



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO

**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**FACTORES PRONÓSTICO PARA RECAIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV, EN  
EL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL CENTENARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.**

**PRESENTA:**

**DRA. NORMA WENDOLYNEE FLORES HERNÁNDEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**TUTORES:**

**DRA JOCIELA DOMINGUEZ SANCHEZ**

**DR JORGE ALBERTO RUIZ MORALES**

**AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES MARZO DEL 2023**



CHMH  
CENTENARIO HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO  
Contigo 100

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/089/22

Aguascalientes, Ags., 03 de Octubre de 2022

**DRA. NORMA WENDOLYNEE FLORES HERNÁNDEZ**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 22 de Septiembre de 2022, sometió a revisión el protocolo con número de registro 2022-R-38 y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**"FACTORES PRONÓSTICOS PARA RECAÍDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST. JUDE TOTAL XV, EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CHMH"**

Se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
**DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.  
JALV/cmva\*

2022 Año del 160 Aniversario Luctuoso de  
Don José María Bocanegra

Avenida Gómez Morin S/N  
Col. La Estación. C.P. 20259  
Aguascalientes, Ags.  
Tel. 449 994 67 20  
[www.aguascalientes.gob.mx](http://www.aguascalientes.gob.mx)



Aguascalientes., Ags, a 22 de septiembre de 2022

Dr. Jose Manuel Arreola Guerra  
Presidente del Comité de investigacion  
Dr. Jaime Azael Lopez Valdez  
Presidente del Comité de Ética en Investigación.

Por medio de la presente me permito informarle que he aceptado la realización en mi departamento el estudio intitulado " **FACTORES PRONÓSTICO PARA RECAIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV, EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL CENTEARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO** ". Dicho estudio será realizado por la Dra. Norma Wendolyn Flores Hernandez residente de quinto año del posgrado en oncología pediátrica.

*P. A. Arreola Guerra*  
Atentamente.

Dra. Jociela Dominguez Sánchez, Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales



**CHMH**  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
Médico Oncólogo Pediatra  
Ced. Prof. 2971628 U.M.S.N.H.  
Ced. Esp. 6938114 U.A.A.  
Ced. Subesp. 9062330 U.N.A.M.

Jefa del Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica



### CARTA DE IMPRESIÓN



*[Handwritten signature of Dr. Felipe Flores Parkman]*

**DR. FELIPE FLORES PARKMAN**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

*[Handwritten signature of Dra. Jociela Domínguez Sánchez]*

**DRA. JOCIELA DOMÍNGUEZ SÁNCHEZ**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
Y ASESORA DE TESIS

*[Handwritten signature of Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales]*

**DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES**  
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
Y ASESOR DE TESIS



449 9 94 67 20

[www.ssea.gob.mx](http://www.ssea.gob.mx)

Av. Manuel Gómez Morán S/N  
Fracc. Akameda, C.P. 20259



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 08/02/23

NOMBRE: FLORES HERNÁNDEZ NORMA WENDOLYNE ID **310499**  
 ESPECIALIDAD: ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA LGAC (del posgrado): FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA Y A TOXICIDAD DURANTE EL EMPLEO DE QUIMIOTERAPIA

TIPO DE TRABAJO:  Tesis  Trabajo práctico  
 TÍTULO: FACTORES PRONÓSTICO PARA RECAIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV, EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL CENTEARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): IDENTIFICACION DE FACTORES DE RECAIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

*Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:*

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

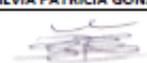
*El egresado cumple con lo siguiente:*

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (a) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado Sí X  
No \_\_\_\_\_

FIRMAS

Revisó:   
 NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO: MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:   
 NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO: DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

**Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado**

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a las personas que siempre han estado y estarán apoyándome en todo momento, las más importantes en mi vida, mi más grande motor, sin ellos no soy nada, a mis padres, Oscar y Vicky, y a mi hermanita Mariel, Gracias, Gracias, Gracias.

Agradezco a mis grandes maestros, Dr. Jorge y Dra. Joci, por darme esta enorme oportunidad, por su paciencia, que fue necesaria mucha, y por sus grandes enseñanzas, gracias por enseñarme a cuidar a los niños en todo momento y en todos aspectos, les estaré eternamente agradecida, gracias por tanto y perdón por tan poco, cuando sea grande quiero ser como ustedes. Así como a los Doctores Miguel Ángel Rodríguez Ruiz y Julio Demetrio González Ullloa, gracias por sus enseñanzas.

A mi compañera de Residencia, Paus, a mis compañeros residentes de Pediatría que tanta ayuda y compañía me brindaron.

A las tan queridas enfermeras de Oncología Pediátrica, Lety, Grego, Lily; Gaby, Clau (China), Yesi, que siempre estuvieron ahí para ayudarnos y corregir los errores, siempre con la mejor disposición y toda la paciencia y cariño, gracias por los ratos tan amenos que pasamos, sin ustedes no hubiera sido lo mismo, mi total admiración para ustedes.

Pero sobre todo, quiero agradecer a los más grandes maestros de la Oncología Pediátrica, los pequeños guerreros que día a día luchan por salir adelante de la enfermedad, GRACIAS por inspirarme a seguir, a superarme, a ser la mejor Doctora que puedo ser para ustedes, mi máximo respeto y admiración por su incansable lucha, así como los que tristemente no pudieron vencer, es por y para ustedes.

## DEDICATORIAS

A mis amados padres y hermana, Oscar, Vicky y Mayel

A mis queridos maestros, Dr. Jorge y Dra. Joci

A mi querida Dra. Ara, un abrazo hasta donde esté.

A todos los onkoids, con todo mi amor

A mi querido Soñar Despierto, haz cambiado mi vida

***“No dejes el vuelo, yo te quiero acompañar, no te dejaré caer, aún cuando tenga que estar, mil días y noches de pie, no dejes de soñar. Yo sé que es difícil, pero te quiero contar, que eres una esperanza en mi vida, no te dejaré apagar. ”***

*Jorge Ruiz, Himno Internacional Cuétame tu sueño*

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	1
ANEXOS.....	2
ÍNDICE DE TABLAS.....	2
ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS.....	3
ACRÓNIMOS .....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT .....	6
INTRODUCCIÓN .....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	7
JUSTIFICACION .....	8
CAPÍTULO 1 MARCO TEÓRICO .....	8
<b>1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b> .....	8
<b>1.2. EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	10
<b>1.3. PATOGÉNESIS</b> .....	11
<b>1.3.1. Factores Ambientales</b> .....	13
<b>1.3.2. Factores genéticos</b> .....	14
<b>1.3.3. Factores Infecciosos</b> .....	16
<b>1.3.4. Inmunodeficiencias</b> .....	17
<b>1.4. CLASIFICACIÓN</b> .....	17
<b>1.4.1. Clasificación Morfológica</b> .....	18
<b>1.4.2. Inmunofenotipo</b> .....	19
<b>1.4.3. Molecular</b> .....	21
<b>1.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA</b> .....	21
<b>1.6. FACTORES PRONÓSTICOS</b> .....	24
<b>1.6.1. Cuenta leucocitaria y edad</b> .....	24
<b>1.6.2. Género</b> .....	26
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA.....	26
<b>2.1. OBJETIVOS</b> .....	26
<b>2.1.1. General/Primario</b> .....	26
<b>2.1.2. Secundarios</b> .....	26
<b>2.2. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO</b> .....	27
CAPÍTULO 3. RESULTADOS.....	29

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN ..... 36  
 CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES ..... 38  
 CAPÍTULO 6. GLOSARIO ..... 39  
 CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFIA ..... 41

**ANEXOS**

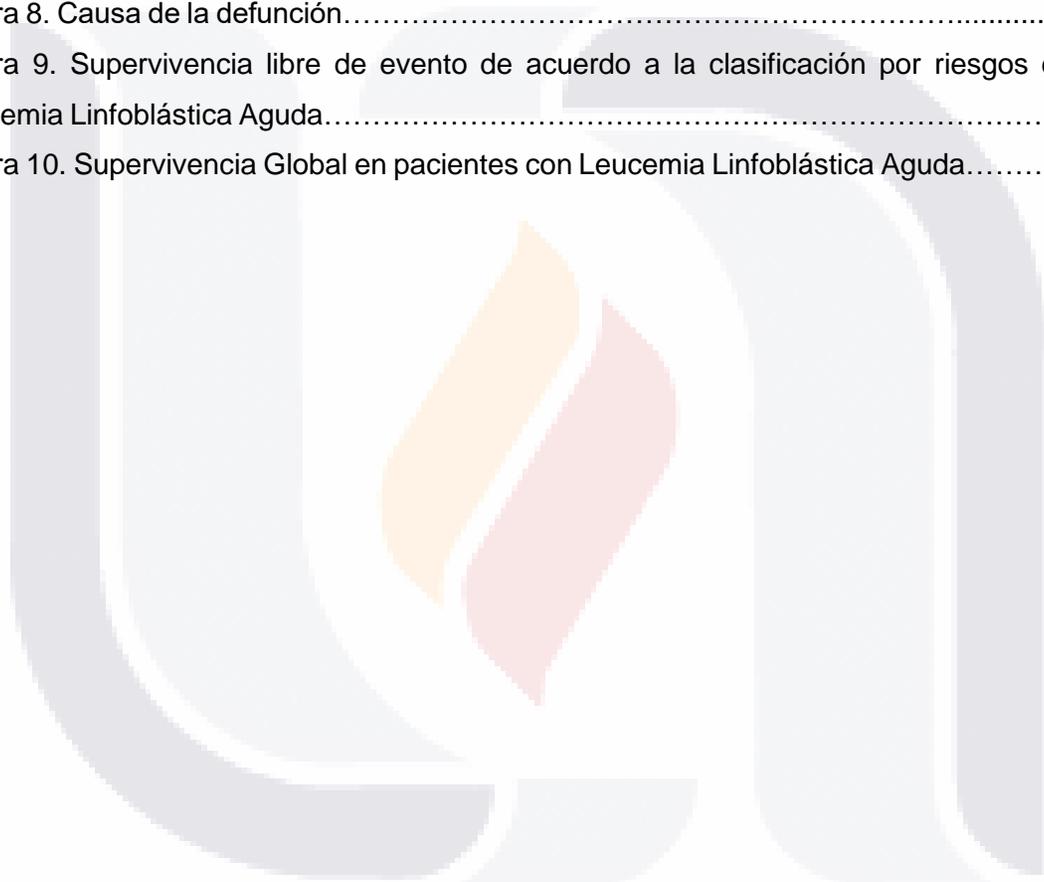
Anexo A. CARACTERISTICAS DE PACIENTES PEDIATRICOS CON RECIEN DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.....43  
 Anexo B. FACTORES PRONÓSTICO PARA RECAIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV, EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.....46  
 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....47

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio al Diagnóstico en Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda.....23  
 Tabla 2. Criterios Uniformes de Edad y Cuenta de Leucocitos para la Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores B de Riesgo Estándar y Alto  
 Cohortes del Programa de Tratamiento y Evaluación del Cáncer / Taller del Instituto Nacional del Cáncer.....25

## ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

Figura 1. Inmunofenotipo en Leucemia Linfoblástica Aguda.....	19
Figura 2. Distribución de pacientes de acuerdo al sexo.....	29
Figura 3. Frecuencias de edades al diagnóstico.....	30
Figura 4. Distribución de inmunofenotipos.....	31
Figura 5. Distribución de pacientes de acuerdo al riesgo.....	32
Figura 6. Distribución de pacientes de acuerdo a la recaída y al sitio de recaída.....	33
Figura 7. Curva de Kaplan Meir. Período libre de enfermedad.....	34
Figura 8. Causa de la defunción.....	34
Figura 9. Supervivencia libre de evento de acuerdo a la clasificación por riesgos de la Leucemia Linfoblástica Aguda.....	35
Figura 10. Supervivencia Global en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.....	36



## ACRÓNIMOS

**A-T:** ataxia-telangiectasia

**BFM:** Berlín – Frankfurt – Münster

**CALLA:** antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda

**CD:** Clúster de diferenciación

**cGY:** Centi-Gray

**CRLF2:** factor similar al receptor de citoquina 2

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**EGIL:** Grupo Europeo para la clasificación de Leucemias

**EMR:** Enfermedad Mínima Residual

**FACS:** instrumentos de clasificación de células activados por fluorescencia

**LCR:** Líquido Cefalorraquídeo

**LGC:** Leucemia Granulocítica Crónica

**LICs:** células iniciadoras de leucemia

**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda

**LLA-SD:** Leucemia Linfoblástica Aguda + Síndrome de Down

**LMA:** Leucemia Mieloide Aguda

**MPAL:** leucemia aguda de fenotipo mixto

**NCI:** Instituto Nacional del Cáncer

**NCI:** Instituto Nacional del Cáncer; por sus siglas en Inglés (National Cancer Institute)

**Ph:** Cromosoma Philadelphia

**SD:** Síndrome de Down

**SLE:** Supervivencia Libre de Eventos

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SP:** Seguro Popular

**TdT:** Desoxinucleotidil Transferasa Terminal

## RESUMEN

**Introducción.** La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, en los últimos años la supervivencia se ha incrementado progresivamente. En Agosto de 2014 se decidió implementar en el CHMH el protocolo St. Jude TOTAL XV de quimioterapia para tratar la LLA, y en el año 2020 se creó una base de datos para realizar un análisis retrospectivo de los factores que influyen en la supervivencia libre de evento y global en nuestra población.

**Metodología.** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LLA entre 1 y 18 años de edad durante el periodo comprendido entre el año 2014 y 2019. Se excluyeron los pacientes que se hayan cambiado a otro protocolo de quimioterapia para su tratamiento, los pacientes con expediente incompleto o cambio a otra institución. Se utilizaron dos hojas de recolección de datos (Anexo A y B) y se utilizó el paquete SPSS versión 24, para estadística paramétrica o no paramétrica según sea al caso, curvas de Kaplan-Meier y análisis de factores pronóstico con regresión de Cox.

**Resultados.** Se incluyó un total de 49 pacientes, que recibieron el protocolo SJTXV en un lapso de 6 años, los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo para recibir tratamiento ajustado al mismo con el protocolo de quimioterapia St Jude TOTAL XV. Los grupos fueron riesgo habitual, alto riesgo y muy alto riesgo. 9 pacientes presentaron recaída correspondiendo a 18.4%. Posterior al análisis de la supervivencia libre de evento (recaída), se evaluaron los factores de riesgo de recaída, siendo el más importante la clasificación por riesgo. Se han registrado 14 defunciones (que corresponden al 29.8%) de los cuales 8 pacientes (57.1%) han fallecido con recaída y el resto con enfermedad remitida. El análisis de la supervivencia global se estimó en 73.9%

**Conclusiones:** En relación a la supervivencia libre de enfermedad (recaída) en nuestro estudio se reportó un estimado de 85.4%, comparado con 92% del estudio original del protocolo St Judas Total XV. Cabe resaltar que hasta el momento la supervivencia libre de evento (recaída) está por arriba de lo reportado a nivel nacional.

**Palabras clave:** Leucemia Linfoblástica Aguda, factor pronóstico, riesgo, supervivencia libre de evento, supervivencia global, recaída

## ABSTRACT

**Introduction.** Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most frequent cancer in the pediatric age, in recent years survival has increased progressively. In August 2014, it was decided to implement the St. Jude TOTAL XV chemotherapy protocol to treat ALL at the CHMH, and in 2020 a database was created to carry out a retrospective analysis of the factors that influence the free survival of event and global in our population.

**Methodology.** Patients diagnosed with ALL between 1 and 18 years old during the period between 2014 and 2019 were included. Patients who have changed to another chemotherapy protocol for their treatment, patients with an incomplete file or change to another chemotherapy protocol were excluded. another institution. Two data collection sheets (Annex A and B) were used and the SPSS version 24 package was used for parametric or non-parametric statistics, as the case may be, Kaplan-Meier curves and analysis of prognostic factors with Cox regression.

**Results.** A total of 49 patients were included, who received the SJTXV protocol in a period of 6 years, the patients were classified into three risk groups to receive treatment adjusted to it with the St Jude TOTAL XV chemotherapy protocol. The groups were standard risk, high risk and very high risk. 9 patients presented relapse corresponding to 18.4%. After the analysis of event-free survival (relapse), the risk factors for relapse were evaluated, the most important being risk classification. There have been 14 deaths (corresponding to 29.8%) of which 8 patients (57.1%) have died with relapse and the rest with remitted disease. Analysis of overall survival was estimated at 73.9%

**Conclusions:** In relation to disease-free survival (relapse) in our study an estimate of 85.4% was reported, compared to 92% in the original study of the St Judas Total XV protocol. It should be noted that so far event-free survival (relapse) is above that reported at the national level.

**Keywords:** Acute Lymphoblastic Leukemia, prognostic factor, risk, event-free survival, overall survival, relapse

## **INTRODUCCIÓN**

El presente trabajo se encuentra dirigido hacia el análisis de los factores que influyen en la sobrevida libre de evento y global de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en Pediatría, dentro del contexto de práctica clínica y académica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, con el objetivo de resaltar los resultados obtenidos con el uso de protocolos internacionales de tratamiento de uso institucional (Protocolo St. Jude Total XV)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica y a través de los años el esfuerzo de los diferentes grupos colaborativos para mejorar el tratamiento de la LLA se ha reflejado en el incremento progresivo en la supervivencia libre de evento y global. En general la supervivencia global de la LLA se encuentra entre el 85 y 92%, por el ejemplo el grupo del St Jude ha reportado supervivencia global del 92%.

En nuestro país desde hace varios años el tratamiento del niño con cáncer se ha cubierto por el seguro popular (SP) a través del fondo de gastos catastróficos. Los protocolos técnicos del SP para el tratamiento de la LLA se basan en esquemas de quimioterapia de los protocolos St Jude XIIIb y BFM. En nuestro hospital hasta mediados del 2014 se trataron con dichos protocolos, con los protocolos ya mencionados, las tasas de supervivencias en nuestro hospital estaban muy por debajo de la media nacional por lo que, se decidió el cambio al protocolo de quimioterapia St Jude Total XV esperando mejorar la supervivencia de nuestras pacientes con diagnóstico de LLA. En febrero de 2020 se presentaron los datos iniciales tanto clínicos como de laboratorio y moleculares del primer grupo de pacientes tratados con el protocolo St Jude total XV, tras 4 años de administrar dicho Protocolo de Quimioterapia y dar seguimiento a través de la consulta externa a los pacientes sobrevivientes que se encuentran en remisión completa de la enfermedad a partir del cese electivo de tratamiento, y a los pacientes que aún se encuentran completando dicho tratamiento, la pregunta de investigación que surge es: ¿Las tasas de supervivencia libre de eventos y general en los pacientes diagnosticados con LLA han incrementado con la implementación del Protocolo St. Jude Total XV?. Esta es la pregunta que principalmente se buscó responder con el presente trabajo de investigación.

## JUSTIFICACION

En el 2020, se presentó la tesis intitulada **“CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RECIEN DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON EL PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**. En dicha tesis se reportaron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio iniciales de pacientes con diagnóstico de LLA en el período comprendido entre 2014 y 2019 con la finalidad de crear la base de datos para posteriormente analizar los factores que influyen en la sobrevida libre de evento y global en nuestra población.

En la presente tesis se utilizarán los datos del grupo de pacientes con LLA en período ya mencionado y se analizarán en relación con los diferentes desenlaces (recaída aislada a médula ósea, aislada a SNC, a testículo o combinadas).

En esta tesis podremos documentar si se logró el incremento en la supervivencia de los pacientes con LLA utilizando el protocolo St Jude total XV e identificar los factores asociados con las recaídas en sus diferentes modalidades.

## CAPÍTULO 1 MARCO TEÓRICO

### 1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El último medio siglo ha sido testigo de un progreso sorprendente en el tratamiento de la leucemia infantil, en gran parte por la manipulación empírica de un arsenal quimioterapéutico bastante limitado a través de estudios clínicos bien diseñados.<sup>1</sup> Hace aproximadamente 50 años, los primeros intentos de curar esta terrible enfermedad fueron descartados como inútiles e incluso crueles al proporcionar esperanzas poco realistas a familias desesperadas.<sup>1</sup> Las tasas de curación general para la LLA pediátrica han mejorado desde virtualmente cero en los años 1950s hasta las tasas actuales de Supervivencia Libre de Eventos (SLE) de 75 a 85% para esta enfermedad.<sup>1</sup> La mejora de la atención de apoyo ha permitido a los pacientes sobrevivir a períodos de peligrosa pancitopenia, inducida por la enfermedad y su tratamiento. Los resultados siguen siendo pobres para los pacientes con recaída y para aquellos en países económicamente desfavorecidos donde el tratamiento puede no ser accesible.<sup>1</sup>

Si bien la primera descripción escrita del cáncer se remonta a Egipto alrededor del 1,600 a.C., el primer informe de un paciente con leucemia apareció solo en 1827.<sup>1</sup> El examen de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

las células sanguíneas no fue posible hasta la llegada del microscopio compuesto (1665 – 1673).<sup>1</sup>

Jan Swammerdam y Joseph Lieutaud fueron los primeros en describir los glóbulos rojos y los glóbulos blancos, en 1668 y 1749, respectivamente.<sup>1</sup>

Aproximadamente 20 años después, William Hewson describió los linfocitos y el sistema linfático.<sup>1</sup>

En 1845, la categoría de enfermedades que ahora se llama leucemia se relacionó con los glóbulos blancos en tres informes independientes de Rudolf Virchow, John Hughes Bennett y David Craigie. Virchow acuñó el término “leucemia” en 1847.<sup>1</sup>

El crédito por el primer informe de leucemia puede pertenecer a Alfred Velpeau, en 1827.<sup>1</sup>

Henry Fuller fue el primero en diagnosticar la leucemia mediante un examen microscópico de la sangre en un paciente vivo. En 1850, describió el primer caso reportado de leucemia infantil en una niña de 9 años.<sup>1</sup>

En una serie de investigaciones, publicada en 1856, Virchow distinguió la leucemia de la leucocitosis y propuso su teoría de sus orígenes celulares, que sigue siendo fundamental para nuestra comprensión de la enfermedad en la actualidad.<sup>1</sup>

En 1868, Ernst Neumann informó por primera vez de los cambios en la médula ósea en la leucemia y en 1872 concluyó que la leucemia era una enfermedad de la médula ósea, pero pasaron 20 años antes de que sus observaciones encontraran una aceptación generalizada.<sup>1</sup> En 1876, Friedrich Mosler introdujo la punción antemortem de la médula ósea.<sup>1</sup>

La introducción de métodos de tinción histoquímica por el estudiante de medicina y premio Nobel, Paul Ehrlich en 1877 permitió la discriminación entre subconjuntos de leucocitos. Ehrlich identificó por primera vez una célula primitiva, que describió como el antepasado de los diversos linajes hematopoyéticos. Se observó afectación de la médula leucémica en ausencia de afectación de sangre periférica, la denominada leucemia aleucémica. La observación de que colorantes específicos afectaban a tipos de células específicas de manera diferente pero reproducible dio lugar a la noción de que los productos químicos

tesis tesis tesis tesis tesis

también podrían tener efectos diferenciales en diferentes tipos de células y servir como tratamiento.<sup>1</sup>

En 1900, Otto Nägeli identificó el mieloblasto y el linfoblasto. En 1913, la leucemia se clasificó como LLA, LMA, leucemia linfocítica crónica (LLC) y LMC.<sup>1</sup>

En 1914, Theodor Boveri sugirió que el cáncer podría surgir de una sola célula con inestabilidad genética que conduce a cambios cromosómicos, algunos demasiado pequeños para ser vistos por microscopia y que no responden a la regulación externa del crecimiento.<sup>1</sup>

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer en la edad pediátrica es poco frecuente, en promedio se diagnostican de 1 a 2 casos por cada 10,000 pacientes menores de 14 años al año en Estados Unidos de América (EUA). El cáncer infantil sigue siendo la principal causa de mortalidad relacionada con la enfermedad entre los niños de 1 a 14 años.<sup>2,3</sup>

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común en la edad pediátrica, representando el 25.4% de todos los diagnósticos de cáncer en menores de 14 años. La LLA constituye el 83% de las leucemias agudas infantiles.<sup>1,2,3</sup>

Aproximadamente 4,900 niños son diagnosticados con LLA cada año en los Estados Unidos, con una incidencia de 2 a 5 casos por 100,000 niños estadounidenses. A nivel internacional, las tasas anuales de incidencia de LLA infantil varían de 9 a 47 por millón para los hombres y de 7 a 43 por millón para las mujeres.<sup>1,2,3</sup>

Las tasas de incidencia de LLA son más altas en los Estados Unidos (entre niños caucásicos), Australia, Costa Rica y Alemania. Las tasas son intermedias en la mayoría de los países europeos y las más bajas en la India y entre los niños afroamericanos de E.U.<sup>1,2,3</sup>

El pico de incidencia de la LLA ocurre entre las edades de 2 y 5 años. La incidencia de LLA es más alta entre niños comparado con niñas. La evidencia disponible también sugiere un vínculo entre el riesgo para LLA y un peso al nacimiento más alto e historial materno de aborto espontáneo, y un riesgo menor para LLA entre niños que fueron alimentados al seno materno.<sup>1</sup> La incidencia de LLA varía también de acuerdo al grupo étnico estudiado; por ejemplo, en EUA la LLA es más frecuente en los anglosajones en comparación con los

grupos afroamericanos. Esta disparidad puede estar relacionada con la oleada temprana en la incidencia de LLA que ocurre en los anglosajones, la cual puede reflejar diferencias en la susceptibilidad o exposiciones ambientales, o en ambos. Sin embargo, la LLA es más agresiva en los pacientes afroamericanos.<sup>3,4</sup> Entre todos los subgrupos étnicos, la LLA es más común en aquellos con etnicidad Hispánica. Estudios de asociación del genoma completo han identificado varias variantes de la línea germinal en genes implicados en la patogénesis de la LLA, algunas de las cuales son significativamente más comunes en Hispanos, lo cual podría explicar, en parte, la incidencia incrementada de LLA observada en este grupo.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Además, existen diferencias geográficas en la frecuencia y la distribución de la LLA. Siendo poco frecuente en el norte de África y el Medio Oriente donde el linfoma no Hodgkin es la neoplasia maligna infantil más común. En India y China la LLA es más común, pero su incidencia es todavía considerablemente menor que en el Occidente industrializado. Esta variación geográfica puede reflejar, en parte, la distribución de diferentes subtipos de LLA inmunológicos y citogenéticos.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

### **1.3. PATOGÉNESIS**

En la patogénesis de la LLA en pediatría se han descrito la combinación de factores ambientales y el componente genético de los individuos. Las alteraciones genéticas son efectos sumatorios que al final determinan el desarrollo de la neoplasia. Los eventos que conducen a la transformación maligna son complejos y multifactoriales.<sup>1,4,5</sup>

La LLA, como otras neoplasias linfoides, se desarrolla como consecuencia de la transformación maligna de una sola célula progenitora anormal que tiene la capacidad de expandirse (en una también llamada clona de células progenie similares) por autorrenovación indefinida. No está completamente claro dónde en el curso normal de diferenciación, el “evento clonal” leucémico ocurre e incluso, puede ser altamente variable. En la LLA pediátrica, hay evidencia de que estos eventos ocurren en precursores linfoides comprometidos. Mientras que en la Leucemia Mieloide Aguda y LLA cromosoma Philadelphia positivo (Ph+), la evidencia para mutaciones en múltiples linajes celulares sugiere su inicio a partir de células hematopoyéticas más primitivas, menos diferenciadas.<sup>1,8,9,11,12,13,14</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Como se notó previamente, las mutaciones predisponentes iniciales pueden ocurrir en una pequeña clona preleucémica años antes de la presentación de la leucemia clínica. Estos eventos espontáneos probablemente ocurren durante el desarrollo linfoide normal. El riesgo de mutación está significativamente aumentado durante el proceso de reordenamientos genéticos de inmunoglobulina y TCR cuando los filamentos de ADN son frecuentemente rotos y asociados en nuevas configuraciones, además compuesto por una tasa incrementada simultánea de proliferación celular/expansión celular basada en inmunidad.

Consistente con esta observación, las mutaciones moleculares comunes para la LLA infantil a menudo sostienen evidencia de actividad de inmunoglobulina G (IgG) y TCR recombinasa.<sup>1,8,11,12</sup>

Otro respaldo para la teoría de la expansión clonal viene de los estudios clásicos de los isotipos de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, perfiles citogenéticos, y caracterizaciones moleculares. El reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulina (IgH) y TCR ha sido estudiado como un indicador de clonalidad en la LLA de linaje B, con patrones idénticos de reordenamientos genéticos de IgH y TCR en células leucémicas obtenidas en ambos, al diagnóstico y recaída, reflejando potencialmente orígenes a partir de la misma clona ancestral. Además, la secuenciación profunda en el locus IgH ha revelado un número inesperadamente grande de subclones de LLA de baja frecuencia a partir de muestras diagnósticas, en algunos casos contando por miles, representando heterogeneidad clonal marcada.<sup>1,8,11,12,13</sup>

Tales clonas menores pueden reaparecer como la clona predominante al momento de la recaída, sugiriendo una complejidad previamente no apreciada para la LLA como una composición heterogénea de numerosas clonas mayores y menores que pueden ser diferencialmente sensibles a varios agentes quimioterapéuticos. Además, la citometría de masa de muestras de células leucémicas emparejadas del diagnóstico y la recaída ha identificado un fenotipo del desarrollo de células B presente al diagnóstico que es predictivo de recaída, en lugar de emerger bajo presión terapéutica.<sup>1,8,11,12,13</sup>

Las características clave de las células madre de la leucemia, también nombradas células iniciadoras de leucemia (LICs), incluyen la capacidad para auto-renovación y diferenciación multipotencial, estatus del ciclo celular relativamente quiescente, rareza relativa para la población total de células tumorales, y un inmunofenotipo distinto. Tales LICs han sido identificadas en pacientes con subtipos específicos de LLA. Se teoriza que pueden ser

resistentes a la quimioterapia convencional, la cual está dirigida a las células de replicación rápida, dándoles su capacidad para quiescencia prolongada.<sup>1,11,12</sup>

Por muchos años, se asumió que la cura de la LLA sólo podría ser alcanzada a través de la erradicación completa de todas las células leucémicas. Esto es improbable que sea verdad, dado que las tecnologías de Enfermedad Mínima Residual (EMR) han evidenciado ocasionalmente un pequeño porcentaje de células leucémicas viables persistentes tardíamente durante la terapia, e incluso al término de la terapia, en pacientes quienes no recaen subsecuentemente. Ya sea que estas células verdaderamente representen células clonales idénticas a aquellas al diagnóstico de leucemia, versus un vestigio de una clona preleucémica, es controversial. Una hipótesis sugiere que estas células pertenecen a la clona leucémica original, pero que el sistema inmune propio del paciente (o un sistema inmune reemplazado por el trasplante de células madre) se ha adaptado para permitir el control de su proliferación.<sup>1,11,16,18</sup>

### **1.3.1. Factores Ambientales**

Una variedad de factores ambientales puede predisponer a los niños al desarrollo de leucemia. La incidencia de LLA es más baja en países de ingresos bajos y medios que en naciones industrializadas. Esta variación geográfica puede reflejar, en parte, un infradiagnóstico o infraregistro de alguna o todas las formas de LLA en países en vías de desarrollo, donde las barreras en el acceso a la atención médica pueden prohibir el

diagnóstico antes de la muerte por enfermedad y complicaciones relacionadas con la enfermedad.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Entre los niños pequeños de 1 a 4 años de edad la incidencia de LLA a lo largo del tiempo ha sido observado que llega al máximo durante los principales periodos de industrialización, sugiriendo una relación potencial con exposición a nuevos leucemógenos ambientales.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Hay alguna evidencia de que el tabaquismo paterno intenso, especialmente cerca del momento de la concepción, puede estar vinculado con un riesgo incrementado para LLA infantil.<sup>1,2,3</sup>

La radiación ionizante se ha asociado con el desarrollo de cáncer infantil lo que ha quedado demostrado en los sobrevivientes de las explosiones nucleares sucedidas en Japón (Hiroshima y Nagasaki) durante la segunda guerra mundial.<sup>1,6,7</sup>

El riesgo de leucemia estuvo relacionado con la dosis y fue mayor para los más cercanos a la explosión. Para las personas que recibieron dosis de exposición superiores a 100 centigray (cGy), la relación dosis-respuesta para la producción de leucemia fue lineal. El tipo de leucemia observada estuvo relacionado con la edad de exposición, LLA se observó con más frecuencia en niños y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en adultos<sup>6,7</sup> Una asociación débil pero consistente ha sido notada entre el riesgo de leucemia infantil y la exposición a radiación ambiental natural excesiva.<sup>1,6,7</sup>

### **1.3.2. Factores genéticos**

La LLA se origina a partir de una combinación de locus de susceptibilidad de LLA y mutaciones somáticas subsecuentes en genes críticos para el desarrollo de las células linfoides.<sup>1,8,11,12</sup>

En el desarrollo de la LLA se han descrito factores genéticos y epigenéticos. De los factores genéticos se han descrito anomalías cariotípicas aleatorias y no aleatorias, anomalías cromosómicas constitucionales, la leucemia familiar, la alta incidencia de leucemia en gemelos idénticos.<sup>1,8,9,11,12</sup>

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado recientemente varios polimorfismos de un solo nucleótido de la línea germinal asociados con un riesgo significativamente más alto de desarrollar LLA y que ocurren en los genes involucrados en la regulación transcripcional de las células B y su diferenciación. Hasta la fecha, la asociación genética con el riesgo de LLA infantil ha sido identificada en un número de genes, incluyendo ARID5B, IKZF1, CDKN2A, GATA3, CEBPE, ERG y BMI1-PIP4K2A. La variación en algunos de estos genes puede conferir un riesgo para subtipos específicos de LLA, por ejemplo, ARID5B, BMI1-PIP4K2A y LLA hiperdiploide, o GATA3 y LLA similar a Ph.<sup>1,8,9,11,12,13,14,15</sup>

La asociación de LLA con enfermedades que cursan con anomalías cromosómicas ponen también de manifiesto la participación del componente genético en el desarrollo de LLA, dentro de estas enfermedades se han descrito el síndrome de Down (patología que aumenta 10-20% el riesgo de leucemia), síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de

Bloom, anemia de Fanconi, Ataxia-telangiectasia, así como síndrome de Shwachman <sup>5,8,9</sup>  
Aunque ambas, LLA y LMA ocurren con frecuencia incrementada en el Síndrome de Down (SD), la LLA predomina en todo menos en el grupo de edad neonatal. Varias alteraciones genéticas somáticas nuevas son encontradas en 20% de las LLA-SD, y las translocaciones y deleciones intersticiales que conducen a la alta expresión del factor similar al receptor de citoquina 2 (CRLF2) ocurren en el 50% de las LLA-SD. Los resultados clínicos para pacientes con SD históricamente han sido más pobres que para pacientes sin SD, debido a un riesgo incrementado de recaída y un riesgo incrementado de mortalidad relacionada al tratamiento. <sup>1,9,11,12</sup>

Sin embargo, los resultados han mejorado con el cuidado de soporte mejorado y un mejor entendimiento de las toxicidades características observadas en pacientes con SD, las cuales incluyen mucositis más frecuente (parcialmente atribuible a la sensibilidad incrementada de los pacientes con SD al Metotrexate), hiperglicemia y complicaciones infecciosas. <sup>1,9,11,12</sup>

Aunque otras anormalidades cromosómicas preexistentes menos comunes y síndromes hereditarios específicos han sido vinculados a la leucemia, menos del 5% de los casos de LLA (incluyendo aquellos en pacientes con SD) pueden estar relacionados a cualquier causa genética específica. Por ejemplo, un riesgo incrementado para leucemia aguda es observado en condiciones genéticas caracterizadas por defectos en la reparación del daño al ADN, tales como ataxia-telangiectasia (A-T), síndrome de Bloom, y anemia de Fanconi. En particular, niños y adolescentes diagnosticados con A-T tienen un riesgo incrementado para LLA-T (LLA de células T), de tal forma que un diagnóstico de A-T debería ser considerado en niños que se presentan con este tipo de LLA junto con anormalidades neurológicas. <sup>1,8,9,11,12</sup>

Múltiples casos de leucemia dentro de familias también han sido reportados, incluyendo agregados entre hermanos y grupos dentro de la misma generación o en varias generaciones. Por ejemplo, la deficiencia hereditaria constitucional en ETV6 y PAX5 están ligados a un riesgo incrementado para LLA de precursores de células B [LLA células B (LLA-B)] o LLA de células T (LLA-T). <sup>1,8,10,11,12</sup>

Es relevante notar que la frecuencia de leucemia es ligeramente más alta que la esperada en familias de pacientes con leucemia. Los hermanos de niños con leucemia, incluyendo

LLA, tienen un riesgo aproximadamente dos a cuatro veces más alto de desarrollar la enfermedad que los niños no relacionados en la población general.<sup>1,8,10,11</sup>

Aunque la ocurrencia de leucemia en gemelos idénticos ha sido utilizada para sostener el rol de los factores in útero y genéticos en la enfermedad, la extensión a la cual esta asociación implica una susceptibilidad genética es ambigua.<sup>1,8,11</sup>

La concordancia de leucemia se piensa que resulta de la circulación in útero compartida (técnicas de huella molecular han revelado clonas idénticas en cada gemelo afectado).<sup>1,8,11</sup>

El riesgo de concordancia para la leucemia en lactantes en gemelos monocigotos alcanza el 100%, pero para la LLA diagnosticada a más de un año de edad, el riesgo es mucho más bajo, aproximadamente 1 en 10, y disminuye con el incremento de edad.<sup>1,8,11</sup>

### **1.3.3. Factores Infecciosos**

En la patogénesis de la LLA se ha descrito la participación de virus oncogénicos. El rol potencial de la infección viral en la patogénesis de la leucemia humana puede estar relacionado al pico de edad antes descrito de inicio de la enfermedad entre 2 y 5 años que es observado en países industrializados, que corresponde al tiempo cuando el sistema inmune se está desarrollando y quizás es más vulnerable a los efectos oncogénicos de virus particulares.<sup>1,8</sup>

Dos teorías son propuestas para explicar esta observación, la hipótesis de la infección retrasada y la hipótesis de la mezcla de población. Ambas hipótesis sugieren que la leucemia ocurre como una respuesta inmune aberrante a infecciones comunes en individuos genéticamente susceptibles. Greaves hipotetizó que los lactantes y niños aislados de la exposición infecciosa a partir de una edad temprana podrían ser más “inmunológicamente ingenuos” y en consecuencia predispuestos a una respuesta del sistema inmune patológica a la infección, precipitando la transformación maligna. En apoyo de esta hipótesis, hay evidencia sustancial de que el grado de protección puede ser proporcional al número y frecuencia de contactos sociales.<sup>1,11</sup>

Kinlen sugirió que la migración de individuos entre sociedades en vías de desarrollo e industrializadas (mezcla de poblaciones) puede resultar en exposiciones infecciosas sin

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

precedentes en poblaciones previamente aisladas, de este modo similarmente resultando en una respuesta inmune aberrante que predispone a la transformación maligna. Ambas teorías concluyen que el desarrollo de la LLA es una respuesta inusual que resulta a partir de cualquier número de exposiciones infecciosas comunes que ocurren en la infancia.<sup>1,11</sup>

De los virus descritos como riesgo para el desarrollo de la LLA se han descrito el virus de Epstein-Barr (EBV), los virus linfotrópicos humanos I y II son retrovirus que están implicados en algunos casos de leucemia de células T.<sup>1,11,12</sup>

#### **1.3.4. Inmunodeficiencias**

Las deficiencias del sistema inmune, tanto las congénitas como las adquiridas, se han asociado con el riesgo de desarrollar LLA, de las congénitas se describió la Hipogammaglobulinemia congénita, Ataxia-telangiectasia (A-T), de las adquiridas el uso de inmunosupresores y la infección por VIH.<sup>1,9,11,12,13</sup>

A través de los años la investigación en la patogénesis de la LLA ha dado origen a diferentes clasificaciones; la morfológica, por inmunofenotipos y molecular.<sup>1,17</sup>

#### **1.4. CLASIFICACIÓN**

Las caracterizaciones morfológicas, bioquímicas e inmunofenotípicas de los linfoblastos leucémicos han confirmado que la LLA es un trastorno biológicamente heterogéneo. Esta heterogeneidad refleja ambos, el hecho de que diferentes leucemias se pueden originar a partir de progenitores linfoides en diversos estadios de diferenciación y que las leucemias a menudo tienen marcadores asociados con más de un estadio del desarrollo normal. La mayoría de los casos de LLA pediátricos (80% a 85%) expresan marcadores que indican el origen de un progenitor temprano de células B. Estos casos eran anteriormente referidos como LLA de precursores de células B, y bajo los criterios 2017 de la Organización Mundial de la Salud, fueron nombrados LLA-B.<sup>1,8,9,11,12</sup>

La leucemia linfoblástica T que se origina a partir de un progenitor temprano de linaje T, constituye aproximadamente el 15% de la LLA pediátrica, y la leucemia de células B maduras o de Burkitt, la cual es actualmente clasificada como un(a) leucemia/linfoma de

células B maduras en vez de un tipo de LLA, representa aproximadamente el 2% de los casos.<sup>1,8,9,11,12</sup>

#### **1.4.1. Clasificación Morfológica**

Por primera vez en los años 70's, la agrupación de origen francés, británico y estadounidense (FAB) crearon una clasificación de las descripciones morfológicas de los blastos leucémicos y a partir de dicha descripción lograron categorizar la leucemia aguda linfoblástica en tres grupos:<sup>1,10</sup>

- Los linfoblastos L1 suelen ser más pequeños, con escaso citoplasma y nucléolos discretos (ocupa el primer lugar en frecuencia en pacientes pediátricos con LLA aproximadamente el 85%)<sup>1,10</sup>
- La variedad de linfoblastos L2 son más grandes y muestran una considerable heterogeneidad de tamaño, nucléolos prominentes y un citoplasma más abundante. (ocupa el segundo lugar en frecuencia de la LLA en pediatría con un 14%)<sup>1,10</sup>
- Los linfoblastos del tipo L3, notable por su basofilia citoplásmica profunda, son grandes, con vacuolas, citoplasma prominente y son morfológicamente idénticos a las células del linfoma de Burkitt. (Ocupa el tercer lugar en frecuencia con un 1% - 2%)<sup>1,10</sup>

Estos sistemas de clasificación no se han mantenido con el tiempo porque son subjetivos, técnicamente difíciles de reproducir, y carecen de correlaciones clínicas significativas. La clasificación morfológica ha sido reemplazada por inmunofenotipado, el cual es el estándar actual para la clasificación de la enfermedad. El tipo L3 correlaciona con la leucemia de células B maduras según lo definido por inmunofenotipo, pero los tipos morfológicos FAB L1 y FAB L2 no correlacionan con ninguna clasificación inmunofenotípica, citogenética o basada en microarreglos. Por lo tanto, la clasificación FAB es ahora en gran parte de interés histórico.<sup>1,10,11</sup> La distinción morfológica más importante es entre LLA y LMA, la cual puede ser útil en guiar el manejo inicial clínico urgente mientras se espera un diagnóstico definitivo por inmunofenotipado.<sup>1,10,11</sup>

La tinción de rutina Wright-Giemsa es usualmente adecuada para esta tarea. Los bastones de Auer, si están presentes, proporcionan evidencia definitiva de linaje mieloide. Sin embargo, ninguna otra característica distingue inequívocamente entre LLA y LMA, y no hay características morfológicas que distingan de manera confiable entre LLA de linaje B y linaje T.<sup>1,10,11</sup>

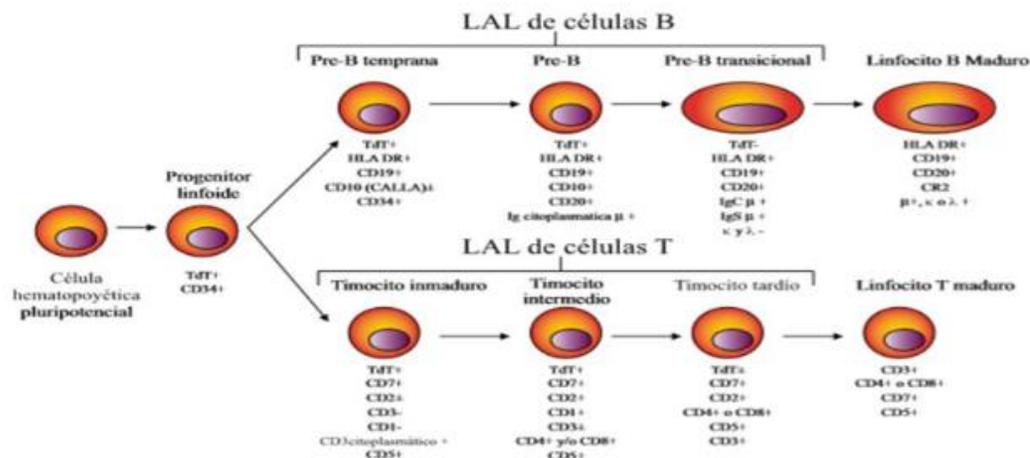
Las tinciones citoquímicas jugaban un rol importante en la distinción de los subtipos de leucemia previo al inmunofenotipado, pero ya no son de uso generalizado. La Mieloperoxidasa es particularmente útil para la identificación del linaje mielóide porque es positiva sólo en casos muy raros de LLA. La desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) es una enzima polimerasa del ADN que es útil para la identificación de la leucemia linfoblástica B o T en contraste con la leucemia de células B maduras.<sup>1,10</sup>

**1.4.2. Inmunofenotipo**

El inmunofenotipo es el método actual estándar aceptado para el diagnóstico de LLA, hecho posible mediante avances en el desarrollo de anticuerpos monoclonales, mejorías en el etiquetado enzimático y fluorescente de los anticuerpos monoclonales, y en el desarrollo de tecnología de instrumentos de clasificación de células activados por fluorescencia (FACS) multiparámetros. La transformación leucémica y expansión clonal pueden ocurrir en diferentes estadios de diferenciación linfóide, y la citometría de flujo multicolor puede ser utilizada para co-teñir una muestra con paneles de anticuerpos para definir las poblaciones clonales basados en la coexpresión de marcadores.<sup>1,10,11,12,17</sup>

La clasificación por inmunofenotipo se basa en la expresión de los diferentes CD en los linfoblastos de tal forma que la LLA se clasifica en inmunofenotipo B o T y en el estadio de maduración en el cual se detuvo el proceso de maduración del linfocito, los cuales se encuentran resumidos en la Figura 1.

Figura 1. Inmunofenotipo en Leucemia Linfoblástica Aguda



Porque los antígenos utilizados para el inmunofenotipado clínico de rutina son asociados a linaje en lugar de específicos de linaje, un panel de múltiples anticuerpos debería siempre ser utilizado. Para la caracterización de las leucemias linfoides, tal panel generalmente incluye anticuerpos para varios antígenos de linaje T (p. ej. CD2, CD3, CD4, CD5, CD8 o CD7), linaje B (p.ej. CD10, CD19, CD20, CD22, kappa y lambda), y mieloide (p.ej. CD13, CD33, CD64 y CD117). Utilizando un panel de anticuerpos monoclonales asociado con varios estadios de diferenciación de las células B, junto con información sobre la presencia o ausencia de inmunoglobulina citoplasmática y de superficie, los investigadores han clasificado la LLA de linaje B en estadios discretos de acuerdo con el grado de diferenciación o maduración. Sin embargo, las leucemias a menudo expresan antígenos que no son sincrónicos con los estadios normales de diferenciación, o antígenos que pueden estar asociados con más de un linaje, así que a menudo no es posible asignar la leucemia a un estadio inmunológico, ni es clínicamente útil.<sup>5,10</sup>

Aunque alguna vez se pensó que era un signo pronóstico desfavorable, la presencia de positividad de algún marcador antígeno mieloide en las células que predominantemente marcan como linfóide no tiene implicaciones pronósticas o terapéuticas.<sup>1,10,11</sup>

La expresión aberrante de los antígenos mieloides CD13 y CD33, por ejemplo, es común en LLA-B. La expresión de Mieloperoxidasa, en contraste, es casi nunca observada en LLA-B y es fuertemente sugestiva de LMA o de leucemia aguda de linaje mixto. La LLA del lactante parece originarse a partir de un precursor hematopoyético multipotente muy temprano, que carece de la expresión del antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda (CALLA) (CD10) y antígenos de células B maduras, y a menudo expresan HLA-DR, y marcadores mieloides tal como CD15.<sup>1,11</sup>

La leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) es un diagnóstico que fue establecido por la clasificación de la OMS 2008, reemplazando el diagnóstico anterior de leucemia aguda bilineal o bifenotípica por el Grupo Europeo para la clasificación de Leucemias (EGIL) y la clasificación de la OMS 2001. La MPAL comprende aproximadamente 1.5% de las leucemias agudas, con diferenciación de linaje combinado que es más a menudo de células B y mieloide, seguido por células T y mieloide y, raramente, células B y T, trilineaje, o combinaciones de células natural killer.<sup>1,10,11,14,15</sup>

La clasificación de la OMS reconoce dos subgrupos genéticos específicos, caracterizados por los rearrreglos BCR-ABL o KMT2A, y tres subgrupos adicionales para casos con cualquier otra anomalía cromosómica, subclasificada por los linajes presentes.<sup>1,10,11</sup>

### **1.4.3. Molecular**

El estudio molecular en las leucemias ha permitido conocer aspectos fundamentales en la fisiopatología de la leucemia, brindando además aspectos relacionados con el tratamiento y el pronóstico. Varios grupos colaborativos han demostrado subgrupos citogenéticamente definidos con importancia pronóstica: t (12; 21), t (9; 22), t (1; 19); t (4; 11), LLA de células T e hiperdiploidía mayor de 50 cromosomas, hipodiploidia (menos de 45 cromosomas)<sup>11,12,13,14,15,17,18</sup>

Dentro de las translocaciones más importantes en LLA se ha descrito la participación del cromosoma Filadelfia o t(9:22), en décadas pasadas la presencia de esta alteración molecular implicaba el trasplante de médula ósea como única opción de tratamiento para mejorar la supervivencia. Sin embargo, con el descubrimiento de inhibidores de tirosin cinasas como arma terapéutica para este tipo de alteraciones vino a brindar una opción con posibilidades de curación sin la necesidad de trasplante de médula ósea.<sup>13,14</sup>

En años recientes el descubrimiento del papel de IKAROS en la fisiopatología de la leucemia abrió todo un campo a las leucemias cromosoma filadelfia-like, la cual se comporta como los pacientes con LLA y cromosoma Filadelfia pero que son negativos para la traslocación 9;22.<sup>15</sup>

## **1.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La presentación clínica del paciente con LLA es el resultado de la producción deficiente de la médula ósea y por la infiltración de las células leucémicas en los diferentes órganos o tejidos. La duración de los síntomas que preceden al diagnóstico de LLA es muy variable, puede ser desde días hasta meses de evolución. Comúnmente presentan anorexia, sin embargo, la pérdida ponderal significativa no es frecuente.<sup>1,10,11,17</sup>

Como resultado de la alteración en la función de la médula ósea el paciente presenta anemia en diferentes grados, datos de sangrado como petequias, hematomas, y como

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

resultado de la neutropenia el paciente es altamente susceptible a las infecciones bacterianas.<sup>1,17</sup>

Como resultado de la infiltración el paciente cursa con hepatomegalia, nefromegalia o esplenomegalia en más del 60% de los casos, linfadenopatías y dolor óseo, el cual afecta de manera particular a los huesos largos y refleja infiltración leucémica del periostio y hueso. Los niños pequeños incluso pueden llegar a claudicar o rehusarse a caminar. La fiebre en estos pacientes puede ser debido a la misma leucemia o bien, a un proceso infeccioso sobregregado.<sup>1,16</sup>

Con los datos clínicos es posible establecer los cuatro síndromes que se presentan en la LLA: síndrome anémico, síndrome hemorrágico, síndrome infiltrativo y síndrome febril.<sup>1,16</sup> Desde el punto de vista laboratorial lo más frecuente es que el paciente se presente con leucocitos menor a  $10,000 \times 10^3/uL$  (53%), hemoglobina menor a 7 gr/dl en un 43% y en relación a las plaquetas lo más frecuente es que se encuentren entre 20,000 - 99,000 cel/dL. El paciente con LLA puede cursar con síndrome de lisis tumoral y en menor frecuencia con leucostasis.<sup>1,16</sup>

La LLA además de infiltrar hígado, bazo, ganglios y prácticamente cualquier tejido, el compromiso extramedular del SNC o de los testículos puede estar presente al diagnóstico.<sup>1,16,17</sup>

Las características clínicas y de laboratorio de la LLA, así como el porcentaje de pacientes que las presentan, se resumen en la tabla 1.<sup>1,16,17</sup>

<b>Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio al Diagnóstico en Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda</b>	
<b>Características Clínicas y de Laboratorio</b>	<b>Porcentaje de pacientes</b>
<b>Síntomas y Hallazgos Físicos</b>	
Fiebre	61
Hemorragia (p.ej. petequias o púrpura)	48
Dolor óseo	23
Linfadenopatías	50
Esplenomegalia	63
Hepatoesplenomegalia	68
<b>Características de Laboratorio</b>	
<b>Cuenta de Leucocitos (mm<sup>3</sup>)</b>	
<10,000	53
10,000 – 49,000	30
>50,000	17
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	
<7.0	43
7.0 – 11.0	45
>11.0	12
<b>Cuenta plaquetaria (mm<sup>3</sup>)</b>	
<20,000	28
20,000 – 99,000	47
>100,000	25
<b>Estatus SNC-3 (&gt;5 leucocitos/LCR con blastos, o síntomas de SNC)</b>	
LLA linfoblástica B	3
LLA linfoblástica T	10 – 15

La infiltración a SNC se presenta en menos del 5 % en pacientes con LLA de recién diagnóstico. Se han definido 3 grupos de acuerdo al grado de afección. Se define con SNC-1 pacientes sin linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo estudiado; SNC-2 menos de 5 leucocitos/uL y presencia de blastos en LCR; SNC-3 más de 5 leucocitos/uL con blastos o manifestaciones clínicas (afección del tercer, cuarto, sexto y séptimo par craneal y afección del nervio óptico).<sup>1,16</sup>

La infiltración a testículo se presenta en menos del 3% de los pacientes y clínicamente se caracteriza por crecimiento unilateral, de consistencia aumentada (pétrea), no doloroso y por lo general no se requiere de la biopsia para el diagnóstico.<sup>1,16</sup>

## **1.6. FACTORES PRONÓSTICOS**

Algunas características clínicas y laboratoriales que están presentes al diagnóstico, así como la tasa de respuesta temprana a la terapia de inducción a la remisión tienen un valor pronóstico. La identificación de tales factores es de vital importancia para el diseño de los ensayos terapéuticos modernos, los cuales están adaptados al riesgo, por lo que es una práctica común asignar a los pacientes dentro de los diversos grupos de riesgo sobre la base de los factores pronósticos.<sup>1,16</sup>

La combinación de características clínicas, de laboratorio, inmunofenotipo y alteraciones moleculares y de cariotipo ha permitido establecer 3 grupos de riesgo y el tratamiento ajustado al riesgo, los tres grupos descritos son: bajo, intermedio y alto. La clasificación en estos grupos de riesgo y el tratamiento ajustado ha permitido tener supervivencias globales arriba del 90 %<sup>16</sup>

Las características pronósticas importantes de la LLA incluyen:<sup>17</sup>

- La cuenta leucocitaria inicial
- Edad al diagnóstico
- Género
- Raza y etnicidad
- Alteraciones genéticas
- Inmunofenotipo
- Enfermedad extramedular
- Respuesta al tratamiento
- Estado nutricional del paciente

### **1.6.1. Cuenta leucocitaria y edad**

La cuenta leucocitaria inicial y la edad al diagnóstico son los parámetros más confiables para estadificar inicialmente del paciente, ya que ambos están fácilmente disponibles y son predictores del pronóstico relativamente independientes.<sup>1,16</sup>

Los criterios Roma del NCI (Instituto Nacional del Cáncer) son un conjunto de factores pronósticos de consenso para la edad y la cuenta leucocitaria, desarrollados por un taller del NCI con el objeto de facilitar la comparación de resultados entre los grupos cooperativos, están resumidos en la Tabla 2.<sup>1,17</sup>

Tabla 2. Criterios Uniformes de Edad y Cuenta de Leucocitos para la Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores B de Riesgo Estándar y Alto Cohortes del Programa de Tratamiento y Evaluación del Cáncer / Taller del Instituto Nacional del Cáncer	
Riesgo	Definición
<b>Estándar (Habitual)</b>	Cuenta de leucocitos <50,000/mL y edad 1.00 – 9.99 años
<b>Alto</b>	Cuenta de leucocitos ≥ 50,000/mL o edad ≥ 10.00 años

Hay una relación lineal entre la cuenta leucocitaria inicial y los resultados en la LLA-B, las cuentas leucocitarias más altas se asocian con un peor pronóstico.<sup>116,17</sup> Esta relación no se observa en la LLA-T. La base biológica asociada al recuento leucocitario inicial más alto no está clara, sin embargo, existen asociaciones entre algunas características biológicas y este patrón de presentación, entre ellas se encuentran los pacientes con LLA-T y lactantes con t(4;11).<sup>1,16,17</sup>

La edad es un factor de pronóstico ya que se ha demostrado que en los pacientes menores a 1 año o mayores a 10 años el pronóstico es más adverso<sup>1,16,17,18</sup>

En la LLA del lactante (<1 año de edad), el peor pronóstico es para los lactantes menores de 3 meses de edad, con una SLE de aproximadamente el 25%, el pronóstico es intermedio en el grupo de edad de 3 a 6 meses, y el mejor pronóstico lo tienen aquellos que se encuentran en el grupo de edad de 6 a 12 meses; además, este grupo etario tiene una incidencia aumentada de otras características que confieren un pronóstico pobre, tal como cuenta leucocitaria inicial alta, infiltración del SNC, rearreglos KMT2A (MLL) y respuesta más lenta al tratamiento.<sup>1,17,18</sup>

### **1.6.2. Género**

En estudios tempranos, el género masculino tuvo distintivamente un factor pronóstico pobre, posiblemente asociado a una mayor incidencia de características pronósticas adversas, tales como porcentaje más alto de inmunofenotipo T, menores casos con un índice de DNA favorable.<sup>1,17</sup>

De los factores moleculares, la presencia de alteraciones en el cromosoma 11, especialmente la t (4;11) se ha demostrado que los portadores de esta alteración cursan con un pronóstico más adverso<sup>18</sup> Y como ya se mencionó la presencia de cromosoma filadelfia y el IKAROS son factores que impactan negativamente la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA.<sup>1,8,12,13,14,17</sup>

## **CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA**

### **2.1. OBJETIVOS**

#### **2.1.1. General/Primario**

- Estimar la supervivencia libre de eventos y factores de riesgo asociados a recaída en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda del año 2014 al año 2019 tratados con el Protocolo St. Jude TOTAL XV en el Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo
- Estimar la supervivencia global y determinar los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en la población estudiada

#### **2.1.2. Secundarios**

- Determinar el porcentaje de pacientes con recaída a médula ósea
- Determinar el porcentaje de pacientes con recaída asilada a SNC
- Determinar el porcentaje de pacientes con recaída asilada a testículo
- Determinar el porcentaje de muertes asociadas a recaída
- Determinar el porcentaje de muertes asociadas a toxicidad inducida por Quimioterapia
- Estimar el porcentaje de fallas en la fase de inducción a la remisión del tratamiento antineoplásico
- Determinar el porcentaje de pacientes en remisión completa en las distintas evaluaciones de la respuesta mediante EMR realizadas durante las fases que conforman al tratamiento antineoplásico y al concluir el mismo, según lo estipulado en el Protocolo St Jude Total XV

## **2.2. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO**

### **MATERIAL Y METODOS:**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, se recabaron datos sobre la evolución clínica y evaluaciones de la respuesta al tratamiento realizadas a través de las hojas de recolección de datos (Anexos A y B) y Excel obtenidos a partir de la revisión del expediente clínico electrónico de cada paciente incluido en el estudio, datos que están plasmados en notas de evolución y/o egreso en el Sistema electrónico propio del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Se incluyeron para el análisis todos los pacientes entre 1 y 18 años de edad que fueron diagnosticados con LLA durante el período de 2014 a 2019.

El instrumento de recolección de datos (Anexo A y B) fue diseñado para obtener información sobre:

- Signos y síntomas (presentación clínica) de los pacientes al diagnóstico
- Los diagnósticos sindromáticos que se integraron con dichos datos
- Los paraclínicos/estudios de imagen realizados al diagnóstico, qué parámetros propios de la enfermedad previamente descritos se encontraron en los pacientes incluidos
- Resultados de inmunofenotipo, índice de DNA, así como translocaciones detectadas en los estudios moleculares y de citogenética realizado en los pacientes
- Presencia o no de infiltración a SNC o extramedular al diagnóstico (apoyado con estudios de imagen)
- Respuesta al tratamiento evaluada mediante EMR
- A largo plazo de evaluó la presencia/ausencia de recaída, tiempo de presentación de la recaída posterior al inicio del tratamiento antineoplásico
- Deceso del paciente en presencia o ausencia de enfermedad/actividad neoplásica y causa del deceso, ya sea meramente actividad neoplásica o complicaciones asociadas al tratamiento antineoplásico

Se trata de una tabla en Word en la que se encuentra un cuestionario sobre las características previamente descritas.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se apegó a lo señalado por y lo dispuesto en las Pautas 1, 2 (trabajo aprobado por el comité de Ética en investigación del CHMH) y 14 del Consejo de Organizaciones

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (Ginebra 2022) y la Ley General de Protección de datos personales en posesión de sujetos obligados, así como lo estipulado en la Declaración de Taipei y en el Principio 24 de la Declaración de Helsinki. Dado que éste se trata únicamente de un estudio analítico, retrospectivo, que no implica ningún tipo de ensayo clínico, casos y controles, se protegió la confidencialidad de la información y datos personales de cada individuo incluido en el presente trabajo de investigación, ningún nombre será publicado en ningún estudio, sólo se recabó el número de expediente para la base de datos e identificación del paciente, dicha información únicamente fue utilizada con fines estadísticos para beneficio de la población, no se compartirá con terceros.

Así mismo, se aplicó la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico para mantener la integridad de los expedientes clínicos electrónicos.

Declaro que no existen conflictos de intereses.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de 1 a 18 años que fueron tratados con el protocolo ST Jude TOTAL XV durante el período de 2014 a 2019.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes que se hayan cambiado a otro protocolo de quimioterapia para el tratamiento de la LLA

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes con expediente incompleto o cambio a otra institución para recibir tratamiento.

#### **ANALISIS ESTADISTICO**

- Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión.
- Se utilizó el paquete SPSS versión 24.
- Para las diferencias en variables cuantitativas y/o cualitativas se utilizó estadística paramétrica o no paramétrica según fue el caso.
- Kaplan-Meier para desenlaces de remisión completa, recaídas y mortalidad.
- Análisis de factores pronóstico con regresión de Cox.

### CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 49 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en tratamiento con el protocolo de quimioterapia St. Jude TOTAL XV en un lapso de 6 años (2014 – 2019).

De los 49 pacientes 18 fueron mujeres (36.7%), como se muestra la distribución en la Figura 2.

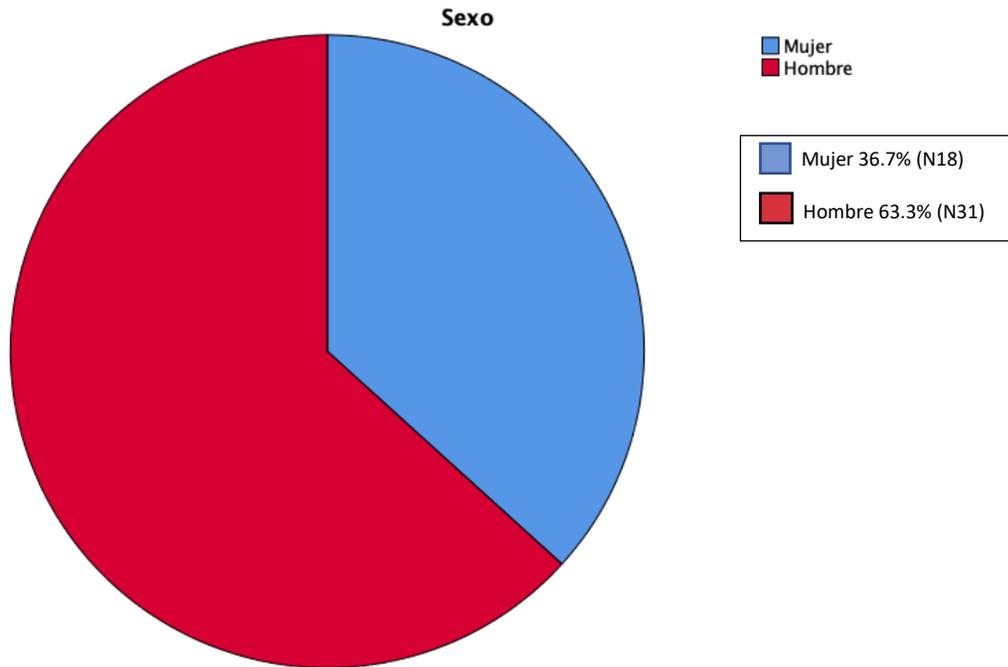


Figura 2. Distribución de pacientes de acuerdo al género. Fuente: base de datos

La edad promedio fue de 6.08 +/- 4.6 años con una mínima de 1 año y máximo de 16 años, como se muestra la distribución de frecuencia en la Figura 3.

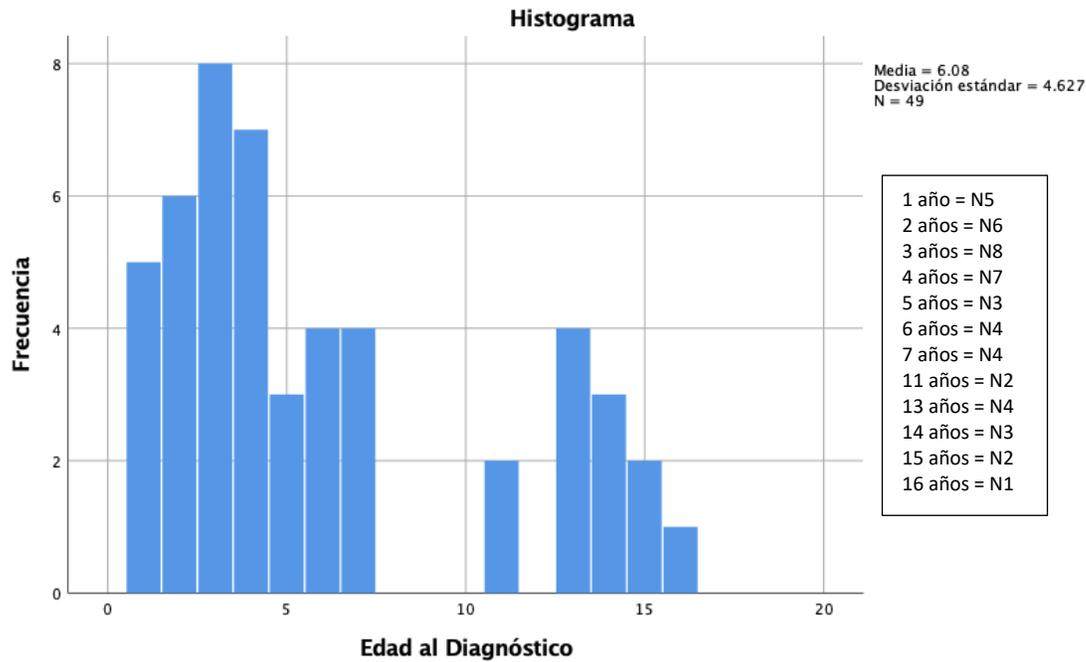


Figura 3. Frecuencias de edades al diagnóstico. Fuente: base de datos

Las manifestaciones clínicas fueron muy variables reflejando la disfunción de la médula ósea y la infiltración a diferentes órganos. Las manifestaciones, fueron datos de anemia (palidez, taquicardia) epistaxis, equimosis, petequias, fiebre, adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia. Las manifestaciones clínicas fueron agrupadas en los síndromes descritos en la leucemia.

El síndrome infiltrativo fue el más frecuente (81.6 %), síndrome anémico 69.4 %, síndrome febril 53.1 % y hemorrágico en un 51 %.

De los laboratorios, se presentó afección de las 3 líneas celulares: hemoglobina 7.7 +/-3 mg/dl, plaquetas 62,257/uL, leucocitos 62,587 cél/uL. Del total de pacientes 18.4% debutó con hiperleucocitosis y el 20.4% cursó con lisis tumoral.

En la figura 4 se muestra la distribución por inmunofenotipo de los 49 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, siendo el más frecuente el Pre-B en un 89.8%. De las translocaciones estudiadas el cromosoma Filadelfia fue positivo en 3 pacientes (6.1 %).

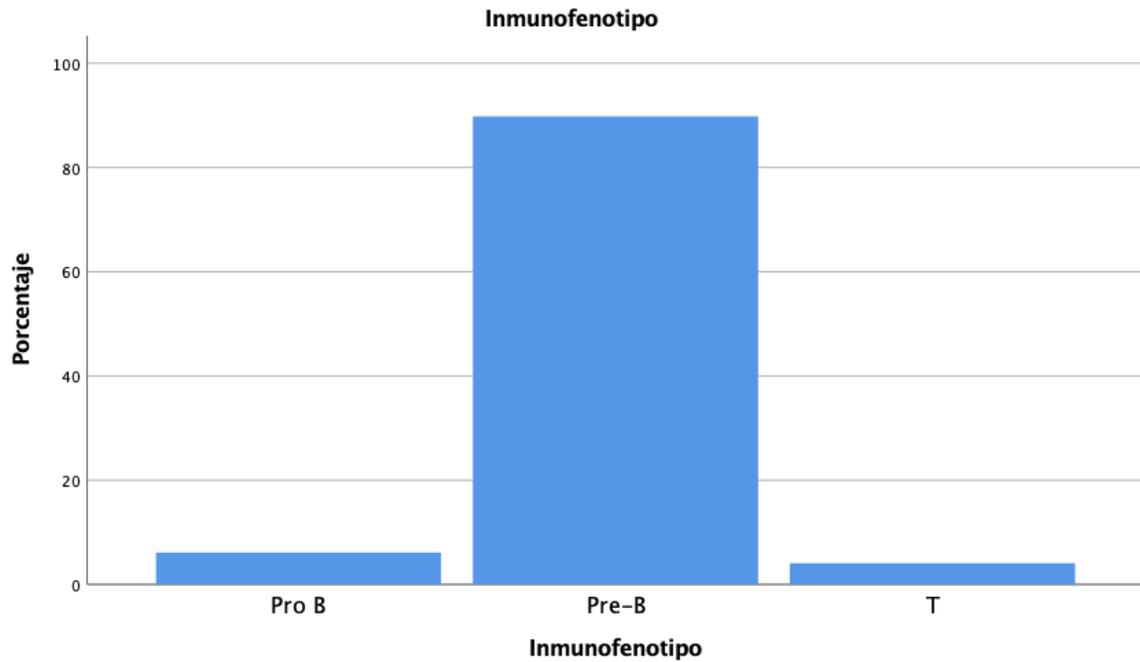


Figura 4. Distribución de inmunofenotipos. Fuente: base de datos

De acuerdo con las características clínicas, de laboratorio y moleculares los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo para recibir tratamiento con el protocolo de quimioterapia St Jude TOTAL XV. Los grupos fueron riesgo habitual, alto riesgo y muy alto riesgo.

La figura 5 muestra la distribución de pacientes de acuerdo al riesgo asignado. Del total de pacientes 12 pacientes (24.5 %) fueron clasificados como de riesgo habitual, 34 pacientes (69.4%) como alto riesgo y 3 pacientes (6.1%) como muy alto riesgo, este último grupo por la presencia de cromosoma Filadelfia.

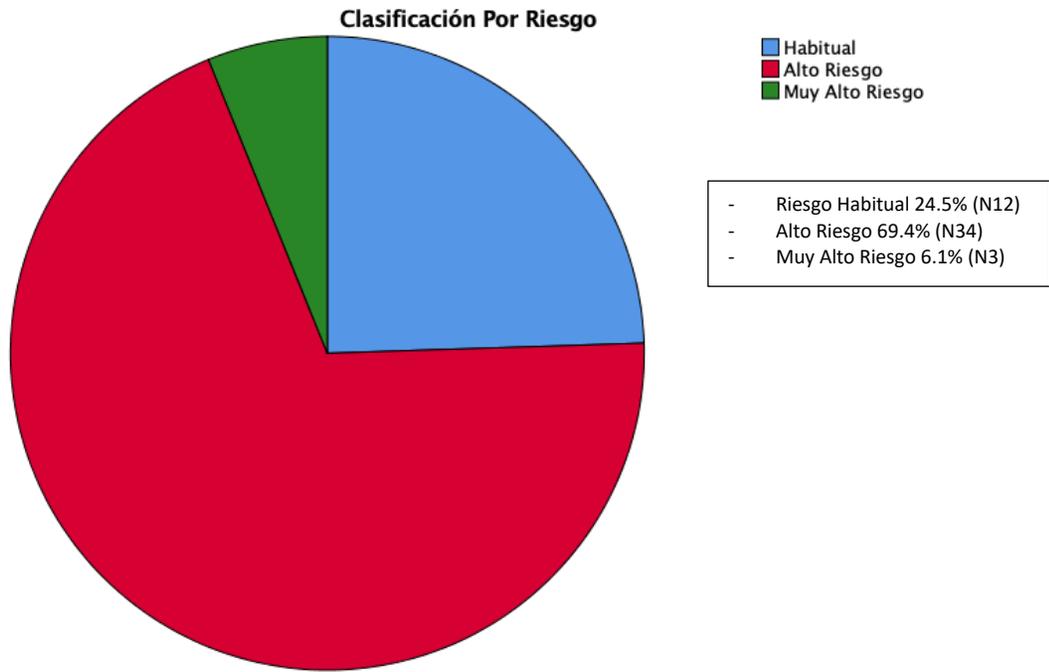


Figura 5. Distribución de pacientes de acuerdo al riesgo. *Fuente: base de datos*

Al analizar los desenlaces de recaída y mortalidad, 9 pacientes presentaron recaída correspondiendo a 18.4 %, en la figura 6 se muestran los sitios de recaída. Del total de recaídas 5 pacientes presentaron recaída aislada a médula ósea (10.2%), 1 paciente aislada a SNC (2 %), combinada a médula ósea y a SNC 1 paciente (2 %), aislada a testículo 1 paciente (2%) y combinada a médula ósea testículo y 1 paciente (2 %).

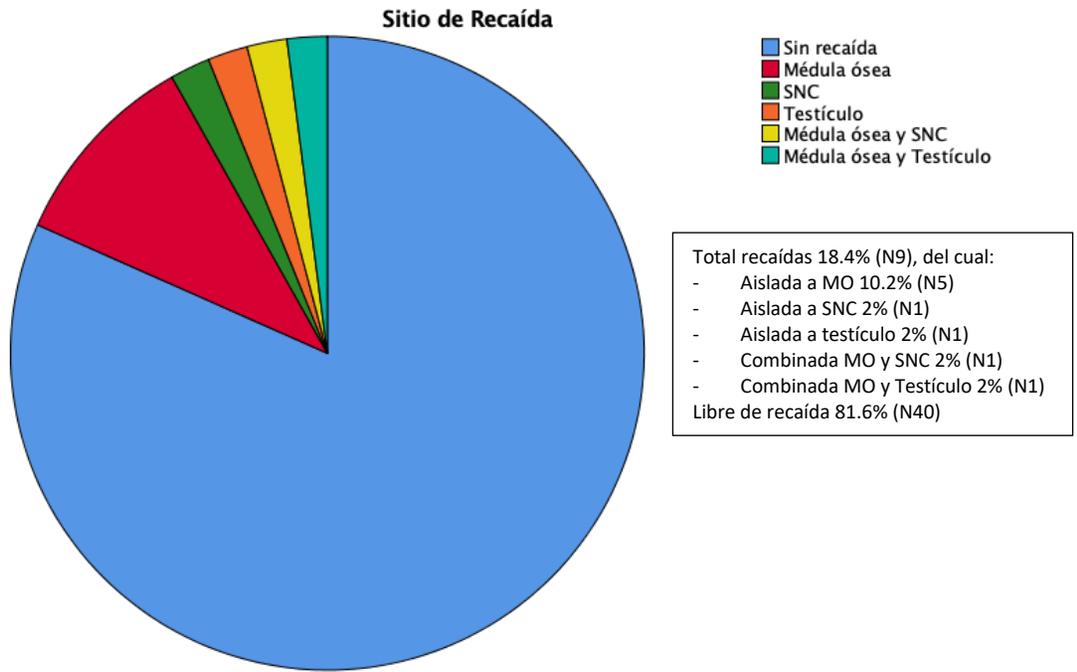


Figura 6. Distribución de pacientes de acuerdo a la recaída y al sitio de recaída. *Fuente: base de datos*

De los 9 pacientes en recaída, solo uno fue clasificado como muy alto riesgo (presencia de cromosoma filadelfia) el resto fue del grupo de alto riesgo y dos pacientes (1 recaída aislada a SNC y el otro paciente con recaída a testículo y a médula ósea) permanecen vivos en remisión y en segunda línea de tratamiento.

En la figura 7 se muestra la curva de Kaplan Meir donde se observa una estimación del 85% de libre de evento (recaída)

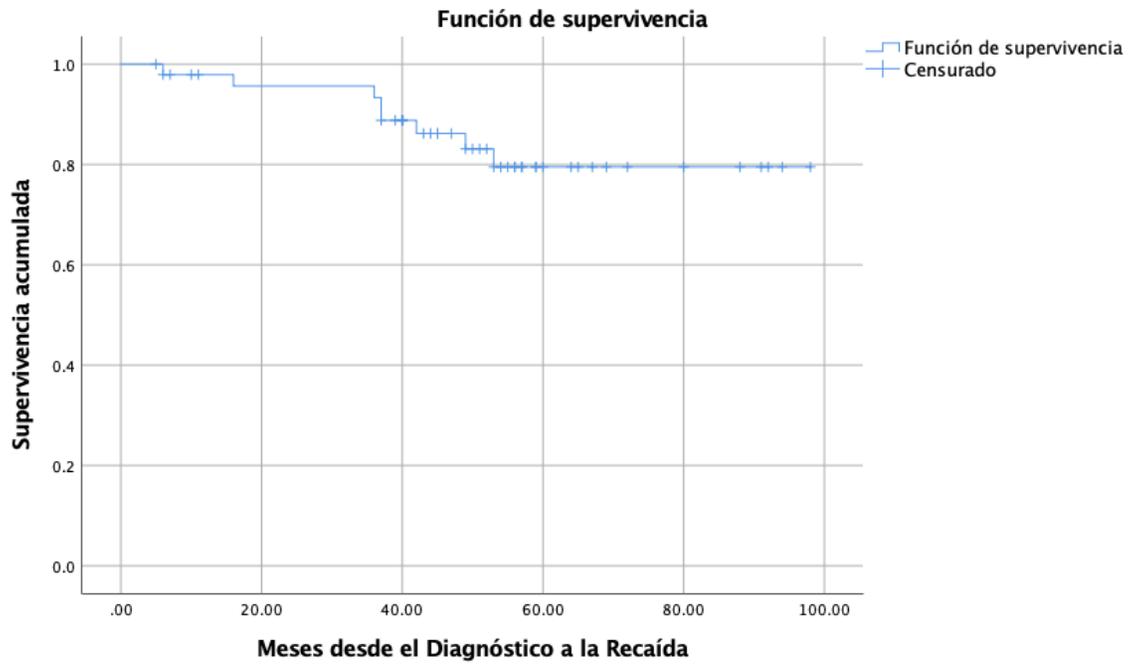


Figura 7. Curva de Kaplan Meir. Período libre de enfermedad. Fuente: base de datos

Se han registrado 16 defunciones que corresponde a 32.7 %, en la figura 8 se muestra la distribución de las causas de defunción.

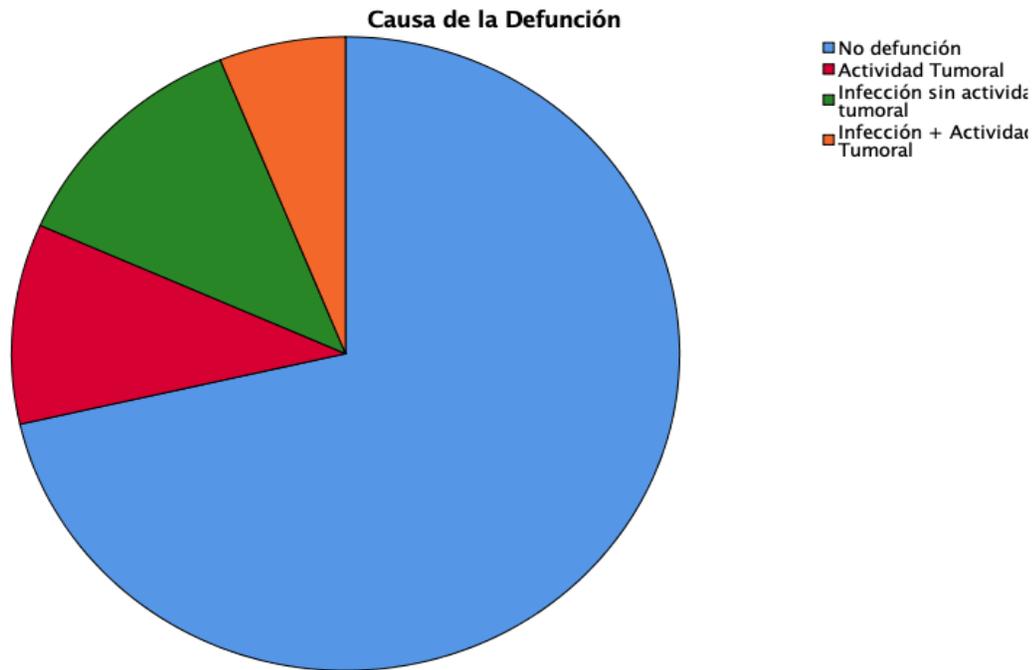


Figura 8. Causa de la defunción. Fuente: base de datos

Seis pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas estando en remisión. Del total 2 pacientes fallecieron por infección de SARS-CoV-2, otro por neumonía de focos múltiples, 1 por fungemia y 1 por colitis neutropénica. Los 6 pacientes se encontraban en la fase de mantenimiento del protocolo de quimioterapia.

En total 14 pacientes (29.8%) han fallecido de los cuales 8 pacientes (57.1 %) han fallecido con recaída y el resto con enfermedad remitida y proceso infeccioso asociado.

Posterior al análisis de la supervivencia libre de evento (recaída), se evaluaron los factores de riesgo de recaída, siendo el más importante la clasificación por riesgo, ya que los de riesgo habitual presentan una supervivencia libre de evento del 100%, seguido de los de alto riesgo y los de mayor riesgo de recaída fueron los de muy alto riesgo. En la figura 9 se muestra la curva de Kaplan Meier. Pese a las diferencias de acuerdo al grupo de riesgo no se observó significancia estadística.

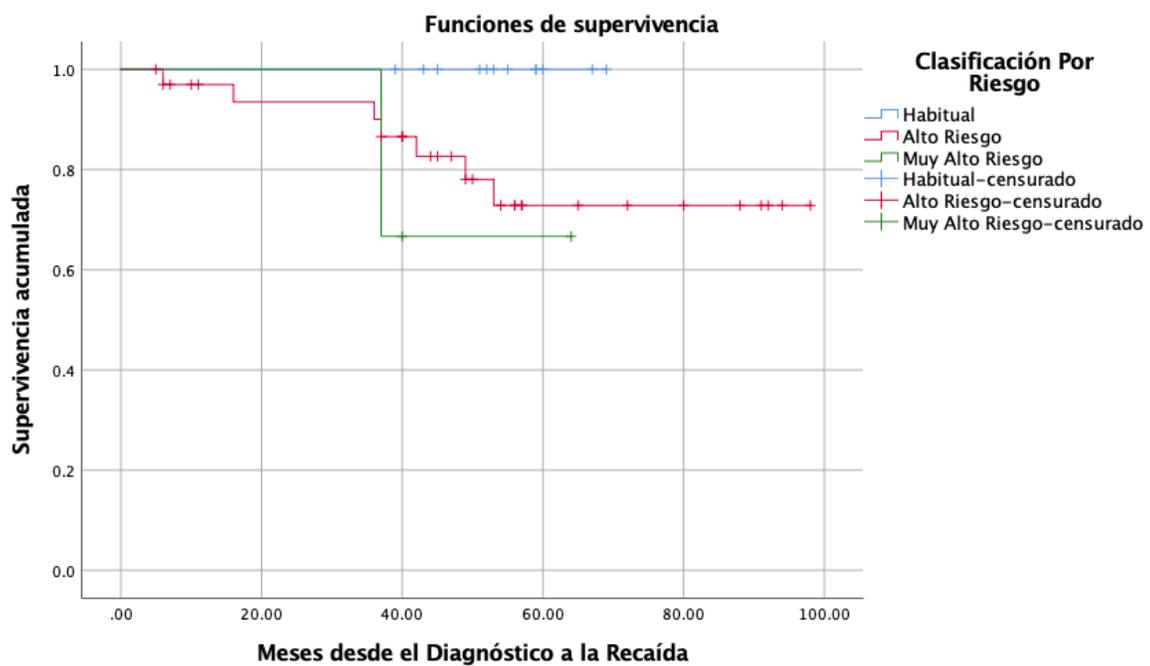


Figura 9. Supervivencia libre de evento de acuerdo a la clasificación por riesgos de la Leucemia Linfoblástica Aguda. Fuente: base de datos

El análisis de la supervivencia global se estimó en 73.9%, como se muestra en la Figura 10.

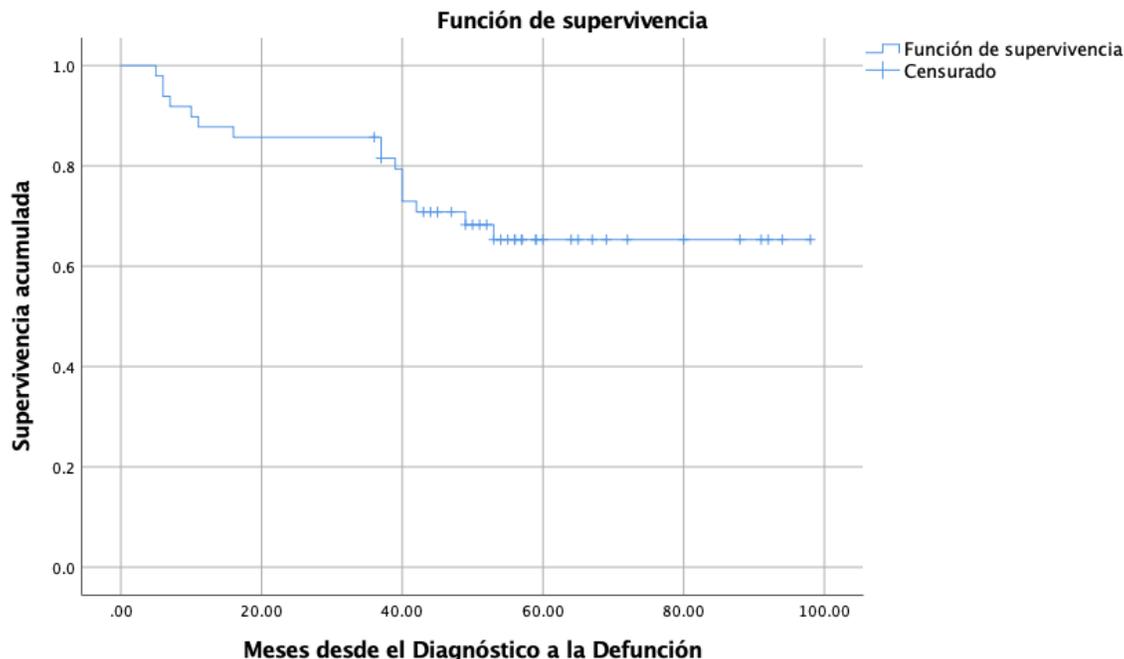


Figura 10. Supervivencia Global en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda. *Fuente: base de datos*

## CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

En el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo fue posible implementar el protocolo de quimioterapia St Jude Total XV para el tratamiento de Leucemias Linfoblásticas Agudas en pacientes pediátricos.

Dado el período en el cual se incluyeron los pacientes (2014 a 2019), aun no podemos hablar de supervivencia a 5 años. La supervivencia global a 5 años en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en México se reporta en un 61.8%.<sup>20,21</sup> En nuestra muestra aún hay dos pacientes que no han concluido el esquema de quimioterapia, y la supervivencia global desde el diagnóstico es de 67.3%. Los ensayos clínicos contemporáneos han proporcionado tasas de supervivencia libre de eventos a 5 años del 79 al 82% para niños con LLA, siendo uno de los principales desafíos reducir los efectos a largo plazo relacionados con el tratamiento, los cuales pueden ocurrir hasta en 2/3 de los sobrevivientes a largo plazo.<sup>1</sup>

En relación a la supervivencia libre de enfermedad (recaída) en nuestro estudio se reportó una tasa estimada de 85.4%, en comparación con 92% del estudio original del protocolo St Judas Total XV, la cual es superior en comparación con otros dos ensayos clínicos pediátricos que fueron diseñados para probar si la radiación craneal profiláctica podría ser completamente omitida, cuyas tasas de SLE fueron de solamente el 68.4% y 60.7%, a pesar de tener un riesgo acumulado de recaída aislada a SNC relativamente bajo (4% y 3% respectivamente).<sup>1</sup> En un estudio realizado en niños turcos con LLA de recién diagnóstico, tratados con el Protocolo St Jude Total XV modificado con altas dosis de Metilprednisolona como un tratamiento inicial durante 7 días entre enero del 2008 y enero del 2016, la supervivencia libre de eventos a 5 años y la supervivencia global fueron de 85.6±2.6% y 89.2±2.3% respectivamente, prácticamente igual a la tasa estimada reportada en nuestro estudio.<sup>19</sup>

La mayoría de nuestras recaídas fueron aisladas a médula ósea y sólo 1 paciente aislado a SNC (2%), que está acorde a lo reportado por el grupo de St Jude Total XV donde reportan un 1.8%<sup>1</sup>, en comparación con los 7 pacientes que presentaron recaída aislada a SNC en el estudio realizado en niños turcos antes mencionado.<sup>19</sup> Con este resultado, al igual que con el ensayo clínico conducido en el St. Jude Children's Research Hospital/Cook Children's Medical Center con este mismo Protocolo, podemos concluir que el tratamiento efectivo con quimioterapia ajustada al riesgo, la radiación craneal profiláctica puede ser omitida con seguridad en el tratamiento de la LLA, la cual está asociada con múltiples secuelas a largo plazo, tal como la aparición de una segunda neoplasia, déficit neurocognitivo y endocrinopatías en los pacientes en edad pediátrica.<sup>1,19</sup>

El factor más importante para las recaídas fue la clasificación por riesgo, ya que la LLA de riesgo habitual se encuentra en un 100% de supervivencia hasta el momento del estudio, la LLA de alto riesgo 79.4% y para muy alto riesgo 66.7%, lo cual coincide con lo reportado en el estudio realizado en niños turcos, en el cual se reportó una asociación entre el recuento leucocitario inicial  $>50 \times 10^9/L$  + edad  $\geq 10$  años al momento del diagnóstico y una tasa de SLE más baja.<sup>19</sup> Cabe resaltar que hasta el momento la supervivencia libre de evento (recaída) en nuestra población estudiada está por arriba de lo reportado a nivel nacional.<sup>21</sup>

De los pacientes que presentaron recaída todos fueron de alto riesgo o muy alto riesgo y las características de riesgo fueron muy variadas tales como la presencia de cromosoma Filadelfia, presencia de alteraciones en los genes de rearrreglo MLL, hiperleucocitosis, cabe destacar que de los pocos pacientes con inmunofenotipo T, hasta el momento no han presentado recaída, a pesar de que en otro estudio realizado la radiación craneal profiláctica parece mejorar los resultados de los niños con LLA-T y de que, virtualmente todos los grupos de estudio continúan utilizando la radiación craneal profiláctica en hasta 20% de los pacientes.<sup>1,20</sup>

En relación a la supervivencia global tenemos un total de 16 pacientes con defunción de los cuales 6 murieron en remisión, siendo las causas de muerte los procesos infecciosos, de los cuales 2 se debieron a infección asociada a SARS-CoV-2, y el resto por choque séptico con diferentes focos infecciosos. Como se reportó en el estudio realizado en Turquía antes mencionado, la infección con bacterias gram negativo durante la fase de inducción a la remisión estuvo asociada a una tasa de SLE inferior.<sup>19</sup> En un estudio retrospectivo a 5 años conducido en el Centro Oncológico de la Universidad de Mansoura, en Egipto, que tuvo como objetivo estimar los resultados del tratamiento y las tasas de recaída de LLA de recién diagnóstico en niños de un país en vías de desarrollo de ingreso medio, demostró que la mayoría de las muertes durante la inducción a la remisión fueron relacionadas a un proceso infeccioso, lo que coincide con lo observado en nuestra población, con esta información podemos inferir que en el futuro, uno de los objetivos y mayores desafíos a superar será mejorar los factores que predisponen a las complicaciones infecciosas graves, mediante profilaxis antibiótica durante los periodos de mielosupresión mayor, así como educación de los cuidadores principales para reconocer datos de alarma por posible complicación infecciosa y búsqueda de atención médica oportuna para control de daños precoz.<sup>20,21</sup>

## **CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES**

En nuestro medio es posible utilizar el protocolo de quimioterapia St Judas Total XV para el tratamiento de leucemias linfoblásticas en pacientes pediátricos.

Pese a que un no tenemos un seguimiento de más de 5 años en el total de pacientes, tenemos una sobrevida global del 67.3% la cual se encuentra por arriba de la sobrevida global a 5 años a nivel nacional, que está en 61%.

Es importante destacar la mortalidad secundaria a procesos infecciosos en pacientes con LLA en remisión y donde en esta época de pandemia por SARS-CoV-2 fue la causa de muerte de 2 pacientes. La mortalidad por procesos infecciosos en pacientes con LLA en remisión nos estimula continuar con las mejoras en el manejo de infecciones en estos pacientes (educación de padres, tratamiento oportuno, etc.)

Es importante recalcar la supervivencia libre de enfermedad (recaída) es de un 85%, lo cual no está muy distante de lo reportado por el artículo original donde se reporta aproximadamente 92%. Aunque en este aspecto estamos conscientes de que aún nos falta seguimiento.

De las causas de recaída fueron de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial (cromosoma Filadelfia, alteraciones en el MLL e hiperleucocitosis, principalmente).

## **CAPÍTULO 6. GLOSARIO**

### **C**

**Citometría de flujo:** Técnica que se basa en el uso de marcadores de diferenciación para clasificar las poblaciones celulares.

**Clúster de diferenciación:** Representa a un grupo de diferenciación, que se refiere a grupos de anticuerpos monoclonales que muestran una reactividad similar con ciertas subpoblaciones de antígenos de una línea celular particular o una etapa de diferenciación.

**Cromosoma Filadelfia:** Anomalía del cromosoma 22 en la que éste recibe una parte del cromosoma 9.

### **E**

**Enfermedad mínima residual:** hace referencia a la persistencia de una cantidad mínima de células malignas tras el tratamiento con intención curativa del cáncer, la cantidad de células malignas no se puede detectar por técnicas convencionales, es por esto que la citometría de flujo es la más utilizada, pues posee una sensibilidad superior al 90% con la capacidad de identificar un blasto en 10,000 células normales o 0.01% de células malignas.

## G

**Gen Ikaros:** El gen Ikaros codifica un factor de transcripción que es expresado en las células madre hematopoyéticas y en todas las células del linaje linfoide, codifica seis proteínas de dedo de zinc restringidas al linaje linfoide que son expresadas diferencialmente durante el desarrollo linfoide. Funciona como un supresor tumoral en el linaje T. La inactivación de IKZF1 (Ikaros Zinc Finger Protein 1) que codifica al IKAROS mediante delección o mutación es un evento raro, y fue encontrado en menos del 5% de los casos de LLA-T, pero es encontrado en alta frecuencia en LLA-B (28.6%).

## I

**Inmunofenotipificación/Inmunofenotipado:** Proceso en el que se utilizan anticuerpos para identificar células según el tipo de antígenos o marcadores en su superficie mediante citometría de flujo. Este proceso se utiliza para diagnosticar tipos específicos de leucemia y linfoma por medio de la comparación de las células cancerosas con las células normales del sistema inmunitario. Sirve también para separar células en grupos diferentes de acuerdo con los marcadores que tengan en su superficie.

**Inmunohistoquímica:** Es un método basado en las reacciones inmunoenzimáticas usando anticuerpos mono o policlonales para detectar antígenos de células de tejidos. Hay muchos métodos de tinción inmunoenzimática que pueden ser usados para localizar antígenos relevantes para el diagnóstico.

## R

**Rearreglo/Reordenamiento:** Alteración estructural de un cromosoma que implica normalmente la rotura y/o la reunión de un segmento de material cromosómico, que da lugar a una configuración anormal, la inversión y la translocación son ejemplos de ello.

## T

**Translocación:** Cambio genético en el que un trozo de un cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma. A veces, trozos de dos cromosomas cambian lugares entre sí. Las translocaciones pueden llevar a problemas médicos, como la leucemia, el cáncer de mama, la esquizofrenia, la distrofia muscular y el síndrome de Down.

## CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFIA

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371: 1030–1043.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8–29.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
4. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:813–823.
5. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003;290:2008–2014.
6. Moloney WC. Leukemia in survivors of atomic bombing. *N Engl J Med* 1955;253:88–90.
7. Brill AB, Tomonaga M, Heysseel RM. Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. *Ann Intern Med* 1962;56:590–609.
8. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41:1006–1010.
9. Khatib Z, Levi A, Pefkarou A, et al. Acute lymphocytic leukemia in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:45–47.
10. Brearley RL, Johnson SA, Lister TA. Acute lymphoblastic leukaemia in adults: clinicopathological correlations with the French-American-British (FAB) co-operative group classification. *Eur J Cancer* 1979;15:909–914.
11. Look AT, Roberson PK, Williams DL, et al. Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985;65:1079–1086.
12. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (>50 chromosomes). *J Clin Oncol* 2000;18:1876–1887.
13. Kodoma Y, Manabe A, Kaawasaki H, et al. Salvage therapy for children with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: 1245-1254
14. Jeha SJ, Coustan-Smith E, Pei D, et al. Impact of Tyrosine Kinase Inhibitors on Minimal Residual Disease and Outcome in Childhood Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2014; 5: 1514-1519
15. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 17: 464 – 470.
16. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *N Engl J Med* 2009; 26: 2730-2741
17. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18-24.
18. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 3527 – 3536.
19. Yilmaz Hulya, Aytac Selin, et al. The Outcome of Modified St. Jude Total XV Protocol in Turkish Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2019; 134 (Supplement\_1): 2590.

20. Abdelmabood Suzy, Fouda Ashraf Elsayed, et al. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *Jornal de Pediatria; J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(1):108 – 116
21. Síntesis sobre políticas de Salud; Instituto Nacional de Salud Pública; <https://insp.mx>





<b>34.Lisis</b>	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	<b>35.Leucostasis</b>	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
<b>IMAGEN</b>					
<b>36.Masa Medias</b>	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	<b>37.- Hepatome</b>	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
<b>38.Esplenomega</b>	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	<b>39.- Infil Renal</b>	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
<b>40.Otros</b>					
<b>41.FAB</b>					
<b>1) L1</b>	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	<b>2 L2</b>	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
<b>42. INMUNOFENOTIPO</b>					
1) Pro-B	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) B-Común	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) Pre-B	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	4) T	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
5) Bilineal	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	6) Biclonal	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
7)Co-expresión	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>43. INDICE DE DNA</b>					
1) Hipodiploide	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) Euploide	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) Hiperdiploide	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	4) Hiper extremo	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
<b>44.-TRANSLOCACIONES</b>					
1) 12;21	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) 9;22	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) 1;19	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	4) MLL	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
5) Otras					
<b>45. INFILTRACION A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>					
1) Presente	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) SNC 1	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) SNC 2	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	3) SNC 3	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
Clinica del SNC3					
<b>46. INFILTRACION A TESTICULO</b>					
	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>47. INFILTRACION A TESTICULO UNILATERAL</b>					
	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>48. INFILTRACION A TESTICULO BILATERAL</b>					
	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>49. DIAGNOSTICO CLINICO</b>					
	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>50. DIAGNOSTICO USG</b>					
	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>51. BIOPSIA</b>					
	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>52.CLASIFICACION DE RIESGO INICIAL</b>					
1). Habitual			2) Alto		
3). Muy alto					

RESPUESTA A TRATAMIENTO					
<b>53. Esteroides</b>					
1) Buena	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) Mala	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
<b>54. Día 15</b>					
1)EMR < 1	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) EMR >1<5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3)EMR >5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>55. Final IR</b>					
1)EMR < 1	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) EMR >1<5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3)EMR >5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>55.1 Final Consoli</b>					
1)EMR < 1	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) EMR >1<5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3)EMR >5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>55.2. Semana 6-7</b>					
1)EMR < 1	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) EMR >1<5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3)EMR >5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
<b>56.FALLA INDUCCION A LA REMISION</b>				1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>

## ANEXO B

**FACTORES PRONÓSTICO PARA RECAIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV, EN  
EL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL CENTEARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.**

<b>1. ESTADO ACTUAL</b>	1) Vivo <input type="checkbox"/>	2) Defunción <input type="checkbox"/>
<b>2. VIVOS</b>		
1) Mantenimiento <input type="checkbox"/>	2) Vigilancia <input type="checkbox"/>	
<b>3. Fecha término de quimioterapia</b>		
<b>4. Fecha de última consulta</b>		
<b>5. Meses de vigilancia ( )</b>		
<b>6. RECAÍDA</b>	1) Sí <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
<b>8. Fase de recaída</b>		
1) Inducción a la remisión <input type="checkbox"/>	2) Consolidación <input type="checkbox"/>	
3) Mantenimiento <input type="checkbox"/>	4) Vigilancia <input type="checkbox"/>	
<b>9. Tipo de recaída</b>		
1) Médula ósea <input type="checkbox"/>	2) SNC <input type="checkbox"/>	
3) Testicular <input type="checkbox"/>	4) MO + SNC <input type="checkbox"/>	
5) MO + Testicular <input type="checkbox"/>	6) Testicular + SNC <input type="checkbox"/>	
<b>10. Fecha de recaída ( )</b>	Meses desde el Dx ( )	
<b>11. DEFUNCIÓN</b>		
<b>12. Fase de defunción</b>		
1) IR <input type="checkbox"/>	2) Consolidación <input type="checkbox"/>	
3) Mantenimiento <input type="checkbox"/>	4) Vigilancia <input type="checkbox"/>	
<b>13. Causa de muerte</b>		
1) Actividad tumoral <input type="checkbox"/>	2) Infección <input type="checkbox"/>	
3) Actividad + Infección <input type="checkbox"/>		
<b>14. Fecha de defunción ( )</b>	Meses desde el Dx ( )	
<b>15. Defunción sin actividad</b>		
1) Sí <input type="checkbox"/>	2) No <input type="checkbox"/>	

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

ACTIVIDADES	Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Ajuste a la propuesta según conceptos de revisores																																								
Revisión y ajuste de instrumento de recolección de datos																																								
Desarrollo del marco teórico																																								
Recolección de la información																																								
Procesamiento de datos																																								
Análisis de resultados																																								
Informe final																																								

