular incontrolada y una transformación leucémica. Se han encontrado mutaciones de FLT3 en un subconjunto de casos de leucemia mieloide aguda (LMA) infantil y están asociadas con un mal pronóstico [27].

Estas aberraciones genéticas, las mutaciones de FAS y FLT3, contribuyen al panorama molecular de la leucemia infantil y afectan la progresión de la enfermedad y los resultados del paciente. La comprensión de estas alteraciones genéticas es crucial para la estratificación del riesgo, la planificación del tratamiento y el desarrollo de terapias dirigidas.

### Alteraciones de RBM15-MKL1

La translocación RBM15-MKL1 es una alteración genética observada en un subconjunto de leucemias infantiles, particularmente la leucemia megacarioblástica aguda (AMKL). Esta translocación implica la fusión del gen RBM15 (también conocido como OTT) en el cromosoma 1 con el gen MKL1 (también conocido como MAL) en el cromosoma 22, lo que resulta en la formación del gen de fusión RBM15-MKL1. [28]

La proteína de fusión RBM15-MKL1 combina el dominio de unión al ARN de RBM15 con el dominio de transactivación de MKL1. Esta proteína de fusión actúa como un factor de transcripción desregulado que interrumpe los procesos celulares normales, lo que lleva a un crecimiento celular incontrolado y al desarrollo de leucemia.

El gen de fusión RBM15-MKL1 se ha implicado específicamente en AMKL pediátrica, con una mayor prevalencia observada en casos infantiles en comparación con niños mayores o adultos. La AMKL se caracteriza por la proliferación y diferenciación anormal de megacariocitos, los precursores de las plaquetas. [29]

Los mecanismos exactos por los cuales la proteína de fusión RBM15-MKL1 promueve la leucemogénesis no se comprenden completamente. Sin embargo, los estudios han sugerido que la proteína de fusión interfiere con el desarrollo hematopoyético normal al interrumpir la regulación transcripcional de genes clave involucrados en la diferenciación de megacariocitos. Se cree que dificulta la formación de megacariocitos maduros, lo que lleva a la acumulación de megacarioblastos inmaduros característicos de AMKL. [30]

La identificación del gen de fusión RBM15-MKL1 en la leucemia infantil tiene importantes implicaciones clínicas. Sirve como marcador diagnóstico para AMKL y puede tener significado pronóstico. Además, comprender la biología subyacente y los mecanismos moleculares impulsados por este gen de fusión puede proporcionar información sobre posibles terapias dirigidas para pacientes con leucemias positivas para RBM15-MKL1.

La investigación sobre la translocación RBM15-MKL1 y su papel en la leucemia infantil está en curso. Se necesitan más investigaciones para dilucidar los mecanismos precisos de leucemogénesis asociados con este.

### Anormalidades 12p

Se han observado anomalías que involucran la región 12p en la leucemia infantil, particularmente en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Estas anomalías pueden incluir translocaciones cromosómicas, amplificaciones o deleciones que afectan a los genes dentro de esta región cromosómica.

Una anomalía bien conocida que involucra 12p en la leucemia infantil es la translocación t(12;21)(p13;q22), también conocida como fusión ETV6-RUNX1. Esta translocación resulta en la

fusión del gen ETV6 (también conocido como TEL) en el cromosoma 12 con el gen RUNX1 (también conocido como AML1) en el cromosoma 21. El gen de fusión ETV6-RUNX1 está asociado con un subtipo de LLA precursora de células B pediátrica, incluidos los casos que ocurren en lactantes. Este gen de fusión interrumpe el desarrollo hematopoyético normal y contribuye a la transformación leucémica. [31]

Además de las translocaciones, se han identificado otras anomalías que involucran la región 12p en la leucemia infantil. Por ejemplo, se han detectado amplificaciones o ganancias de material genético en el cromosoma 12p en un subconjunto de casos de LLA infantil. Estas amplificaciones pueden involucrar varios genes ubicados en 12p y pueden contribuir a la desregulación de los procesos celulares involucrados en la leucemogénesis. [32]

Específicamente, el gen CDKN1B, que codifica el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p27Kip1, se encuentra en 12p13. Las anomalías de CDKN1B, como las deleciones o la expresión reducida, se han asociado con un mal pronóstico en LLA infantil. La pérdida o regulación a la baja de p27Kip1 puede promover una proliferación celular incontrolada y contribuir a la naturaleza agresiva de la enfermedad. [33]

Es importante tener en cuenta que la prevalencia y significado exactos de las anomalías 12p en la leucemia infantil pueden variar entre diferentes estudios y poblaciones de pacientes. La investigación continua profundiza nuestra comprensión del papel de estas anomalías y su impacto en la patogénesis y los resultados del tratamiento de la enfermedad.

### Cuadro clínico

El cuadro clínico de la leucemia infantil puede variar según el tipo específico y la etapa de la enfermedad, pero existen algunos síntomas y signos comunes que pueden estar presentes.

En general, los síntomas iniciales de la leucemia infantil pueden ser inespecíficos y similares a otras enfermedades comunes, lo que puede dificultar el diagnóstico temprano. Algunos de los signos y síntomas más frecuentes incluyen:

Fatiga y debilidad: Los niños pueden presentar una disminución en la energía y sentirse cansados y débiles, incluso después de descansar adecuadamente.

Anemia: La leucemia puede afectar la producción de glóbulos rojos, lo que puede llevar a la aparición de anemia. Los síntomas asociados incluyen palidez, dificultad para respirar y debilidad.

Hematomas y sangrado: La disminución de plaquetas en la sangre puede provocar una mayor tendencia a presentar hematomas y sangrado, como sangrado de encías, nariz o piel.

Infecciones recurrentes: La leucemia puede debilitar el sistema inmunológico, lo que hace que los niños sean más propensos a desarrollar infecciones recurrentes, como fiebre, resfriados o infecciones del oído.

Dolor en los huesos y articulaciones: Los niños pueden experimentar dolor óseo y articular, especialmente en las articulaciones grandes, como las rodillas.

Inflamación de los ganglios linfáticos: Los ganglios linfáticos pueden inflamarse y aumentar de tamaño, especialmente en el cuello, las axilas o la ingle. [34-36]

La leucemia cutis es una manifestación rara de la leucemia que involucra la infiltración de células leucémicas en la piel. Aunque es más común en adultos, también puede ocurrir en niños con leucemia, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mieloide aguda (LMA). La presentación clínica de la leucemia cutis en la leucemia infantil puede variar y puede ser fácilmente confundida con otras enfermedades de la piel.

La leucemia cutis en la leucemia infantil puede manifestarse como lesiones cutáneas con diferentes características, como pápulas, nódulos, placas, pápulo-nódulos o infiltrados difusos. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples, y generalmente se presentan en la cara, el tronco, las extremidades o el cuero cabelludo. Las lesiones pueden ser asintomáticas o pueden estar asociadas con prurito, dolor o sensibilidad en la piel.

El diagnóstico de la leucemia cutis en la leucemia infantil se realiza mediante la realización de una biopsia de piel y el análisis histopatológico. La biopsia revelará la presencia de infiltración de células leucémicas en la dermis y/o el tejido subcutáneo.

Es importante destacar que la leucemia cutis en la leucemia infantil puede indicar una progresión de la enfermedad o una recaída, por lo que su detección temprana y tratamiento adecuado son fundamentales para el manejo óptimo de estos pacientes. [37-39]

## Tratamiento

El tratamiento de la leucemia infantil implica un enfoque multimodal que incluye quimioterapia, trasplante de células madre y cuidados de apoyo. El enfoque de tratamiento específico puede variar según el subtipo de leucemia, las anomalías genéticas y los factores individuales del paciente. Es importante tener en cuenta que los protocolos y recomendaciones de tratamiento evolucionan continuamente y la consulta con un oncólogo pediátrico es esencial para tomar decisiones de tratamiento personalizadas. Aquí hay algunos enfoques generales de tratamiento para la leucemia infantil:

**Quimioterapia:** La quimioterapia es la piedra angular del tratamiento para la leucemia infantil. Se utilizan agentes quimioterapéuticos, como vincristina, corticosteroides, antraciclinas (por ejemplo, daunorubicina) y asparaginasa, para inducir la remisión y erradicar las células leucémicas. Los regímenes de quimioterapia combinada, como los protocolos ADE (citabina, daunorubicina, etopósido) o COG AAML1031, se utilizan comúnmente. [40,41]

**Trasplante de células madre:** El trasplante de células madre alogénicas (SCT) puede considerarse para las leucemias infantiles de alto riesgo, incluidos los casos con una mala respuesta a la terapia inicial o anomalías genéticas específicas asociadas con un pronóstico desfavorable. El SCT implica reemplazar la médula ósea enferma del paciente con células madre sanas de un donante compatible. [42].

**Terapias dirigidas:** Se están explorando algunas terapias dirigidas para la leucemia infantil, especialmente aquellas con alteraciones genéticas específicas. Por ejemplo, los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), como el imatinib, pueden usarse en casos con el gen de fusión BCR-ABL1



o inhibidores FLT3 para las leucemias mutadas FLT3. Estas terapias tienen como objetivo interrumpir vías de señalización específicas o dirigirse a proteínas de fusión específicas asociadas con la leucemogénesis. [32]

Cuidados de apoyo: Dada la corta edad de los lactantes, los cuidados de apoyo son cruciales durante todo el tratamiento. Esto incluye el monitoreo y manejo de posibles complicaciones relacionadas con el tratamiento, como infecciones, sangrado y toxicidades orgánicas. Los cuidados de apoyo también implican apoyo nutricional, manejo del dolor y apoyo psicosocial para el niño y su familia.

La leucemia infantil es una enfermedad difícil de tratar y se han desarrollado protocolos de tratamiento especializados para mejorar los resultados de estos pacientes jóvenes. Es importante tener en cuenta que los protocolos de tratamiento pueden variar según el subtipo específico de leucemia y los factores individuales del paciente. Aquí hay algunos protocolos de tratamiento comúnmente utilizados en la leucemia infantil:

Protocolo AIEOP-BFM (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica - Berlin-Frankfurt-Münster): Este protocolo se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil. Incorpora regímenes intensivos de quimioterapia basados en la estratificación del riesgo de la enfermedad. El protocolo AIEOP-BFM tiene como objetivo lograr la remisión y prevenir la recaída a través de múltiples fases de terapia, incluida la terapia de inducción, consolidación, reinducción y mantenimiento. El tratamiento se divide típicamente en brazos de riesgo estándar y alto riesgo, con terapia más intensificada para casos de alto riesgo [43].

Protocolo COG AAML1031 (Children's Oncology Group Acute Myeloid Leukemia 1031): Este protocolo está diseñado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) infantil. El protocolo COG AAML1031 incorpora terapia adaptada al riesgo basada en factores genéticos y clínicos. Incluye múltiples ciclos de quimioterapia, a menudo incluyendo antraciclinas, citarabina y etopósido. Los lactantes con anomalías genéticas específicas asociadas con un mal pronóstico, como las reordenaciones del gen MLL, pueden recibir terapia intensificada o trasplante de células madre [44].

Protocolo Interfant-99: Interfant-99 es un estudio cooperativo internacional que tiene como objetivo mejorar el resultado de los lactantes con LLA o LMA. Este protocolo incorpora la estratificación del riesgo basada en características clínicas y biológicas de la enfermedad. Incluye regímenes intensivos de quimioterapia con múltiples ciclos y se centra en adaptar la terapia a los perfiles de riesgo individuales del paciente. También estudia el rol de trasplante de células madre a los casos de alto riesgo. [45]

Protocolo Total XV: El protocolo Total XV es un régimen de tratamiento diseñado específicamente para lactantes con leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), un subtipo de LMA. Este protocolo fue desarrollado por el Grupo Francés para la Leucemia Mieloide Pediátrica (Groupe Français de Lutte contre les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent - GRLF-AMLE) y combina quimioterapia con trasplante de células madre para pacientes elegibles. Tiene como objetivo lograr la remisión completa y mejorar las tasas de supervivencia en lactantes con AMKL [46].

El estudio de la biología de la leucemia infantil tiene como objetivo descubrir los mecanismos subyacentes que impulsan la enfermedad e identificar posibles objetivos terapéuticos. Comprender las anomalías genéticas y moleculares involucradas en la leucemia infantil puede ayudar en el desarrollo de terapias dirigidas y enfoques de tratamiento personalizados para estos pacientes jóvenes.

Es importante tener en cuenta que subtipos específicos de leucemia infantil pueden tener características biológicas distintas, y la investigación continua profundiza nuestra comprensión de la biología subyacente y mejora los resultados del tratamiento para estos pacientes jóvenes.

## Planteamiento del problema

Para comprender los factores genéticos y ambientales que contribuyen a la incidencia y progresión de la leucemia infantil es necesario realizar estudios exhaustivos para identificar factores de riesgo, biomarcadores y posibles objetivos terapéuticos, así como la prevalencia y los resultados del

tratamiento de la leucemia infantil; investigando el impacto de los factores clínicos y genéticos en el pronóstico de la enfermedad y la respuesta terapéutica.

Descifrar la etiología compleja y mejorar las estrategias terapéuticas para la leucemia infantil abordando las brechas críticas en la comprensión de los mecanismos de la enfermedad, la resistencia al tratamiento, los resultados a largo plazo. Es necesario mejorar la comprensión en las opciones de tratamiento en la leucemia infantil mediante enfoques novedosos para mejorar el diagnóstico temprano, refinar la estratificación de riesgos y desarrollar terapias dirigidas.

## Pregunta de investigación

¿Cuáles son las estrategias de tratamiento óptimas para los bebés con leucemia, considerando sus características fisiológicas y de desarrollo únicas?

¿Cuál es la experiencia terapéutica de las leucemias infantiles tratadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## Justificación

La necesidad urgente de investigación sobre la leucemia infantil: reducir las tasas de mortalidad, mejorar los resultados del tratamiento y mejorar la calidad de vida de los bebés afectados.

Enfermedad rara pero devastadora: la leucemia infantil es una forma relativamente rara de cáncer, pero su impacto en los bebés afectados y sus familias es profundo. Al realizar investigaciones sobre la leucemia infantil, podemos obtener una comprensión más profunda de la enfermedad, sus causas y su progresión, lo que puede conducir a mejores resultados del tratamiento y calidad de vida para estos pacientes jóvenes.

Altas tasas de mortalidad: la leucemia infantil representa una amenaza significativa para la vida de los bebés afectados. La investigación es esencial para identificar enfoques novedosos para la

detección temprana, una estratificación de riesgos mejorada y opciones de tratamiento personalizadas, lo que finalmente conduce a una reducción en las tasas de mortalidad.

Opciones limitadas de tratamiento: los enfoques de tratamiento actuales para la leucemia infantil tienen limitaciones, incluida la toxicidad y la eficacia limitada. La investigación puede impulsar el desarrollo de terapias dirigidas, reduciendo la dependencia de la quimioterapia tradicional y sus efectos secundarios asociados.

Características únicas de la enfermedad: la leucemia infantil presenta características biológicas y clínicas únicas en comparación con la leucemia en niños mayores o adultos. La investigación específica para este grupo de edad es necesaria para comprender estas diferencias, desentrañar los mecanismos de la enfermedad e identificar objetivos terapéuticos específicos para los bebés.

Efectos a largo plazo: los sobrevivientes de la leucemia infantil a menudo enfrentan complicaciones de salud a largo plazo como resultado de los tratamientos recibidos a una edad temprana. La investigación es crucial para identificar formas de minimizar estos efectos tardíos y mejorar la calidad de vida a largo plazo para los sobrevivientes.

Medicina personalizada: los avances en el perfil genético y molecular han abierto puertas para la medicina personalizada. La investigación sobre la leucemia infantil puede aprovechar estos avances para desarrollar tratamientos adaptados basados en las características genéticas y moleculares únicas de cada paciente, lo que potencialmente mejora los resultados del tratamiento.

Mejora de las prácticas sanitarias: la investigación sobre la leucemia infantil puede contribuir al desarrollo de pautas y protocolos basados en evidencia para profesionales sanitarios, garantizando una atención constante y óptima para los bebés afectados.

Al realizar investigaciones dedicadas sobre la leucemia infantil, podemos dar pasos significativos para reducir las tasas de mortalidad, mejorar el tratamiento, minimizando efectos a largo plazo, y mejorar las prácticas generales de atención médica.

Realizar una investigación sobre la leucemia infantil está justificado debido a la rareza e impacto de la enfermedad, la necesidad de conocimientos y opciones de tratamiento mejorados, la importancia del diagnóstico y la intervención tempranos, los efectos a largo plazo en los sobrevivientes, el potencial para el impacto traslacional y la alineación con las prioridades de salud pública. Esta investigación tiene el potencial de marcar una gran diferencia en la vida de los bebés afectados por la leucemia y sus familias.

## Objetivos

### General

Dar a conocer la experiencia terapéutica en los niños menores de 1 año con leucemia infantil, tratados en el Hospital Infantil de México

### Específicos

Explorar los enfoques de tratamiento utilizados en el manejo de la leucemia infantil y analizar sus resultados.

Proporcionar datos valiosos para futuras investigaciones y guiar el desarrollo de estrategias de tratamiento más efectivas y personalizadas para la leucemia infantil.

## Hipótesis

- Existe una asociación entre el tipo de leucemia infantil y variables demográficas, como la edad y el género.
- Existe una asociación entre las alteraciones genéticas y el subtipo de leucemia infantil, lo que indica que ciertas anomalías genéticas pueden estar implicadas en la etiología y/o progresión de la enfermedad.

## Métodos

Estudio descriptivo retrospectivo en el cual se buscarán, recopilarán y analizarán datos diagnósticos y terapéuticos de los pacientes menores de 1 año, tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el 2013.

### Población de estudio

Casos con LMA y LLA infantil: Se consideraron pacientes con diagnóstico de LLA o LMA antes del año de edad, tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. El diagnóstico de LLA/LMA fue determinada de acuerdo con un aspirado de médula ósea con un conteo >25% de blastos.

### Procedimientos

Se realizó una búsqueda desde el año 2013 de todos los que tuvieron o tienen diagnóstico de Leucemia infantil, ya sean pacientes referidos de otra institución o que acudieron sin referencia a nuestro hospital por sospecha diagnóstica de leucemia o algún otro diagnóstico como síndrome infiltrativo, anémico, febril, dermatosis, que requirió abordaje en nuestra institución, el abordaje diagnóstico, aspirado de médula ósea, así como el manejo terapéutico fue realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### Formación de recursos humanos

El residente de oncología realizó la recolección de datos relacionados con los pacientes, la integración de la base de datos y contribuyó a la redacción de los manuscritos.

## Resultados

En el estudio se incluyó un total de 14 casos con Leucemia infantil (LLA/LMA). En la tabla 1 se muestra el total de pacientes recopilados con el género, edad en meses al diagnóstico, el diagnóstico del paciente LLA o LMA, así como si hubo o no presencia de alguna translocación al momento del diagnóstico, y finalmente el resultado clínico de cada paciente.

Se obtuvo un predominio femenino en el diagnóstico de leucemia infantil con una relación casi de 2:1, siendo la edad promedio al diagnóstico de 6 meses tanto en hombre como mujeres, El diagnóstico en su mayoría fueron LLA de stirpe B en su totalidad, con menor proporción de LMA. Como previamente se comentó, el re-arreglo del gen MLL es el hallazgo genético más frecuente en esta población, observándose con mayor frecuencia en estos casos la translocación 4;11.

El desenlace clínico de nuestros pacientes previos al 2016 fue malo ya que todos los pacientes fallecieron, teniendo en total 9/14 fallecidos

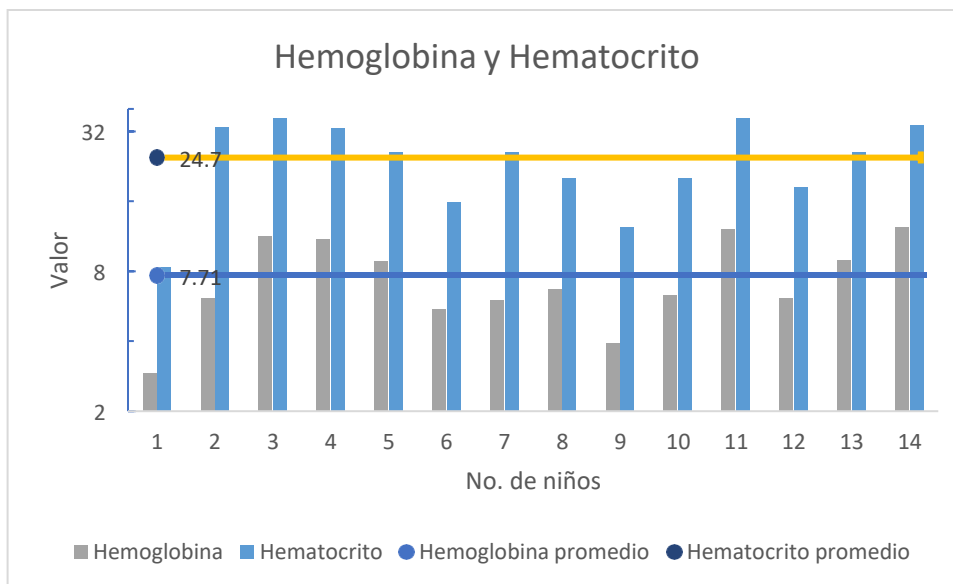
**Tabla 1\_ Total de pacientes con Leucemia Infantil**

Paciente	Sexo	Edad en meses	Diagnóstico	Translocación	Resultado Clínico
1	Femenino	8	LLA	Negativo	Falleció
2	masculino	5	LLA	Negativo	Falleció
3	masculino	10	LLA	Negativo	Falleció
4	Femenino	8	LMA M4	Negativo	Falleció
5	Masculino	3	LLA	8:11	Falleció
6	Femenino	2	LLA	11:19	Falleció
7	Femenino	7	LLA	4:11	Falleció
8	Femenino	6	LLA	Negativo	Falleció
9	Femenino	6	LLA	4:11	Falleció
10	Femenino	7	LLA	Negativo	Vigilancia
11	Femenino	4	LMA M2	Negativo	Vigilancia
12	Femenino	11	LLA	Negativo	Vigilancia
13	Femenino	1	LLA	Negativo	Vigilancia
14	masculino	6	LLA	9:11	En tratamiento
<b>Promedio</b>		6			

Dentro de los 14 pacientes identificados para este estudio, encontramos que la mayoría fueron identificados por médicos particulares o instituciones de 1er y 2º nivel que refirieron a los pacientes a nuestra institución, solo en el caso de 2 pacientes llegaron por propios medios directo a nuestro hospital. De todos estos pacientes el diagnóstico de referencia más común fue hemangiomas, diagnosticados por aparición de lesiones violáceas, blandas, fijas, indoloras localizadas o difusas, en seguida síndrome anémico y síndrome febril. En solo 1 caso el diagnóstico de referencia fue diferente a estos síndromes y fue por aumento del perímetro abdominal.

Al momento de su ingreso, la mayoría no presentó síndrome de lisis tumoral ni otra complicación aparte del diagnóstico de referencia, sin embargo, se observó y se corroboró el diagnóstico de anemia que lo podemos ver en la tabla 2, con un promedio de hemoglobina de los 14 pacientes de 7.71mg/dl, el hematocrito promedio fue de 24.7%.

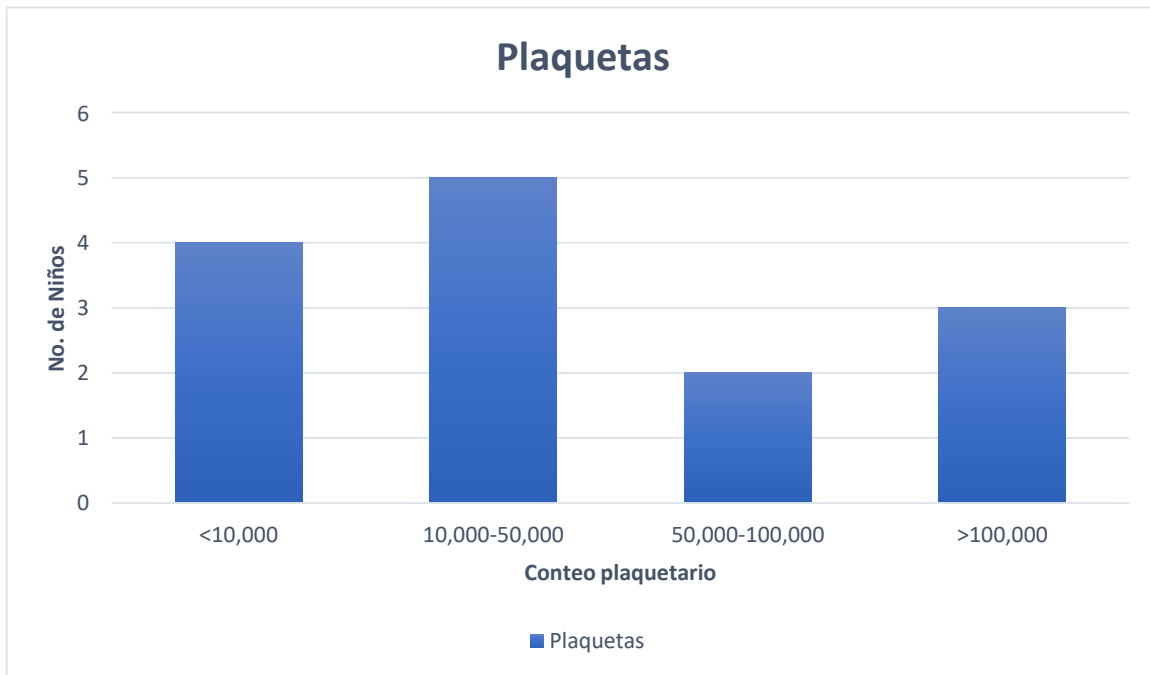
**Tabla 2 Hemoglobina y Hematocrito**



En cuanto al resto de la biometría hemática (BH) solo 2 de 14 de los pacientes no presentaron trombocitopenia (<150,000) al diagnóstico, la mayoría de los pacientes estaban en el rango entre 10,000 y 50,000 plaquetas (tabla 3). Donde observamos que 4 de los niños tuvieron un conteo <10,000, 5 de ellos estaban entre 10,000 y 50,000, 2 entre 50,000 – 100,000 y por ultimo 3 de ellos en un conteo por arriba de 100,000, siendo 2 de estos con conteo normal por arriba de 150,000.



**Tabla 3 Cuenta plaquetaria al diagnóstico**

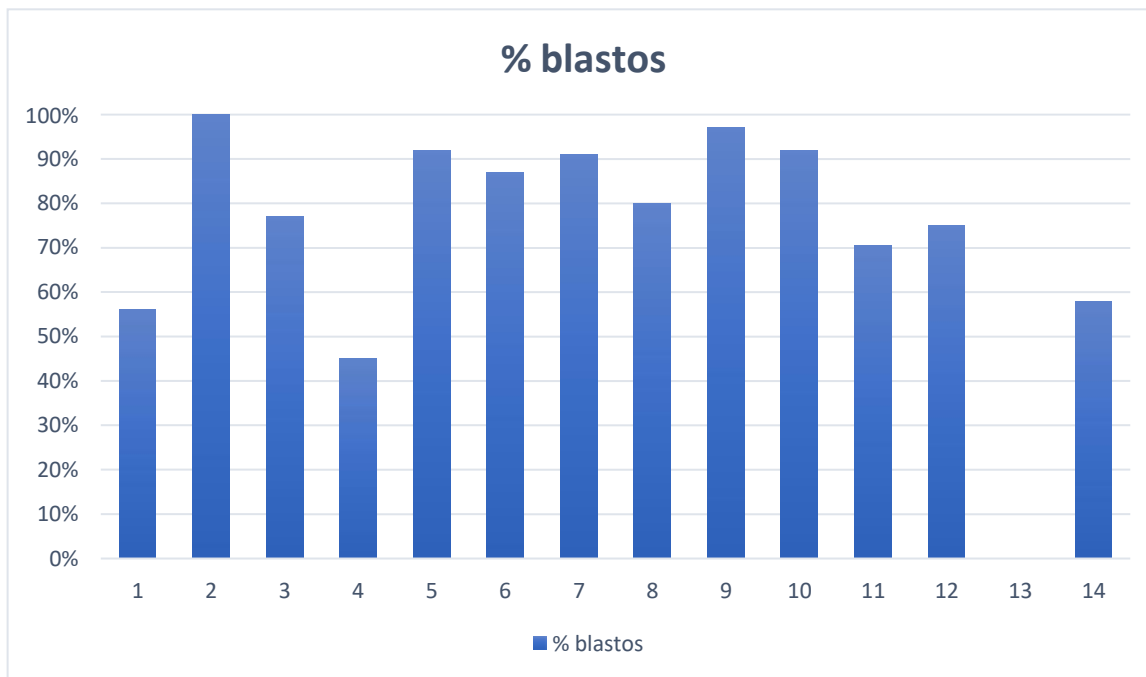


En cuanto a la presencia o no de hiperleucocitosis al diagnóstico esta fue predominante en el grupo de edad estudiado, con amplias variaciones como podemos ver en la tabla 4. Seis de nuestros pacientes debutaron con un conteo entre 0 a 50,000 leucocitos, en su menor proporción solo uno tuvo entre 50 y 100mil, y como era de esperarse, siete de los pacientes debutaron con hiperleucocitosis al diagnóstico (>100,000).

**Tabla 4 Cuenta leucocitaria al diagnóstico**



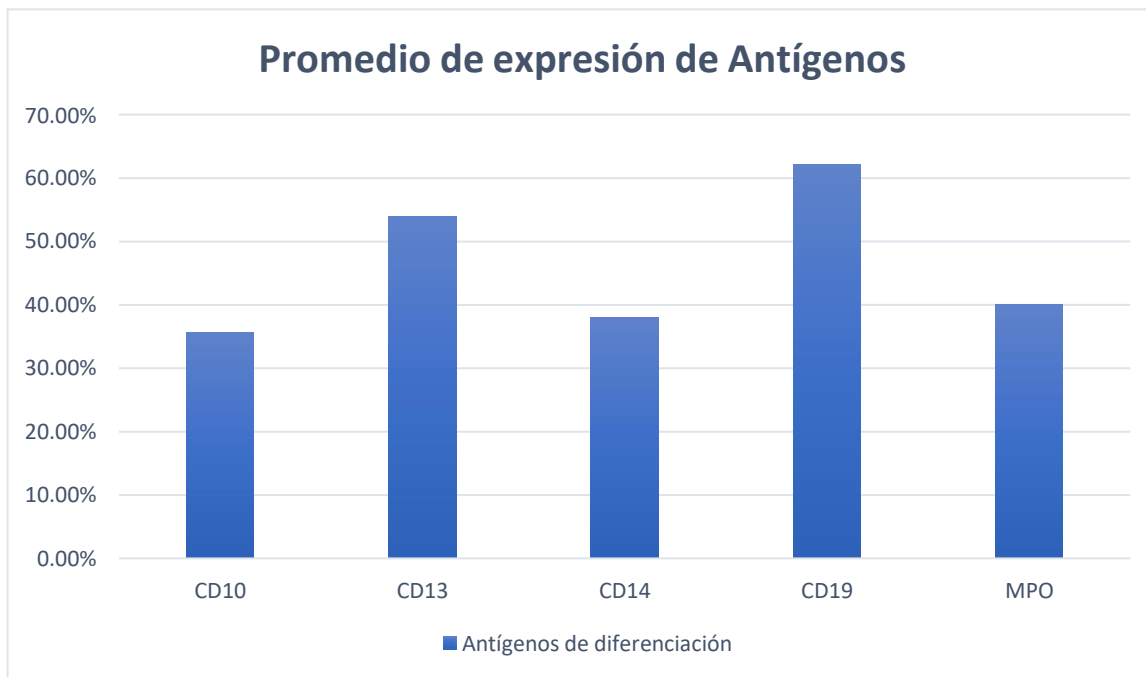
**Tabla 5 Porcentaje de Blastos al diagnóstico**



De acuerdo con la tabla 5 observamos que el predominio del porcentaje de blastos fue por arriba del 70%, 2 de estos pacientes se les realizó biopsia de las lesiones cutáneas, en uno de los cuales el aspirado de médula ósea tuvo resultado hipocelular, sin conteo, por lo que el diagnóstico fue mediante biopsia cutánea.

A todos los pacientes, con excepción de uno, al menos no reportado, se les realizó aspirado de médula ósea y se envió inmunofenotipo, sin embargo, no se pudo recabar todos los inmunofenotipos dada la antigüedad de los expedientes físicos. Entre los inmunofenotipos reportados en su totalidad, agrupamos los más relevantes para estos pacientes de acuerdo con la bibliografía, tanto para estirpe B como T y mieloide en la siguiente tabla (tabla 6).

**Tabla 6 Antígenos de diferenciación**



Con estos resultados, podemos identificar que la expresión de CD10 es muy baja, la mayoría siendo estirpe B, expresa CD19 hasta en un 60% en promedio, y siendo menor el número de pacientes con LMA la mieloperoxidasa (MPO) tiene un promedio del 40%. En este caso también entra 1 de los pacientes que tuvo una leucemia bifenotípica.

Continuando con el abordaje diagnóstico tuvimos que 8 de los 14 pacientes incluidos presentaron enfermedad extramedular al diagnóstico, de estos, cuatro fueron con líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo al diagnóstico, y los otros cuatro con infiltración dermatológico, con leucemia Cutis, en ninguno de los casos se encontró ambas infiltraciones.

## Discusión

Estudiar la evidencia sobre las leucemias infantiles de cada institución es importante para establecer medidas tanto diagnósticas como terapéuticas en conjunto para obtener mejores resultados de supervivencia. Varios estudios han demostrado la alta mortalidad, así como las múltiples alteraciones genéticas asociadas a estas en las leucemias infantiles. [2, 9-10]

En el presente estudio se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de leucemia infantil (LLA / LMA), de los cuales 2 (15%) fueron LMA, al contrario de la epidemiología descrita donde refieren un mayor porcentaje de LMA en pacientes menores de 1 año. [2]. En cuanto a la edad promedio tanto hombres como mujeres al diagnóstico fue de 6 meses, en cuanto a la relación hombre: mujer fue la misma que las descritas en otros estudios [1,2].

En cuanto a los pacientes ingresado a nuestra institución no hay diferencia en cuanto a la sintomatología inicial, la mayoría de los pacientes son referidos o llegan a los hospitales por síndrome anémico, febril o incluso infiltrativo. A Pesar de ser menos frecuente, identificamos 4 pacientes que fueron referidos o acudieron a valoración por sintomatología diferente a la antes mencionada, la causa fueron lesiones violáceas, hemangiomas. La leucemia cutis esta descrita con mayor prevalencia en adultos, sin embargo, también es frecuente en los pacientes menores de 1 año en comparación con la edad preescolar y escolar. A estos pacientes es necesario realizarles el mismo abordaje diagnóstico, considerando también realizar biopsia cutánea para confirmación histopatológica. [37-39]. Por esta misma razón es necesario integrar adecuadamente una historia clínica del paciente, ya que el conjunto de síntomas nos pueden orientar a la causa de las lesiones de reciente aparición.

En los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia infantil, presentan un peor pronóstico frente a adolescentes y preescolares, escolares con el diagnóstico de LLA/LMA, esto puede deberse tanto a la tolerancia de toxicidad de los fármacos y un factor relevante son las alteraciones genéticas encontradas que se asocian a resistencia de la leucemia a la quimioterapia, alteraciones genéticas que están en mayor proporción presente en la población estudiada. En nuestro estudio descriptivo, no se pudieron identificar con certeza los paneles de translocaciones de cada paciente, solo lo

referido en el expediente, por lo que puede otorgar cierto sesgo al estudio. Sin embargo, en los pacientes evaluados, se identificaron 5 pacientes (35%) con afectación del gen 11, en combinaciones con el gen 8,4,9 y 19, mismos reportados previamente como asociaciones con el gen 11. [2.3].

Estas alteraciones genéticas, así como el mismo diagnóstico en esta edad se acompañan de un peor pronóstico, el cual no fue diferente en lo evaluado, ya que 9/14 (65%) tuvieron un desenlace fatal de acuerdo con el pronóstico, tanto si tuvieron o no recaída de la enfermedad en cierto momento del tratamiento.

La presencia al diagnóstico de síndrome de lisis tumoral no fue un determinante en el pronóstico o desenlace del paciente, sin embargo, la anemia y trombocitopenia si retrasaron el abordaje diagnóstico, contraindicando la realización de la punción lumbar diagnóstica, retrasando el tratamiento integral de los pacientes. En promedio en nuestros pacientes encontramos que 8 de los 14 pacientes (58%) estaban por debajo de 7mg/dl de hemoglobina, de acuerdo a las guías actuales en pacientes oncológicos se recomienda una hemoglobina por arriba de 8mg/dl para evitar otras complicaciones, así como la mayoría de nuestros pacientes estuvieron por debajo de 50.000 plaquetas. Estos resultados de la biometría hemática, no son característicos de la edad, ya que cualquier paciente con LLA o LMA puede presentar anemia y trombocitopenia, sin embargo, cobra importancia al diagnóstico, ya que retrasa el abordaje completo.

En nuestros pacientes al momento de realizar el abordaje completo se identificaron 4 de los 14 pacientes con enfermedad positiva en el SNC, 1 de estos pacientes fue por una punción lumbar traumática, y 1 por presencia de crisis convulsivas al diagnóstico. Actualmente ya no se utiliza la radioterapia, de inicio, para tratar el SNC, se ha visto y evaluado, que la mejor opción terapéutica para prevenir y tratar el SNC positivo en pacientes con leucemia son las quimioterapias intratecales, dando menos toxicidad, y con una menor repercusión en el neurodesarrollo de los pacientes [41].

La hiperleucocitosis, definida como una cuenta leucocitaria  $>100,000$ , otorga un mayor riesgo en los pacientes independientemente de la edad, nos habla de una mayor carga tumoral, y relacionado con el conteo de blastos totales. A su vez esta hiperleucocitosis puede tener otras complicaciones por leucostasis, por lo que estos pacientes deben ser manejados en terapias intensivas. Al estar en un país en desarrollo no se cuentan con las adecuadas medidas para poder tratar estos pacientes, tanto por volumen de pacientes como de tratamientos disponibles. Esto agregado a la edad de nuestra

población estudiada y al mal pronóstico que por si nos da la enfermedad, siendo mas agresiva y siendo más común el conteo de leucocitos por arriba de 100,000 en estos pacientes, favorece un peor desenlace. En nuestro estudio se corroboró la mayor incidencia al diagnóstico de hiperleucocitosis estando presente en 7 de 14 (50%) de los pacientes evaluados, como bien está descrito en esta población. [2-6].

En cuanto al inmunofenotipo de nuestra población, en su mayoría fue estirpe B, misma que es mas prevalente en todas las edades. Sin embargo, se describe con mayor prevalencia en menores de 1 año la LMA, invirtiendo la relación a mayor edad [1]. En nuestro estudio no fue el caso, pues mantuvimos LLA estirpe B como la enfermedad mas frecuente. Entre estos se corroboró lo descrito para la leucemia infantil, que reportan inmunofenotipos con marcadores CD10 negativos, que, en nuestro caso, fueron pocos pacientes que lo presentaron, teniendo una expresión <40%, con mayor presentación de CD19 casi del 60%, MPO 40%. En estos pacientes al estar involucrado el gen MLL se presenta con mayor frecuencia leucemias de linaje mixto. 1 de 14 de nuestros pacientes tuvo diagnóstico de leucemia de linaje mixto con mayor expresión de marcadores mieloides CD13 54%, CD14 38%, CD19 26%, MPO 53%, con un mal desenlace. [4-7].

En 10 años de experiencia en leucemia infantil en el Hospital Infantil de México, no fue diferente a lo descrito previamente. Tanto la epidemiología, citogenética, pronóstico fue similar a lo antes reportado. Lo que podemos observar es que a mas pasan los años mayores son los avances en la identificación y tratamiento de los pacientes con cáncer, esto lo podemos inducir ya que previo al 2016, los pacientes independientemente al sexo, enfermedad base LLA/LMA, citogenética, o enfermedad extramedular tenían un peor desenlace, ya sea por lo antes mencionado, que al ser un país en desarrollo no se contaban con todas las medidas o lo necesario para hacer un diagnóstico y un tratamiento oportuno tanto del diagnóstico como las complicaciones durante el tratamiento.

La mayoría de nuestros pacientes, 10/14 presentaron complicaciones infecciosas durante la inducción. Esto es evidente debido a la que durante la inducción se administran combinaciones citotóxicas que causan mielosupresión, provocando neutropenias GII-III que de no ser tratadas cautelosamente pueden llevar a mayores complicaciones. Por estas razones, la constante mielosupresión justifica un adecuado manejo profiláctico en todo paciente.

Posterior al 2016 observamos un mejor desenlace en los pacientes, teniendo 4/14 en vigilancia concológica independientemente del esquema utilizado, Interfant 99, interfanto 06, total XIII modificado. Esto se puede ver relacionado a las mejores condiciones hospitalarias, accesos al tratamiento, terapias intensivas adecuadas para el manejo de complicaciones, así como los mismos avances en el manejo de las leucemias.

Durante el 2022 solo se diagnóstico un paciente con leucemia infantil, mismo que esta en tratamiento actualmente. Presentó complicaciones infecciosas como en el resto de los pacientes que han retrasado su tratamiento, sin embargo, con translocación 9:11 presente este paciente se encuentra en mantenimiento, actualmente en seguimiento.

La incidencia de leucemia infantil también ha disminuido con los años, de diagnosticar 4 o 5 por año, se tiene en nuestro hospital desde el 2016 de uno a dos pacientes al año. También algunos de nuestros pacientes han recibido trasplante de células progenitoras, teniendo el mismo desenlace.

En conclusión, la experiencia del Hospital Infantil de México puede servir como referencia a otras instituciones, al ser un hospital de referencia, se cuentan con muchos casos de leucemia infantil en comparación con otros hospitales

Es necesario realizar estudios en conjunto en nuestro país para poder concluir un tratamiento integral para nuestros pacientes. Si bien actualmente el protocolo Interfant 06, los protocolos del COG, son utilizados para estos pacientes, es diferente la epidemiología y el desenlace dadas las condiciones de nuestra población.

Nuestra población fue similar a lo reportado, en cuanto a la presentación en el sexo femenino, hiperleucocitosis al diagnóstico, citogenética, inmunofenotipo expresado, y mal pronóstico de la enfermedad. Pronóstico que ha mejorado con los años dada la experiencia en estos pacientes, el manejo de la enfermedad, con disminuciones de dosis, fármacos menos citotóxicos. Por lo que reitero la importancia de continuar con estudios en el tratamiento y diagnóstico de estos pacientes en búsqueda de las opciones menos tóxicas y con mejor resultado para la remisión completa.

## Limitaciones del estudio

**Validez de los datos:** Los datos utilizados en el estudio descriptivo provienen de expedientes clínicos o registros médicos, los cuales pueden contener errores, información incompleta o inconsistencias. La calidad y precisión de los datos pueden variar según el registro y el método de recopilación, lo que puede afectar la confiabilidad de los resultados.

**Información faltante:** Los expedientes clínicos pueden carecer de ciertos detalles relevantes o variables específicas que podrían ser importantes para el análisis. La falta de datos puede dificultar la evaluación completa de ciertos aspectos o la realización de análisis estadísticos específicos.

**Sesgo de información:** Dado que el estudio se basa en datos previamente recopilados, existe la posibilidad de que algunos datos relevantes no se hayan registrado o que se haya producido un sesgo en la documentación de ciertas variables. Esto puede afectar la representatividad y precisión de los resultados.

**Limitaciones en la causalidad:** Los estudios descriptivos, por su naturaleza, se centran en describir la relación entre variables sin establecer una relación causal definitiva. Esto significa que el estudio puede identificar asociaciones o patrones, pero no puede determinar la dirección exacta de la relación o demostrar una causa y efecto directo.



## Bibliografía

1. Ibrahimova A, Pommert L, Brees E. Acute Leukemia Infants. *Pediatric oncology*. Springer 2021. doi.org/10.1007/s11912-021-01021-1
2. Patrick A. Brown. Neonatal Leukemia. *Clinics in Perinatology*. Volume 48, Issue 1.2021.Pages 15-33.ISSN 0095-5108.ISBN 9780323761666, <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.11.002>.
3. El Chaer, F., Keng, M., & Ballen, K. K. (2020). MLL-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 15(2), 83-89. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00582-5>
4. Tkachuk DC, Kohler S, Cleary ML. Involvement of a homolog of *Drosophila trithorax* by 11q23 chromosomal translocations in acute leukemias. *Cell*. 1992;71(4):691–700.
5. GuY,NakamuraT,AlderH,Prasad R,CanaaniO,CiminoG,et al. The t(4;11) chromosome translocation of human acute leukemias fuses the ALL-1 gene, related to *Drosophila trithorax*, to the AF-4 gene. *Cell*. 1992;71(4):701–8.
6. Butler LH, Slany R, Cui X, Cleary ML, Mason DY. The HRX proto-oncogene product is widely expressed in human tissues and localizes to nuclear structures. *Blood*. 1997;89(9):3361–70.
7. Schuettengruber B, Martinez AM, Iovino N, Cavalli G. Trithorax group proteins: switching genes on and keeping them active. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12(12):799–814.
8. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1535-1548.
9. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood*. 2009;114(12):2489-2496.
10. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia*. 2013;27(11):2165-2176.
11. Stam RW, Schneider P, de Lorenzo P, et al. Gene expression profiling-based dissection of MLL translocated and MLL germline acute lymphoblastic leukemia in infants. *Blood*. 2010;115(14):2835-2844.
12. Stam RW, den Boer ML, Schneider P, Nollau P, Horstmann M, Beverloo HB, et al. Targeting FLT3 in primary MLL-gene rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;106(7):2484–90.
13. PuiCH,GaynonPS,BoyettJM,ChessellsJM,Baruchel A, Kamps W, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002;359(9321):1909–15.
14. Montes R, Ayllón V, Gutierrez-Aranda I, Prat I, Hernández-Lamas MC, Ponce L, et al. Enforced expression of MLL-AF4 fusion in cord blood CD34+ cells enhances the hematopoietic repopulating cell function and clonogenic potential but is not sufficient to initiate leukemia. *Blood*. 2011;117(18):4746–58.
15. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Katalinic A, Barnes B, Rensing M, et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One*. 2014;9(1):e85554.
16. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 133–41.

17. Kroon E, Kros J, Thorsteinsdottir U, Baban S, Buchberg AM, Sauvageau G. Hoxa9 transforms primary bone marrow cells through specific collaboration with Meis1a but not Pbx1b. *EMBO J.* 1998;17(13):3714–25.
18. Li Z, Luo RT, Mi S, Sun M, Chen P, Bao J, et al. Consistent deregulation of gene expression between human and murine MLL rearrangement leukemias. *Cancer Res.* 2009;69(3):1109–16.
19. Lawrence HJ, Helgason CD, Sauvageau G, Fong S, Izon DJ, Humphries RK, et al. Mice bearing a targeted interruption of the homeobox gene HOXA9 have defects in myeloid, erythroid, and lymphoid hematopoiesis. *Blood.* 1997;89(6):1922–30.
20. SoCW, Karsunky H, Wong P, Weissman IL, Cleary ML. Leukemic transformation of hematopoietic progenitors by MLL-GAS7 in the absence of Hoxa7 or Hoxa9. *Blood.* 2004;103(8):3192–9.
21. Stam RW, den Boer ML, Meijerink JP, et al. Differential mRNA expression of Ara-C-metabolizing enzymes explains Ara-C sensitivity in MLL gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2003;101(4):1270–6. A paper showing the relative increased resistance of MLL-r-ALL cells to corticosteroids and L-asparaginase and increased sensitivity to cytarabine chemotherapy.
22. Pieters R, den Boer ML, Durian M, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia—implications for treatment of infants. *Leukemia.* 1998;12(9):1344–8. A paper showing the relative increased resistance of MLL-r-ALL cells to corticosteroids and L-asparaginase and increased sensitivity to cytarabine chemotherapy.
23. Ramakers-van Woerden NL, Beverloo HB, Veerman AJ, et al. In vitro drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, MLL rearrangements and immunophenotype. *Leukemia.* 2004;18(3):521–9. Three papers showing the relative increased resistance of MLL-r-ALL cells to corticosteroids and L-asparaginase and increased sensitivity to cytarabine chemotherapy.
24. Wiley JS, Jones SP, Sawyer WH, Paterson AR. Cytosine arabinoside influx and nucleoside transport sites in acute leukemia. *J Clin Invest.* 1982;69(2):479–89.
25. White JC, Rathmell JP, Capizzi RL. Membrane transport influences the rate of accumulation of cytosine arabinoside in human leukemia cells. *J Clin Invest.* 1987;79(2):380–7.
26. Saida S, et al. FAS gene mutations are rare genetic events in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1999;93(2): 692-693.
27. Meshinchi S, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood.* 2006;108(12): 3654-3661.
28. Mercher T, et al. A novel fusion of RBM15 with MKL1 in acute megakaryoblastic leukemia. *Blood.* 2001;99(11): 3937-3940.
29. Downing JR, et al. The pediatric cancer genome project. *Nat Genet.* 2012;44(6): 619-622.
30. Athale UH, et al. Clinical challenges in diagnosis and management of acute megakaryoblastic leukemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34 Suppl 2: S34-S36.
31. Armstrong SA, et al. The St. Jude Children's Research Hospital – Washington University Pediatric Cancer Genome Project: lessons learned and future directions. *Cancer Cell.* 2012;21(2): 144-155.
32. Brown P. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014:1769-1788.

33. Ensor HM, et al. Impact of CDKN1B deletions and differential cyclin D1 expression distinguishes two clinical subtypes of paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2011;25(4): 606-609.
34. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004; 350(15):1535-1548. doi: 10.1056/NEJMra023001.
35. Rubnitz JE. Acute myeloid leukemia in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19(1):1-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e328011a62e.
36. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015; 373(16):1541-1552. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
37. Chung HJ, Ortega-Loayza AG, Dickson MA. Leukemia cutis: clinical features, prognosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(1):49-58. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.036.
38. Serra-Baldrich E, García-Díez A, Moreno-Giménez JC, Martín-Santiago A. Leucemia cutánea en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(5):349-354. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.11.022.
39. Kim HH, Kim YC. Leukemia cutis in childhood acute leukemia: Report of three cases. *Ann Dermatol*. 2011; 23(Suppl 3):S324-S327. doi: 10.5021/ad.2011.23.S3.S324.
40. Rubnitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(5):361-372.
41. Pui CH, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-2741.
42. Locatelli F, et al. Current insights on the use of stem cell transplantation in infant acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27395.
43. Conter V, et al. Role of high-dose methotrexate (HD-MTX) as a post-induction intensification therapy in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): a report from the MRC UKALL XI/ECOG E2993 study. *Blood*. 2010;116(Suppl 21):1.
44. Meshinchi S, et al. Prevalence and prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2001;97(1):89-94.
45. Pieters R, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia - Implications for treatment of infants. *Leukemia*. 1995;9(6): 968-974.
46. Reinhardt D, et al. Acute megakaryoblastic leukemia in children and adolescents: a retrospective analysis of 110 cases observed in the AIEOP trials. *Leukemia*. 2005;19(10): 1945-1953.



Dr. Daniel Benjamín Juárez Comboni  
Médico Pediatra