



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

---

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:**

**USO DE LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA DIRIGIR EL  
TRATAMIENTO EN LEUCEMIAS AGUDAS EN EL HOSPITAL  
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO  
NIETO PADRÓN” DE ENERO 2020 A JUNIO 2022**

**ALUMNO:**

**DRA. NIEVES ABIGAIL RAMÍREZ SÁNCHEZ**

**DIRECTORES:**

**DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ  
DR. JUAN CARLOS GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



**Villahermosa, Tabasco. a Julio de 2022**



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  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

---

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:**

**USO DE LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA DIRIGIR EL  
TRATAMIENTO EN LEUCEMIAS AGUDAS EN EL HOSPITAL  
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR.  
RODOLFO NIETO PADRÓN” DE ENERO 2020 A JUNIO 2022**

**ALUMNO:**

**DRA. NIEVES ABIGAIL RAMÍREZ SÁNCHEZ**

**DIRECTOR (ES):**

**DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ  
DR. JUAN CARLOS GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: NIEVES ABIGAIL RAMIREZ SANCHEZ  
FECHA: JULIO DEL 2022

**Villahermosa, Tabasco. a Julio de 2022**

## ÍNDICE

<b>I</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>2</b>
<b>III</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
<b>IV</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<b>V</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>VI</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
	a. Objetivo general	
	b. Objetivos específicos	
<b>VII</b>	<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>12</b>
<b>VIII</b>	<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>13</b>
	a. Diseño del estudio.	
	b. Unidad de observación.	
	c. Universo de trabajo.	
	d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo.	
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	
	f. Estrategia de trabajo clínico	
	g. Criterios de inclusión.	
	h. Criterios de exclusión	
	i. Criterios de eliminación	
	j. Métodos de recolección y base de datos	
	k. Análisis estadístico	
	l. Consideraciones éticas	
<b>IX</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
<b>X</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>XI</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>33</b>
<b>XII</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>34</b>
<b>XIII</b>	<b>ORGANIZACIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>XIV</b>	<b>EXTENSIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>XV</b>	<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>37</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>38</b>
	1. Base de Datos (Sistema Access)	

## I.- RESUMEN

**Introducción:** Las leucemias son neoplasias hematológicas que se subdividen en agudas y crónicas, las primeras son de alto impacto en la morbimortalidad infantil. Con etiología multifactorial. El diagnóstico confirmatorio se realiza por inmunofenotipo. Y la clasificación por grupos de riesgo se usa actualmente para dirigir un tratamiento más específico.

**Objetivo:** Comprender el uso de la clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento en Leucemias agudas en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de enero 2020 a junio 2022.

**Material y Método:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico, consistió en la recolección de información de los expedientes clínicos de los pacientes que fueron atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” con Leucemias agudas en el periodo enero 2020 a junio del 2022, se encontraron 102 expedientes.

**Resultados.** Del análisis de los datos se observó predominio en el sexo masculino con 55 casos (54%) y femenino con 47 casos (46%). La edad promedio de presentación fue de 7 años. El municipio de Tabasco con incidencia más frecuente fue Centro con 30.4% y el estado de Chiapas presentó 18.6%. La estirpe más frecuente fue la de células B en un 81.4%, seguidas con 9.8% de las Mieloides, las Bifenotípicas con 4.9% y en último lugar las células T con un 3.9%. Se observó que la traslocación más frecuente fue 12:21. Del total de pacientes analizados la mayoría pertenecían al grupo de riesgo estándar con un 47.1% y el menor porcentaje (12.7%) pertenecía al grupo alto. La causa más frecuente de hospitalización por toxicidad fue Neutropenia febril con un 47.2%. De los 102 pacientes estudiados, 20 fallecieron lo que corresponde a un 19.6%. De los pacientes fallecidos el 50% pertenecía al grupo de riesgo Estándar y el 10% al grupo de riesgo Alto.

**Conclusión:** La población estudiada en su mayoría Tabasqueña no comparte en su totalidad las características más comunes sobre Leucemias agudas y su clasificación por grupos de riesgo descritos en otros estudios.

**Palabras clave:** Leucemias agudas. Inmunofenotipo. Grupos de riesgo. Toxicidad.

## II. ANTECEDENTES

Las neoplasias malignas infantiles más comunes incluyen leucemias (30 a 40 %), tumores cerebrales (20 %) y linfomas (12 %).<sup>1</sup>

Las leucemias agudas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. A escala mundial, su incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año. Sin embargo, en México, la incidencia es mayor. Se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año.<sup>5</sup>

Hace, aproximadamente, 30 años se inició con la clasificación de los niños con LLA para brindar un tipo específico de tratamiento ante la evidencia de que no todos los pacientes respondían de la misma forma. A partir de entonces, se han establecido dos o tres grandes grupos: los pacientes de bajo, intermedio o alto riesgo de fallecer después de recibir el tratamiento basado en quimioterapia sistémica. Sin embargo, se han publicado diversas escalas o grupos de características para definir el pronóstico de estos pacientes.<sup>6</sup>

A partir de 1996, se ha reunido un grupo de expertos en EUA para tratar de conformar una escala que ayude a establecer ciertos patrones de referencia, con el propósito de hacer comparables los resultados de los diferentes esquemas terapéuticos. A partir del análisis de miles de pacientes, se llegó al siguiente consenso: el riesgo estándar es cuando la edad del paciente es de 1 a 9 años y se asocia con una cuenta de leucocitos  $< 50,000$  células/ $\mu\text{L}$ ; el riesgo alto lo conforman los pacientes con edad  $\geq 10$  años o cuenta leucocitaria  $\geq 50,000$  células/ $\mu\text{L}$ . Esta clasificación, que se denomina NCI (por

sus siglas en inglés del National Cancer Institute), se ha utilizado en múltiples estudios y diversos países.<sup>6</sup>

En la década de los ochenta, la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA era de alrededor de 60%, y la mortalidad se asociaba principalmente con las infecciones y las recaídas. Posteriormente, para incrementar la supervivencia los protocolos de quimioterapia se enfocaron en el aumento de las dosis de los medicamentos y en la combinación de los mismos, para disminuir la resistencia. Sin embargo, la mortalidad asociada a una mayor toxicidad de los esquemas de quimioterapia incrementó. Dos décadas después, la supervivencia reportada por grupos multicéntricos de países desarrollados, como el Pediatric Oncology Group y el BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), entre otros, incrementó hasta alrededor de 80%.<sup>5</sup>

### III. MARCO TEÓRICO

Las leucemias, el cáncer infantil más común, surgen de la proliferación clonal de células hematopoyéticas anormales que conducen a la interrupción de la función normal de la médula y al fallo de la médula. Las diversas manifestaciones clínicas de la leucemia resultan de la proliferación descontrolada del clon maligno y la falla de la médula ósea. Hay dos subtipos principales, el más común, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloide aguda. Las leucemias agudas constituyen alrededor del 40% de todos los cánceres infantiles. Las leucemias crónicas son más comunes en adultos que en niños. Tienden a crecer más lentamente que las leucemias agudas y son más difíciles de tratar. <sup>1</sup>

#### Leucemia linfoblástica aguda

La LLA es la neoplasia maligna infantil más común y representa una cuarta parte de todos los cánceres infantiles y tres cuartas partes de todos los pacientes recién diagnosticados con leucemia aguda. Su incidencia es de aproximadamente 3-4 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años en EE. UU. En India, la leucemia es el cáncer infantil más común (25–40 %). Los niños tienen tasas más altas que las niñas, especialmente en adolescentes con LLA de células T. La etiología sigue siendo desconocida en la mayoría de los casos. Sin embargo, varios síndromes genéticos como el síndrome de Down se han asociado con un mayor riesgo de leucemia. <sup>1</sup>

La clasificación se basa en la morfología, la citoquímica, el inmunofenotipo, el cariotipo y el análisis molecular. Morfológicamente se pueden clasificar utilizando los criterios French-American-British (FAB) en subtipos. Los linfoblastos de morfología L1 son el subtipo más común (80-85%) y se asocian con un mejor pronóstico. El subtipo L2 representa el 15% de los casos. Solo el 1-2% de los pacientes con LLA muestran morfología L3. El linfoblasto tiene una relación nuclear/citoplasmática (N/C) alta, cromatina agrupada en comparación con el mieloblasto que tiene una relación N/C baja y una cromatina nuclear esponjosa. La clasificación por inmunofenotipo las describe como derivadas de

células B o de células T. El 80–85% se deriva de células B progenitoras, el 15% se deriva de células T y el 1–2 % de células B maduras. <sup>1</sup>

Las anomalías genéticas que se encuentran en el clon leucémico tienen un gran impacto en la terapia y el pronóstico de la LLA. La presencia de hiperdiploidía (número de cromosomas >50, índice de ADN >1,16) se asocia con un buen pronóstico en contraste con el mal pronóstico en pacientes con hipodiploidías (número de cromosomas <45 por células. Las translocaciones cromosómicas específicas, t 8; 14, la t 4; 11 y t 9; 22, están asociadas con mal pronóstico. Ciertas anomalías cromosómicas se asocian con un pronóstico favorable como t 12;21 y la presencia simultánea de trisomía 4 y 10. Las anomalías citogenéticas más comunes en la LLA de células B son hiperdiploidía (25 %), t 12;21 (25 %), hipodiploidía (1–5 %) y t 9;22 (4 %). La LLA de células B maduras tiene un pronóstico más precario que los subgrupos de linaje B anteriores, pero la distinción entre células pre B y células pre B tempranas no es relevante desde el punto de vista del pronóstico. <sup>1</sup>

#### Factores pronósticos y evaluación de riesgo

La mejora en la supervivencia de la Leucemia linfoblástica aguda se debe en parte al reconocimiento de que no todos los casos son iguales. La terapia adaptada al riesgo, que reconoce los grupos estándar, bajo y alto, ha dado lugar a diferentes enfoques de tratamiento. Los factores del huésped, como la edad, el sexo, el origen étnico y las características de la enfermedad, como el recuento total de glóbulos blancos inicial, el inmunofenotipo, la anomalía citogenética y la respuesta al tratamiento, se utilizan para definir estos tres grupos. Los dos factores pronósticos más importantes incluyen la edad en el momento del diagnóstico y el recuento inicial de leucocitos. Los niños menores de 1 año tienen un pronóstico insatisfactorio. A los niños entre las edades de 1 y 9 años les va bien. La presencia de recuento leucocitario superior a 50.000/mm<sup>3</sup> al diagnóstico se asocia a un mal pronóstico. Las tasas de recaída son más altas en los niños. La respuesta al tratamiento con prednisona se considera un factor pronóstico; siendo malo cuando existen más de 1000 blastos en sangre periférica después de 7 días de tratamiento.<sup>1</sup>

## Presentación clínica

Las características clínicas se atribuyen a la infiltración de la médula ósea con células leucémicas y a la afectación extramedular. Las características comunes incluyen manifestaciones secundarias de anemia, trombocitopenia y neutropenia. Estos incluyen palidez y fatiga, petequias o púrpura e infecciones. Linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia están presentes en más del 60% de los pacientes. Pueden producirse dolor y sensibilidad en los huesos o las articulaciones debido a la afectación leucémica del periostio de los huesos o las articulaciones. La taquipnea y la dificultad respiratoria pueden presentarse secundarias a anemia grave que conduce a insuficiencia cardíaca congestiva o secundarias a la presencia de una masa mediastínica que conduce a compresión traqueal (síndrome del mediastino superior). Una gran masa mediastínica a veces puede causar síndrome de vena cava superior con edema facial y plétora, dolor de cabeza pulsátil, congestión conjuntival y venas del cuello dilatadas. Los pacientes con una carga tumoral alta pueden presentarse ocasionalmente con hiperleucocitosis mayor de 100,000/ mm<sup>3</sup>) o síndrome de lisis tumoral.<sup>1</sup>

El diagnóstico se confirma mediante frotis de sangre periférica y/o aspirado/ biopsia de médula ósea. Los recuentos más altos de glóbulos blancos son más comunes con células de estirpe T. El frotis de médula ósea en el que >25 % de las células de la médula ósea son blastos confirma el diagnóstico. Si bien la morfología de los blastos leucémicos puede brindar pistas importantes para el diagnóstico, debe confirmarse mediante inmunofenotipificación de la médula ósea. El inmunofenotipo diferencia los linajes celulares de la LLA en pre-B, linfocitos T y linfocitos B maduros. Esta distinción tiene implicaciones terapéuticas. La evaluación del LCR en busca de blastos leucémicos para determinar la participación del SNC es importante para la estadificación de la leucemia. La primera punción lumbar debe realizarse idealmente con un recuento de plaquetas cercano a 100.000/mm<sup>3</sup>.<sup>1</sup>

El perfil clínico de la leucemia linfoblástica aguda puede simular muchas otras condiciones clínicas

como mononucleosis infecciosa, linfocitosis infecciosa aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia aplásica e infecciones virales como citomegalovirus y otras que resultan en reacciones leucemoides y pancitopenia.<sup>1</sup>

Los pacientes se clasifican en una de tres categorías (riesgo bajo, estándar o alto) según la edad de presentación, el recuento de leucocitos, la presencia o ausencia de estado del SNC 3 o leucemia testicular, inmunofenotipo, diagnóstico citogenético y molecular, índice de ADN, y respuesta temprana a la terapia. Por lo tanto, la asignación de riesgo definitiva (para casos provisionales de bajo riesgo según las características de presentación) se realizará después de completar la terapia de inducción a la remisión.<sup>4</sup>

Criterios para LLA de bajo riesgo (aproximadamente el 40 % de los pacientes).

- LLA precursora de células B con índice de ADN  $\geq 1.16$ , TEL-AML1 fusión, o edad de 1 a 9,9 años y que presente WBC 1% de linfoblastos leucémicos en la médula ósea en la fecha de remisión. > 0,1 % de linfoblastos leucémicos en la médula ósea en la semana 7 del tratamiento de continuación (es decir, antes de la reinducción I, ~14 semanas después de la inducción de la remisión).
- No debe tener (I) estado del SNC 3 ( $\geq 5$  WBC/ $\mu$ L de líquido cefalorraquídeo con blastos morfológicamente identificables o parálisis de nervios craneales), (II) leucemia testicular manifiesta (evidenciada por ecografía), (III) características genéticas adversas [t(9;22) o BCR-ABL fusión; t(1;19) con E2A-PBX1 fusión; reorganizado MLL; o hipodiploidía].<sup>4</sup>

Criterios para LLA de riesgo estándar (aproximadamente 50 de los pacientes).

- Todos los casos de LLA de células T y LLA de precursores de células B que no cumplen los criterios de LLA de bajo o alto riesgo.<sup>4</sup>

Criterios para LLA de alto riesgo (aproximadamente el 10 % de los pacientes).

- t(9;22) o BCR-ABL fusión
- falla de inducción o > 1% de linfoblastos leucémicos en la médula ósea en la fecha de remisión.

- > 0,1 % de linfoblastos leucémicos en la médula ósea en la semana 7 del tratamiento de continuación (es decir, antes de la reinducción I, ~14 semanas después de la inducción de la remisión).<sup>4</sup>

#### Tratamiento.

La mejora en la atención de apoyo y el uso de quimioterapia combinada ha llevado a una tasa de supervivencia de más del 80 % en general y más del 95 % en niños con enfermedad de bajo riesgo, en países occidentales. El tratamiento está determinado por el riesgo de recaída en cada paciente. El tratamiento exitoso requiere el control de la enfermedad sistémica o de la médula ósea, así como el tratamiento (o prevención) de la enfermedad extramedular en sitios santuario, particularmente el sistema nervioso central. La piedra angular de esta estrategia es la quimioterapia combinada sistémica junto con la profilaxis del SNC. Diferentes centros usan diferentes protocolos. La mayoría de los protocolos europeos y estadounidenses utilizan regímenes de quimioterapia agresivos con tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 80-85 %.<sup>1</sup>

El concepto de terapia preventiva del SNC se basa en el hecho de que la mayoría de los niños con leucemia tienen afectación subclínica del SNC en el momento del diagnóstico y este actúa como un santuario donde las células leucémicas están protegidas de la quimioterapia sistémica debido a la barrera hematoencefálica. La institución temprana de la profilaxis del SNC es esencial para erradicar las células leucémicas que han atravesado la barrera hematoencefálica. La profilaxis del SNC ha permitido aumentar las tasas de supervivencia en la leucemia. La mayoría de los niños en el pasado recibieron una combinación de metotrexato intratecal e irradiación craneal. Sin embargo, existe una preocupación considerable con respecto a la neurotoxicidad a largo plazo y el riesgo de desarrollar tumores cerebrales después de esta terapia. El metotrexato intratecal, administrado periódicamente a partir del día 1 de la inducción, proporciona una buena protección del SNC y tiene un buen pronóstico. Otros regímenes alternativos para la profilaxis del SNC incluyen el uso de terapia intratecal triple que consta de metotrexato, hidrocortisona y citarabina sin irradiación craneal. Otros proponen que la

irradiación craneal debe limitarse a pacientes con características de alto riesgo en el momento del diagnóstico, incluida la LLA de células T con recuento de leucocitos  $>1\ 000\ 000/\text{mm}^3$ , cromosoma Filadelfia positivo y presencia de leucemia en el SNC. Otros regímenes alternativos para la profilaxis del SNC incluyen el uso de terapia intratecal triple que consta de metotrexato, hidrocortisona y citarabina sin irradiación craneal. <sup>1</sup>

Se ha estimado que aproximadamente dos o tres log de blastos leucémicos mueren durante la terapia de inducción, dejando una carga de células leucémicas en el rango de 109–1010. Por lo tanto, es necesaria una terapia adicional para prevenir una recaída. Una vez que se logra la remisión, la terapia de mantenimiento continúa durante 2 a 2.5 años más. La LLA con cromosoma Filadelfia positivo (ph+) requiere la adición de un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) como imatinib al régimen de quimioterapia. Por ello, el trasplante de células madre en primera remisión completa se considera la mejor opción curativa. El trasplante de médula ósea, se realiza solo en pacientes que tienen características citogenéticas anormales o LLA de alto riesgo en la primera o segunda remisión. La citogenética es el componente más importante para decidir si una persona debe someterse o no a un trasplante de médula ósea. Los pacientes con LLA positiva para el cromosoma Filadelfia o los bebés pequeños con la translocación que afecta a los cromosomas 4 y 11 (reordenamiento del gen MLL) son candidatos para un trasplante de médula ósea. <sup>1</sup>

#### Pronóstico.

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

Se ha demostrado que la evaluación de la enfermedad residual mínima por PCR usando reordenamientos del gen del receptor de células T/inmunoglobulina o por citometría de flujo es un

determinante importante del resultado. Estos métodos pueden detectar una célula leucémica en 10 000 a 100 000 células normales. Los pacientes con enfermedad mínima residual menor a 0.01 el día 29 de la inducción tienen un bajo riesgo de recaída. Más del 80% de los niños son sobrevivientes a largo plazo en los países desarrollados. Sin embargo, la supervivencia sigue siendo escasa en los países en desarrollo. Varios factores son responsables de esta diferencia. Existe un aumento de la mortalidad relacionada con la infección debido a la falta de atención de apoyo adecuada. A pesar del éxito del tratamiento moderno, entre el 20 y el 30 % de los niños con LLA recaen. La principal causa de fracaso del tratamiento en la leucemia es la recaída de la enfermedad. El sitio más común de recaída es la médula ósea (20 %), seguido del SNC (5 %) y los testículos (3 %). El pronóstico para un niño con LLA que recaee depende del sitio y el momento de la recaída. La recaída temprana en la médula ósea antes de completar la terapia de mantenimiento tiene el peor pronóstico y una supervivencia a largo plazo de solo 10 a 20 %, mientras que las recaídas tardías que ocurren después de la interrupción de la terapia de mantenimiento tienen un mejor pronóstico (30 a 40 % de supervivencia).<sup>1</sup>

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

##### **PREGUNTA:**

¿El uso de la clasificación de los factores de riesgo es útil para dirigir el tratamiento en los pacientes con leucemias agudas en el Hospital de Alta Especialidad del niño “Rodolfo Nieto Padrón”?

#### **V.- JUSTIFICACIÓN**

La leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia, lo que ha motivado a tratar de estructurar un régimen de quimioterapia óptimo para su curación.

La clasificación de pacientes en grupos de riesgo es determinante para la administración de un tratamiento específico con menos riesgo de toxicidad y por lo tanto disminuir el riesgo de hospitalizaciones, por lo que es importante definir cada uno de los factores.

## VI. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Comprender el uso de la clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento en Leucemias agudas en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de enero 2020 a junio 2022.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Demostrar que el tratamiento dirigido en base a grupos de riesgo disminuye las hospitalizaciones por toxicidad.
2. Reconocer la importancia de las traslocaciones como factor en la clasificación de riesgo de los pacientes con Leucemias agudas.
3. Conocer las complicaciones asociadas a toxicidad de los pacientes con Leucemias agudas.

## VII. HIPÓTESIS

- Hi1: La clasificación por grupo de riesgo de los pacientes con Leucemia aguda contribuye en dirigir un tratamiento, con menos riesgo de evolucionar hacia toxicidad.
- H01. La clasificación por grupo de riesgo de los pacientes con Leucemia aguda **no** contribuye en dirigir un tratamiento.

## VIII. METODOLOGÍA

### a. Diseño del estudio

Observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

### b. Unidad de observación

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de Leucemias agudas.

### c. Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda por inmunofenotipo del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” en el periodo comprendido de 2020 a 2022.

### d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo

Se recabaron datos de 102 pacientes, de expedientes clínicos, que contaban con diagnóstico por inmunofenotipo

### e. Definición de variables y operacionalización de las variables.

#### VARIABLES INDEPENDIENTES

- Menores de 18 años
- Ambos Sexos
- Originarios de Tabasco y Estados circunscritos.
- Respuesta a la ventana esteroidea
- Resultado de la enfermedad mínima residual.

## VARIABLES DEPENDIENTES:

- Clasificación por grupos de riesgo
- Defunciones asociadas a las hospitalizaciones por toxicidad

### Operacionalización de las variables

<b>Variable</b>	<b>Clasificación por grupos de riesgo</b>
Definición conceptual	Conjunción de los factores de riesgo para establecer a qué grupo de riesgo pertenece cada paciente.
Definición operacional	Se cotejarán los factores de riesgo ya establecidos en cada paciente y con la consecuente clasificación de acuerdo a los rubros cumplidos.
Indicador	Lista de cotejo de los factores de riesgo en cada paciente
Escala de medición	Cuali-cuantitativa
Fuente	Expedientes clínicos

<b>Variable</b>	<b>Defunciones asociadas a las hospitalizaciones por toxicidad</b>
Definición conceptual	Número de pacientes fallecidos comparados con las veces que se hospitalizaron por toxicidad.
Definición operacional	Se medirán el número de pacientes fallecidos y compararán con el número de veces que se hospitalizó así como el grupo de riesgo al que pertenecían
Indicador	Chi cuadrada
Escala de medición	Cuantitativo
Fuente	Expedientes clínicos

**f. Estrategia de trabajo clínico**

Se identificaron los pacientes con diagnóstico de Leucemias agudas en el Hospital de Alta Especialidad del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”, durante el periodo de enero de 2020 a junio de 2022, se solicitaron al archivo clínico expedientes y se vació la información en un sistema de base de datos diseñado para este fin, posteriormente se analizaron e interpretaron dichos datos.

**g. Criterios de inclusión**

- Pacientes menores de 18 años de edad de ámbos sexos con diagnóstico por inmunofenotipo de Leucemia aguda.
- 

**h. Criterios de exclusión**

- Pacientes sin diagnóstico confirmatorio por inmunofenotipo de Leucemia aguda.
- Pacientes con otro tipo de neoplasias.

**i. Criterios de eliminación**

- Pacientes sin expedientes físicos disponibles.
- Pacientes sin diagnóstico confirmatorio por inmunofenotipo de Leucemia aguda.

**j. Métodos de recolección y base de datos**

Se identificaron los pacientes con Leucemias agudas en el Hospital de Alta Especialidad del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”, se revisaron expedientes clínicos con recolección de datos desde su ingreso, hojas de enfermería e indicaciones, así como estudios laboratoriales y de gabinete y se vaciaron los datos específicos.

#### **k. Análisis estadístico**

De la base de datos construida para la obtención de la información en sistema Access y se exportaron los datos al sistema SPSS y se procedió a la elaboración gráficas, tablas, y uso de las pruebas de hipótesis de Chi Cuadrada (Razón de momios) se realizaron las gráficas correspondientes, se analizaron e interpretaron los resultados de las mismas.

#### **I. Consideraciones Éticas**

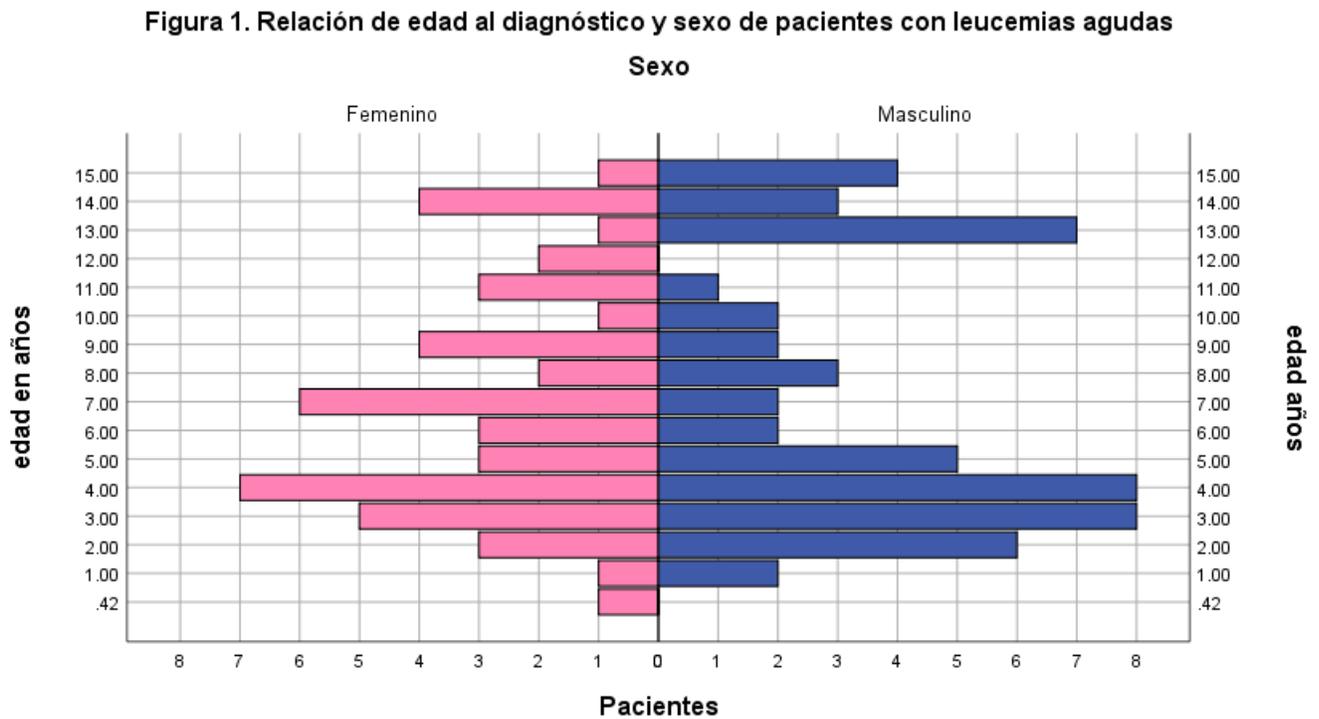
La realización del presente estudio se llevó a cabo con datos obtenidos de los expedientes clínicos; con fines académicos y por ningún motivo se manejarán nombres o casos particulares, en todo momento la información será confidencial.

En el presente trabajo se respetan las normas éticas y de seguridad del paciente como se encuentra dispuesto en La ley general de salud 2013. Las normas de bioética internacional de investigación y declaración de Helsinki 2013.

## IX. RESULTADOS.

**Figura 1.** Del análisis de los datos se encontraron 102 casos registrados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Rodolfo Nieto Padrón” con el diagnóstico de Leucemias agudas de enero de 2020 a junio de 2022; de los cuales 47 pacientes fueron del sexo femenino (46%) y 55 pacientes (54%) del sexo masculino, es decir el sexo masculino fue el más frecuente.

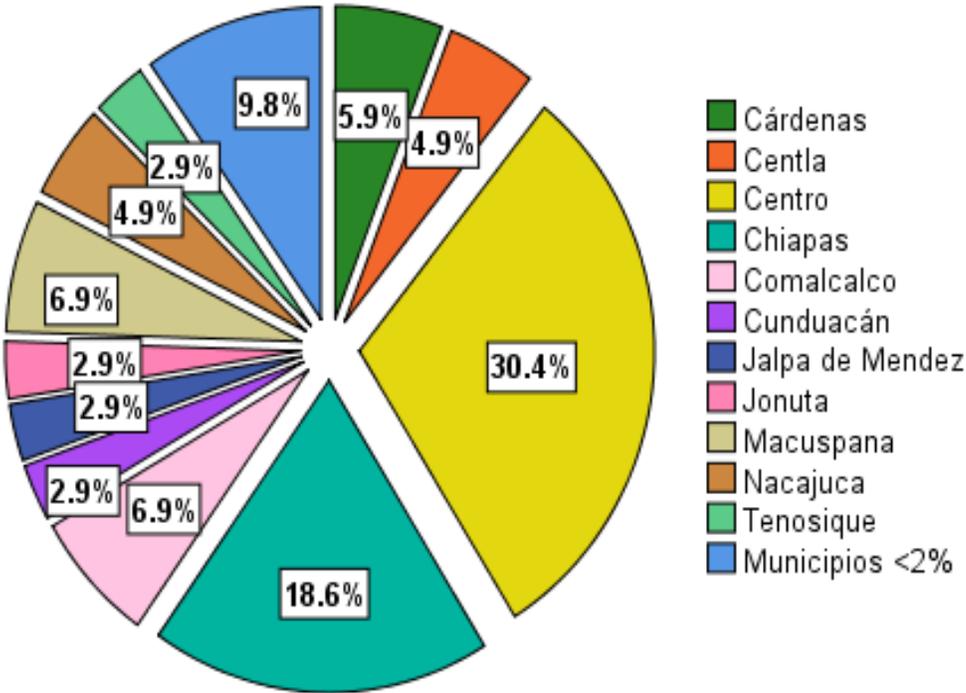
La edad promedio de presentación fue de 7 años. Dentro de los datos se encontró una edad mínima de presentación de 5 meses y edad máxima de 15 años.



Fuente: 102 pacientes del Hospital Regional de Alta especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padron" 2020-jun 2022

**Figura 2.** Se recabó que el municipio de Tabasco con incidencia más frecuente fue Centro con 30.4%, Macuspana y Comalcalco tuvieron una incidencia de 6.9%. Y el estado de Chiapas presentó 18.6%.

**Figura 2 Lugar de origen de pacientes con leucemias agudas**



Fuente: 102 pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" 2020-jun2022

**Tabla 1.** Se observó que la estirpe celular más frecuente en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Rodolfo Nieto Padrón” es la de células B en un 81.4%, seguidas con 9.8% de las Mieloides, las Bifenotípicas con 4.9% y en último lugar las células T con un 3.9%.

<b>Estirpe</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
B	1	1.0
Bifenotípica	5	4.9
Células T	4	3.9
Mieloide	10	9.8
Pre B	82	80.4
Total	102	100.0

**Tabla 2 y 3.** Con respecto a las infiltraciones no se documentó infiltración a nivel testicular y 8.8% presentó infiltración a nivel de sistema nervioso central.

<b>Infiltración testicular</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
No	101	99.0
Se desconoce	1	1.0
Total	102	100.0

<b>Infiltración a SNC</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
SNC 1	91	89.2
SNC 3	9	8.8
No se realizó	2	2.0
Total	102	100.0

**Tabla 4.** De todos los pacientes a 35.3% no se le realizó panel de traslocaciones, a 64.7% sí. Se observó que la traslocación más frecuente fue 12:21, seguida de 8:21 y posteriormente 9:22.

<b>Traslocaciones</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
No se realizó	36	35.3
Ninguna	49	48.0
T. 1:19	1	1.0
T. 1:19, T. 15:17	1	1.0
T. 12:21	7	6.9
T. 15:17	1	1.0
T. 8:21	4	3.9
T. 9:22	3	2.9
Total	102	100.0

**Tabla 5.** Se observó que al registrar los leucocitos, la hemoglobina y las plaquetas al ingreso de los pacientes, la media fue de 54 962.67, 6.88 y 69 225.74 respectivamente.

<b>Estadísticos</b>			
	Leucos Dx	HB Dx	Plaquetas Dx
Pacientes	101	101	101
Sin registro	1	1	1
Media	54,962.67	6.88	69,225.74
Desv. Desviación	95,669.56	2.43	80,992.72
Mínimo	800.00	1.90	3,000.00
Máximo	425,700.00	12.40	427,000.00

**Tabla 6.** La buena respuesta a la ventana esteroidea se observó en un 77.5% de los pacientes.

<b>Respuesta a la ventana esteroidea</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Blastos mayor de 1000	11	10.8
Blastos menor de 1000	80	77.5
No se realizó	1	1.0
No aplica	11	10.8
Total	102	100.0

**Tabla 7.** El protocolo más usado fue ST JUDE XV, seguido del Protocolo Nacional.

<b>Protocolo de tratamiento</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Interfant 06	1	1.0
Pethema	1	1.0
Protocolo Nacional	10	9.8
ST JUDE XV	87	85.3
ST JUDE XV/Interfant	1	1.0
No aplica	2	2.0
Total	102	100.0

**Tabla 8 y 9.** Sólo uno de los pacientes recolectados no aceptó tratamiento y a uno no pudo corroborarse la respuesta debido a defunción al diagnóstico. El 6.9% de los pacientes abandonó el tratamiento. Y se observó que el 76.5% de los pacientes vivió, 18.6% sufrió defunción por toxicidad, uno por broncoaspiración y del 3.9% se desconoce la evolución de la enfermedad.

<b>Aceptó tratamiento</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
No	1	1.0
Sí	100	98.0
No aplica	1	1.0
Total	102	100.0
<b>Defunción</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
No	78	76.5
Se desconoce	4	3.9
Sí	19	18.6
Sí (Broncoasp)	1	1.0
Total	102	100.0

<b>Abandonó</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
No	95	93.1
Sí	7	6.9
Total	102	100.0

**Tabla 10.** Durante la recolección de los datos, 70.6% de los pacientes, se encontraba en fase de mantenimiento, 14.7% en inducción a la remisión y el 8.8% en consolidación.

<b>Etapa de tratamiento</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Consolidación	9	8.8
Diagnóstico	1	1.0
Inducción a la remisión	15	14.7
Mantenimiento	72	70.6
Recaída	1	1.0
Recaída/IR	1	1.0
Ventana esteroidea	1	1.0
Vigilancia	2	2.0
Total	102	100.0

**Tabla 11.** Se clasificó a los pacientes por grupo de riesgo, en alto, estándar y bajo; encontrando que del total de pacientes analizados la mayoría pertenecían al grupo estándar con un 47.1% y el menor porcentaje (12.7%) pertenecía al grupo alto.

<b>Grupo de riesgo</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Alto	13	12.7
Bajo	41	40.2
Estándar	48	47.1
Total	102	100.0

**Tabla 12 y 13.** También se separó a los pacientes en grupo de riesgo pero de acuerdo al tipo de Leucemia. Para las Leucemias linfoblásticas el grupo de riesgo con más incidencia fue el estándar con un 51.09% y en las Leucemias mieloides predominaron los pacientes en bajo riesgo con un 60%.

Grupo de riesgo Leucemias Linfoblásticas		
Grupo De Riesgo	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Bajo	35	38.04
Estandar	47	51.09
Alto	10	10.87
Total	92	100.00

Grupo de riesgo Leucemias Mieloides		
GRUPO DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Bajo	6	60.00
Estándar	1	10.00
Alto	3	30.00
Total	10	100.00

T

**Tabla 14.** Se analizó el número de hospitalizaciones por grupo de riesgo en las leucemias linfoblásticas agudas. Y se obtuvo que del grupo de bajo riesgo, 62.86% se hospitalizó (22 pacientes) y en promedio se hospitalizó 3.54 veces. Del grupo de riesgo estándar, 76.6% (36 pacientes) se hospitalizaron 3.41 días. Del grupo de riesgo alto, se hospitalizaron 60% (6 pacientes) con un promedio de 4.16 veces.

Numero de hospitalizaciones por grupo de riesgo en Leucemias Linfoblásticas			
GRUPO DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO
Bajo	22	62.86	3.54
Estandar	36	76.60	3.41
Alto	6	60.00	4.16
Total	64		

**Tabla 15.** Se analizó el número de hospitalizaciones por grupo de riesgo en las leucemias mieloides agudas. Y se obtuvo que del grupo de bajo riesgo, 100% se hospitalizó (6 pacientes) en promedio 1.66 veces. El grupo de riesgo estándar, no presentó hospitalizaciones. Del grupo de riesgo alto, se hospitalizaron 66.67% (2 pacientes) con un promedio de 2 veces.

<b>Número de hospitalizaciones por grupo de riesgo en Leucemias Mieloides</b>			
<b>GRUPO DE RIESGO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>PROMEDIO</b>
<b>Bajo</b>	6	100.00	1.66
<b>Estandar</b>	0	0.00	0
<b>Alto</b>	2	66.67	2
<b>Total</b>	8		

**Tabla 16.** Se analizó el número de hospitalizaciones por grupo de riesgo en las leucemias linfoblásticas agudas. Se obtuvo que del grupo de bajo riesgo 62.86% se hospitalizó (22 pacientes) y el promedio de días de hospitalización fue de 31.45 días. En el grupo de riesgo estándar el promedio de días fue 27.58 días, correspondiente a 76.6% (36 pacientes). El grupo de riesgo alto cursó con un promedio de 38.5 días de hospitalización, correspondiente a 60% (6 pacientes).

	<b>Total de pacientes</b>	<b>Sin hospitalización</b>	<b>Pacientes promediados</b>	<b>promedio</b>
<b>Bajo</b>	35	13	22	31.45
<b>Estándar</b>	47	11	36	27.58
<b>alto</b>	10	4	6	38.5

**Tabla 17.** Se analizó el número de días de hospitalización por grupo de riesgo en las leucemias mieloides agudas. Y se obtuvo que, en el grupo de bajo riesgo, el promedio de días de hospitalización fue de 32.33 (6 pacientes), el grupo de riesgo estándar no presentó ninguna hospitalización por toxicidad, y el grupo de riesgo alto cursó con un promedio de 12.5 días de hospitalización (2 pacientes).

	Total de pacientes	Sin hospitalización	Pacientes promediados	promedio
<b>Bajo</b>	6	0	6	32.33
<b>Estándar</b>	1	1	0	
<b>alto</b>	3	1	2	12.5

**Tabla 18.** Se enlistaron las causas de hospitalizaciones por toxicidad en todos los pacientes, siendo la más frecuente la Neutropenia febril con un 47.2%

DIAGNOSTICO		
DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Neutropenia febril	58	47.2
Neumonias	15	12.2
Toxicidad hematologica	13	10.6
Pancreatitis	8	6.5
GEPI	7	5.7
Ileo	5	4.1
IVU	5	4.1
Mucositis	3	2.4
Neurotoxicidad por MTX	3	2.4
Colitis neutropenica	2	1.6
Otomastoiditis	2	1.6
Intolerancia a la via oral	2	1.6
TOTAL	123	100.0

**Tabla 19.** Con respecto a la Neutropenia febril se observó que 1% de los pacientes se hospitalizó como máximo 9 veces, y 21.6% se hospitalizó como mínimo una vez.

<b>Neutropenia febril</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
No	44	43.1
Sí (1)	22	21.6
Sí (2)	12	11.8
Sí (3)	9	8.8
Sí (4)	5	4.9
Sí (5)	1	1.0
Sí (6)	5	4.9
Sí (7)	3	2.9
Sí (9)	1	1.0
Total	102	100.0

**Tabla 20.** En relación a las hospitalizaciones por toxicidad de las leucemias linfoblásticas agudas, la frecuencia más alta ocurrió durante la etapa de mantenimiento con un 77%.

Relación entre Hospitalizaciones por toxicidad y etapa tratamiento Leucemias Linfoblásticas		
ETAPA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Inducción a la remision	20	8.81
Consolidación	32	14.10
Mantenimiento	175	77.09
Total	227	100.00

**Tabla 21.** En cuestión a las Leucemias Mieloides las etapas con más frecuencia de hospitalizaciones por toxicidad fueron Inducción a la remisión y Consolidación con un 46.15% cada una.

Relación entre Hospitalizaciones por toxicidad y etapa tratamiento Leucemias Mieloides		
ETAPA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Inducción a la remision	6	46.15
Consolidación	6	46.15
Mantenimiento	1	7.69
Total	13	100.00

**Tabla 22.** Se observó que un 9.8% de los pacientes se hospitalizó por COVID, en una ocasión.

Hospitalizaciones por COVID		
	Frecuencia	Porcentaje
No	92	90.2
Sí (1)	10	9.8
Total	102	100.0

**Tabla 23 y 24.** En las Leucemias linfoblásticas el grupo de riesgo Estándar fue el más afectado con defunciones, con un 21.2% y dentro de las Leucemias Mieloides el grupo de riesgo bajo con una defunción (16.67%).

Defunciones por grupo de riesgo en Leucemias Mieloides		
GRUPO DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Bajo	1	16.67
Estandar	0	0.00
Alto	0	0.00
Total	1	

Defunciones por grupo de riesgo en Leucemias Linfoblásticas		
GRUPO DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Bajo	7	20.00
Estandar	10	21.28
Alto	2	20.00
Total	19	

**Tabla 25.** De los 102 pacientes estudiados, 20 fallecieron lo que corresponde a un 19.6%. De los pacientes fallecidos el 50% pertenecía al grupo de riesgo Estándar y el 10% al grupo de riesgo Alto.

### Chi cuadrada entre defunción y Grupo de riesgo

			Grupo de riesgo			Total
			Alto	Bajo	Estándar	
DEFUNCIÓN	NO	Recuento	11	33	38	82
		% de pacientes vivos	13.4%	40.2%	46.3%	100.0%
		% dentro de Grupo de riesgo	84.6%	80.5%	79.2%	80.4%
		% del total	10.8%	32.4%	37.3%	80.4%
	SI	Recuento	2	8	10	20
		% dentro de DEFUNCIÓN	10.0%	40.0%	50.0%	100.0%
		% dentro de Grupo de riesgo	15.4%	19.5%	20.8%	19.6%
		% del total	2.0%	7.8%	9.8%	19.6%
Total		Recuento	13	41	48	102
		% del total	12.7%	40.2%	47.1%	100.0%

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.193 <sup>a</sup>	2	0.908
Razón de verosimilitud	0.201	2	0.904
N de casos válidos	102		

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.55.

## X. DISCUSIÓN

La estratificación de los pacientes (en bajo o alto riesgo) inicialmente se hacía con base en la edad, sexo y cuenta leucocitaria. Posteriormente, la citogenética marcó un gran avance para definir el pronóstico. Recientemente, la identificación de la enfermedad mínima residual. De esta forma, la clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características ha permitido brindar terapias dirigidas, acordes con el pronóstico de cada paciente, para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad. Esto se atribuyó al uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, a la aparición de nuevos medicamentos y al mejor tratamiento de soporte, como la prevención y tratamiento eficaz de las infecciones, así como el apoyo transfusional. Actualmente, la estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia por arriba de 90%. En contraste, los pacientes en los grupos de alto riesgo, sobre todo los de muy alto riesgo, aún permanecen con tasas de supervivencia bajas (alrededor de 60%), razón por la cual los estudios actuales se enfocan en mejorar los tratamientos para este grupo de pacientes. Al mejorar la supervivencia, las preocupaciones son la toxicidad a largo plazo y el desarrollo de segundas neoplasias.<sup>5</sup> En general, se observan dos factores que se relacionan con el pronóstico y son consistentes para los diferentes autores: la edad en el momento de la presentación de la enfermedad y el sexo. Así, los pacientes con edades entre 1 y 9 años y de sexo femenino tienen menor probabilidad de fallecer. Cabe mencionar que la edad es el factor que con mayor frecuencia se ha estudiado. Otros factores relevantes para países como el nuestro, pero que se mencionan con mucho menos frecuencia, son el estado de nutrición, la raza y el nivel

socioeconómico.<sup>6</sup> El estudio de los factores pronósticos de los pacientes pediátricos con LLA determina el tipo de tratamiento, a fin de brindar una terapia más agresiva cuando se identifican características que los definen como de alto riesgo, lo cuál ha permitido disminuir la mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA.<sup>6</sup> Esta clasificación permite predecir que los niños considerados de alto riesgo presentan mayor mortalidad que los de riesgo bajo.<sup>6</sup> Un punto importante para reflexionar es el contraste de la supervivencia alcanzada en pacientes pediátricos con LLA en países en vías de desarrollo. Los estudios muestran que la supervivencia en los países en vías de desarrollo no ha mejorado en forma tan importante como en los países desarrollados, aunque los protocolos de quimioterapia se basan en los grupos multicéntricos internacionales, existe la dificultad de ofrecer el apoyo de soporte que requieren 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, aun, en cada hospital. La supervivencia reportada en este tipo de países se encuentra alrededor del 40%, hasta tan bajas como de 29%. En la actualidad, aún se discute si esta diferencia tan importante —en cuanto a la supervivencia en los países en desarrollo— se debe a aspectos étnicos o socioeconómicos asociados, al retraso en el diagnóstico y tratamiento, o bien a riesgos particulares, como son los tipos de leucemias y el estado nutricional. En EUA han realizado análisis por etnias y han encontrando que la tasa de supervivencia en pacientes hispanos tratados en ese país es inferior a la de los pacientes caucásicos. Existen reportes similares para la población afroamericana.<sup>5</sup>

En este análisis pudimos observar que en esta población el género masculino sí es el más frecuente coincidiendo con otros estudios. El 73,2 % del total de casos de LLA se clasificaron como células B precursoras; 12,4% como célula T; 8,2% como célula B; y 2,1% como fenotipo dual, con 0,5% como indeterminable<sup>8</sup>, para nuestro estudio la estirpe general más común fue la de células B (inmaduras en un 80.4% y 1% para maduras), seguidas con 9.8% de las Mieloides, las Bifenotípicas con 4.9% y en último lugar las células T con un 3.9%. La traslocación más frecuente fue 12:21 con un 6.9%

En México, la proporción de niños con LLA de alto riesgo vs. riesgo estándar es de 1:1, proporción superior a la reportada por otras instituciones en USA<sup>9</sup> y en este estudio no es así ya que la mayoría pertenecían al grupo estándar con un 51.09% y el menor porcentaje (10.87%) pertenecía al grupo alto. En la agrupación por riesgo de LLA se observó que del total de pacientes pertenecientes a alto riesgo menos personas se hospitalizaron, aún así cumplieron una frecuencia más elevada de internamientos con respecto a los otros grupos con más días de estancia intrahospitalaria, lo cuál era esperado, no siendo así para el grupo de bajo riesgo que no tuvo la menor incidencia de hospitalizaciones ni menores días de estancia. Así mismo contrario a lo esperado las defunciones en el grupo de bajo y alto riesgo de la leucemia linfoblástica aguda, tuvieron un porcentaje similar (20%) con respecto al total de pacientes perteneciente a cada rubro. Y con respecto al total de pacientes del estudio y a su 19.2% que equivale a los fallecidos tan sólo el 10% de ellos perteneció al grupo de alto riesgo.

En este estudio lo que se pretendió fue demostrar que la personalización que permite la clasificación por grupo de riesgo disminuye la toxicidad y la mortalidad antes mencionada, lo cuál no se logró.

## XI. CONCLUSIÓN

- El estudio resultó no significativo analizándose cada uno de los grupos de riesgo con las defunciones y las hospitalizaciones por toxicidad.
- Los pacientes del estudio se encuentran en distintas fases del tratamiento por lo tanto se espera que posteriormente las hospitalizaciones por toxicidad se reduzcan.
- De continuar el grupo de bajo riesgo sin modificación en las hospitalizaciones o con tendencia a la alza, podríamos considerar que a pesar de encontrarse recibiendo tratamiento adecuado aún son susceptibles a la toxicidad por lo que podría implementarse el uso de nuevas estrategias.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Seth, R., Singh, A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr* **82**, 817–824 (2015).  
<https://doi.org/10.1007/s12098-015-1695-5>.
- 2.- JIN M.W., XU S. M., AN Q., WANG P. A review of risk factors for childhood leukemia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20: 3760-3764.
- 3.- Jiménez-Morales S., Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):13---26
- 4.- Pui C. H., Sandlund J.T. TOTAL THERAPY STUDY XV FOR NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. November, 2002 (Revision 3.2). St. Jude Children's Research Hospital.
- 5.- Rendón-Macías M.E., Reyes-Zepeda N.C., Villasís-Keever M.A., Serrano Meneses J, Escamilla Núñez A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):153-163.
- 6.- Villasís Keever M.A, Arias Gómez J, Escamilla Núñez A, Bonilla Rojas J. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):175-189.
- 7.- Wiemels J. Chromosomal Translocations in Childhood Leukemia: Natural History, Mechanisms, and Epidemiology. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;39: 87 – 90.
- 8.-Vrooman L.M, Blonquist T.M, Harris M.H. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. y The

American Society of Hematology. 26 JUNE 2018 x VOLUME 2, NUMBER 12. 1449-1458.

9.-Pérez-Saldivar M.L, Fajardo-Gutiérrez A., Bernáldez-Ríos R. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BMC Cancer 2011, 11:355. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/355>.

10.-Chona De Armas Z.N, Montero Ávila E. F., Inaty Lamillo J. J. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: EVALUACIÓN CLÍNICO TERAPÉUTICA DEL PROTOCOLO TOTAL XV MODIFICADO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS 2003-2007. ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA 2010; Vol 73 (2): 18-28.

### **XIII. ORGANIZACIÓN**

#### RECURSOS HUMANOS

Responsable del estudio:

Dra. Nieves Abigail Ramírez Sánchez

Directores de la tesis

Dr. Juan Carlos Gutiérrez Hernández

Dra. Perla Citlalli Simón González

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

#### RECURSOS MATERIALES

Físicos:

- Expedientes clínicos de pacientes con Leucemias
- Computadora personal.
- Hojas blancas
- Lapicero
- Calculadora
- Internet

Financieros

No se realizaron gastos ya que los estudios fueron realizados dentro del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Rodolfo Nieto Padrón”.

### **XIV. EXTENSIÓN**

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM para su publicación total o parcial en revistas médicas que cuenten con arbitraje nacional o internacional. También la presentación de los resultados en foros, congresos nacionales e internacionales.

## XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FACTORES ASOCIADOS A LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE LAS LEUCEMIAS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN” DE ENERO 2020 A JUNIO 2022											
ACTIVIDADES	1/2/22	15/2/22	1/3/22	15/3/22	1/4/22	15/4/22	1/5/22	15/5/22	1/6/22	15/6/22	30/6/22
DISEÑO DEL PROTOCOLO											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO											
CAPTACION DE DATOS											
ANALISIS DE DATOS											
DISCUSION											
CONCLUSIONES											
PROYECTO DE TESIS											
ACEPTACION DE TESIS											
EDICION DE TESIS											
ELABORACION DE ARTICULO											
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA											

## ANEXO 2: BASE DE DATOS (Excel).

	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	
		Fecha de nacimiento				Estirpe	Marcadores aberrante	Infiltración testicular	Infiltración SNC	Leucos D	HB Dx	Plaquetas	Traslocacione	Enfermedad mínima residual	
1															
2	zalez	Masculino	31/12/2018	Comalcalco	05/01/2022	3a, 5 d	Pre B	CD 13, CD 33	No	SNC 1	3400	9.44	137000	T. 12:21	No se realizó
3		Femenino	30/03/2018	Tenosique	29/06/2020	2a, 3 m	Pre B	Ninguno	No	SNC 1	1600	4.9	32000	Ninguna	No se realizó
4	ópez	Masculino	07/11/2011	Salto de agua, Chis.	08/03/2022	10a, 4 m	Pre B	CD 33	No	SNC 1	1200	10.7	65000	Ninguna	No se realizó
5		Masculino	02/09/2014	Huimanguillo	04/05/2020	5a, 8m	Células T	Ninguno	No	SNC 1	40400	6.6	55000	No se realizó	No se realizó
6	guez	Femenino	04/08/2018	Centro	12/04/2022	3a, 8m	Mieloide	Ninguno	No	SNC 1	15000	10.2	95000	T. 8:21	No se realizó
7	ruz	Masculino	10/10/2015	Comalcalco	08/10/2021	5a, 11 m	Pre B	CD 33	No	SNC 1	7100	3.3	30000	T. 12:21	No se realizó
8		Masculino	25/05/2007	Cunduacán	19/08/2020	13a, 3m	B	Ninguno	No	SNC 1	303300	7.4	195000	Ninguna	No se realizó
9		Femenino	03/12/2016	Centla	09/07/2021	4a, 7m	Mieloide	Ninguno	No	SNC 1	2900	4.7	30000	T. 15:17	No se realizó
10		Femenino	27/02/2013	Cárdenas	24/08/2020	7a, 6 m	Pre B	Ninguno	No	SNC 3	30700	8.7	69000	Ninguna	No se realizó
11		Femenino	06/07/2012	Reforma, Chiapas	23/11/2020	8a, 4 m	Pre B	Ninguno	No	SNC 1	7300	9	17000	No se realizó	No se realizó
12		Femenino	09/11/2015	Teapa	27/11/2020	5a	Pre B	CD 33	No	SNC 1	4200	6.7	134000	No se realizó	No aplica
13	Velazquez	Masculino	08/02/2018	Centro	28/03/2022	4a, 1m	Pre B	CD 33, CD 56	No	SNC 3	378000	6.1	30000	T. 9:22	No se realizó
14	riguez	Masculino	11/11/2018	Nacajuca	28/03/2022	3a, 4m	Bifenotípica	Ninguno	No	SNC 1	21320	8.86	70000	T. 9:22	No se realizó
15		Masculino	25/01/2018	Pichucalco, Chis.	20/08/2021	3a, 2m	Pre B	Ninguno	No	SNC 1				Ninguna	No se realizó
16	artínez	Masculino	26/12/2015	Cunduacán	21/02/2020	4a, 7m	Pre B	Ninguno	No	SNC 1	107400	8.2	11000	T. 1:19	No se realizó
17	Solorzanc	Masculino	28/11/2006	Tapilula, Chis	30/03/2020	13a, 4m	Pre B	Ninguno	No	SNC 1	800	6.8	42000	No se realizó	No se realizó
18	Zepeda	Femenino	20/05/2017	Palizada, Campeche	04/02/2022	4a, 9m	Pre B	Ninguno	No	SNC 1	10060	8.66	84000	Ninguna	No se realizó
19	pez	Masculino	11/11/2016	Tenosique	05/05/2022	5a, 6m	Pre B	Ninguno	No	SNC 1	2250	9.6	24000	Ninguna	No se realizó

	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ
	Hospitalización por toxicidad	Días de hospitaliza	Neutropen febril	Colitis neutrop	Otomast itis	Infección tejidos	Neumom	Mucos	Pancreas	Ileo	Intolerancia a la v	GEPI	IVU	Toxicidad hematol	Neuroto
1															
2		1	6 Sí (1)	No	No	Sí (1)	No	No	No	No	No	No	No	No	No
3		1	10 Sí (1)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
4		1	1 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí (1)	No
5		5	48 Sí (3)	No	No	No	No	No	No	Sí (2)	No	No	No	No	No
6		1	3 Sí (1)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
7		2	12 Sí (2)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
8		7	61 Sí (3)	No	No	No	Sí (1)	No	Sí (1)	Sí (2)	No	No	No	No	No
9		0	0 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
10		8	51 Sí (5)	No	No	No	No	Sí (1)	No	Sí (2)	No	No	No	No	No
11		4	25 Sí (2)	No	No	No	No	No	No	No	Sí (2)	No	No	No	No
12		0	0 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
13		0	0 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
14		0	0 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
15		0	0 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
16		2	11 No	No	No	No	No	No	No	No	Sí (1)	No	Sí (1)	No	No
17		1	15 No	No	No	No	Sí (1)	No	No	No	No	No	No	No	No
18		1	5 Sí (1)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
19		0	0 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
20		3	25 Sí (3)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
21		4	24 Sí (3)	No	No	Sí (1)	No	No	No	No	No	No	No	No	No
22		4	32 Sí (3)	No	No	Sí (1)	No	No	No	No	No	No	No	No	No
23		0	0 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
24		6	77 Sí (2)	No	No	Sí (3)	No	No	Sí (1)	No	No	No	No	No	No
25		1	13 No	No	No	No	No	No	Sí (1)	No	No	No	No	No	No
26		0	0 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
27		2	5 No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí (2)	No	No
28		4	77 Sí (4)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
29		5	46 Sí (4)	No	No	No	No	No	Sí (1)	No	No	No	No	No	No

**Eliminar celdas**  
Permite eliminar celdas, filas, columnas y hojas de un libro.

Nota: Para eliminar varias filas o columnas a la vez, seleccione filas o columnas de una hoja y haga clic en Eliminar.

	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB
	Enfermedad mínima residual	Enfermedad mínima residual	Enfermedad mínima residual al final	Enfermedad mínima residual	Enfermedad mínima residual. Después de	Enfermedad mínima residual	Enfermedad mínima residual	Respuesta a la ventana esteroidea	Protocolo de tratamiento	Abandonó	Aceptó tratamiento	Defunción	Etapas de tratamiento
1	No se realizó	Positiva (1.13)	Positiva (1.61)	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
2	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
3	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
4	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
5	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
6	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Protocolo Nacional	No	Sí	No	Consolidación
7	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
8	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
9	No se realizó	No aplica	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Pethema	No	Sí	No	Mantenimiento
10	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXD	No	Sí	No	Mantenimiento
11	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
12	No aplica	No se realizó	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	Sí	Sí	Se desconoce	Inducción a la remisión
13	No se realizó	No se realizó	No se realizó	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos mayor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	Sí	Inducción a la remisión
14	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
15	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	Sí	Sí	Sí	Inducción a la remisión
16	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
17	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No se realizó	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	Sí	Mantenimiento
18	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
19	No se realizó	Positiva (2.58)	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Inducción a la remisión
20	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Protocolo nacional	No	Sí	No	Vigilancia
21	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
22	No se realizó	Positiva (0.12)	Positiva (0.4)	No aplica	No aplica	Negativa	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento
23	No se realizó	Negativa	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Blastos menor de 1000	STJUDEXV	No	Sí	No	Mantenimiento