



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
"DR. IGNACIO CHAVEZ"  
U.M.S.N.H

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA  
"EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS"

TESIS  
"RESPUESTA A ESTEROIDE EN PACIENTES CON  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA"

PRESENTA.  
MÉDICO RESIDENTE DE PEDIATRÍA FRANCO OSEGUERA  
ALVAREZ

PARA OBTENER EL TÍTULO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS:  
Dr. ELOY PEREZ RIVERA

MAESTRO EN CIENCIAS ONCOLOGO PEDIATRÍA

Morelia Michoacán; Octubre del 2014

## **AUTORIZACION**

---

DR. SAUL CASTRO JAIMES

DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA

“EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

---

DR. ANTONIO SANCHEZ SANCHEZ

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL

INFANTIL DE MORELIA “EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

### **ASESORES DE TESIS**

---

DR. ELOY PEREZ RIVERA

MEDICO PEDIATRA ONCOLOGO

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

---

DR. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO

MAESTRO EN INVESTIGACION EN SALUD PÚBLICA

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

---

DRA. FRANCO OSEGUERA ALVAREZ

MEDICO RESIDENTE DE PEDIATRIA

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico esta Tesis primeramente a Dios por haberme dado el regalo de la vida, llenarme de salud y fuerza para continuar en este camino largo y a veces sinuoso de la vida. A mis padres Vicente Oseguera Comparan y Ángeles Álvarez Ramos quienes me dieron la vida y quienes han estado al pendiente en las etapas de mi vida y me han apoyado incondicionalmente a cumplir mis objetivos y son mi gran motor e ideal a seguir. A mis hermanos Amando Oseguera Álvarez Y Oscar Oseguera Álvarez quienes me han brindado su apoyo incondicional y me alentaron a seguir superándome y a nunca dejarme vencer por los obstáculos que la vida me presenta; a mi hermano Roberto Oseguera que aunque físicamente no está con nosotros(+) siempre está en mi pensamiento y en mi corazón. A David Álvarez Ramos quien influyo en mi con sus consejos a no desistir en el objetivo para culminar como pediatra. A mi tutor de tesis , El Doctor Eloy Pérez Rivera quien me apoyo en este proyecto de investigación , A los doctores del Hospital Infantil de Morelia, incluyendo a mi tutor que contribuyeron a mi formación como Pediatra orientándome y compartiéndome de sus sabios consejos ,conocimientos y su valiosa amistad desinteresadamente. A la Dra. Blanca Olga Gutiérrez quien me brindo su amistad y me permitió estar con ella en su consulta compartiéndome de su sabios conocimientos en el área de la Endocrinología. Sin dejar de mencionar a todos mis Amigos que a lo largo de mí vida se han involucrado en ella y me brindaron su apoyo en los buenos y malos momentos que conforma mi vida.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia de la prednisona para aclaramiento de blastos periféricos en niños con Leucemia linfoblástica Aguda atendidos en el Hospital infantil de Morelia

**METODOS:** Estudio de tipo observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron los pacientes con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de Morelia quienes se le realizaron estudios de cariotipo e inmunofenotipo así como la respuesta blastica al uso de esteroide en el año de 2009 al 2012.

**RESULTADOS:** En el periodo comprendido, ingresaron en el Hospital Infantil de Morelia , recibieron atención de Enero del 2009 a Diciembre del 2012, un total de 110 pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica Aguda de los cuales 61 fueron del sexo masculino y 49 del sexo femenino. Correspondiendo un porcentaje mayor a los niños con el 55.45%. De los 110 pacientes reportados con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tenemos 78(71%) pacientes que respondieron favorablemente al esteroide y 32(29%) pacientes que tuvieron una mala respuesta al esteroide.

**CONCLUSIONES:** La respuesta a esteroide encontrada por nuestro grupo fue diferente a lo que se considera a nivel internacional. Nuestros pacientes presentaron una tasa mayor de mala respuesta a esteroide, incluso hasta tres veces mayor a los publicado por el NCI y el ASH que tradicionalmente se ha considerado que existe un 10% de malos respondedores. No se observó impacto en los malos respondedores en cuanto a una mayor tasa de recaídas, situación clínica que sería lo esperado en pacientes que muestran mala respuesta al esteroide.

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica aguda, respuesta al esteroide, factores pronósticos de leucemia linfoblástica aguda.

## ABSTRACT

**Object:** To evaluate the efficacy of prednisone for clearance of peripheral blast in children with acute leukemia linfoblastica treated at the Children's Hospital of Morelia.

**METHODS:** An Observational, retrospective longitudinal and descriptive. Patients with the performed of acute lymphoblastic leukemia at children's hospital of Morelia those studies were performed karyotype and immunophenotype and blast response to steroid therapy in the year 2009 to 2012.

**RESULTS:** During the period covered, entered the Children's Hospital of Morelia, received care from January 2009 to December 2012, a total of 110 patients diagnosed with Acute lymphoblastic leukemia of which 61 were male and 49 female. Corresponding a higher percentage of children with 55.45%. Of the 110 reported patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia have 78(71%) patients who responded favorably to steroid and 32(29%) patients who had a poor steroid response.

**Conclusions:** The response to steroid found by our group was different from what is considered internationally. Our patients had a higher rate of poor response to steroid, even up to three times greater than published by the NCI and ASH that traditionally has been considered that there is a 10% poor responders. No impacts on poor responders were observed for a higher rate of relapse, clinical situation that would be expected in patients showing poor response to steroid.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, response to steroid, prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia.

## CONTENIDO

### Página

Índice general.....	II
Resumen.....	V
Abstrac.....	VI

## INDICE GENERAL

	Pagina
1. Marco Teórico.....	1
1.1. Leucemia Linfoblastica Aguda.....	2
1.1.1. Incidencia y Características Epidemiológicas.....	2
1.1.2. Patogénesis.....	4
1.1.3. Manifestaciones Clínicas.....	5
1.1.4. Diagnostico.....	6
1.2 Factores Pronósticos de la Leucemia Linfoblastica Aguda.....	6
1.2.1. Características de los pacientes que afectan el pronóstico.....	7
a) Edad en el momento diagnostico.....	7
b) Recuento de Leucocitos en el momento del Diagnóstico.....	8
c) Compromiso del SNC en el momento del Diagnóstico.....	9
d) Compromiso Testicular en el momento del Diagnóstico.....	9
e) Síndrome de Down.....	10
f) Sexo.....	10
e) Raza.....	10
1.2.2. Características de las Células leucémicas que afectan el Pronóstico.....	11

a) Características Morfológicas.....	11
b) Inmunofenotipo.....	12
c) Leucemia Linfoblástica de Células B.....	16
d) Leucemia Linfoblástica de Células T.....	18
e) Expresión del Antígeno Mieloide.....	20
f) Alteraciones Citogenéticas .....	21
1.2.3. Respuesta al tratamiento inicial que afecta el pronóstico.....	23
a) Respuesta en la sangre periférica a la profase esteroidea.....	24
1.2.4 Grupo de Riesgo del Children´s Oncology Group.....	24
1.2.5 Grupo de Riesgo Berlin –Francfort-Munster.....	25
3. Definición del Problema.....	27
4. Justificación.....	28
5. Hipótesis.....	29
6. Objetivo.....	30
6.1 General.....	30
6.2 Específicos.....	30
7. Material y Métodos.....	31
7.1. Universo del Trabajo.....	31
7.2. Criterios de Selección.....	31
7.2.1. Criterios de Inclusión .....	31
7.2.2. Criterios de Eliminación.....	31
8. Definición de variables.....	32

9. Organización de la investigación .....	33
10. Calendario.....	33
11. Recursos.....	34
12. Descripción de procedimientos.....	35
13. Aspectos Éticos.....	35
14. Resultados.....	36
15. Discusión.....	46
16. Conclusión.....	49
17. Referencia Bibliográficas.....	50
18. Anexos.....	56

## **1. MARCO TEORICO**

La siguiente revisión engloba los elementos más relevantes para comprender la enfermedad, siendo objeto de nuestro estudio los factores pronóstico y la respuesta al esteroide en la profase del tratamiento del niño con Leucemia linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de Morelia. No se busca agotar el tema, puesto que es excesivamente extenso, aunque respecto al tema de estudio de investigación no existen un gran número de estudios pediátricos, resultaría inoficioso recoger la totalidad de conceptos expresados en relación con la enfermedad. Considerando lo anterior, la revisión se orienta a comprender la enfermedad, cómo afecta a la población y cuáles son los puntos básicos en los cuales se presentan las alteraciones que desencadenan el desarrollo de la neoplasia, con una brevísima revisión de los conceptos actuales de terapia y pronóstico basados en el riesgo.

### **1.1. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

Las neoplasias hematolinfoides han sido consideradas históricamente como un gran grupo de enfermedades que comparten entre sí el compromiso de médula ósea, y otros órganos, por la expansión clonal y desordenada de una, o varias, líneas celulares originadas de una célula alterada.

Desde las clasificaciones más antiguas, pasando por FAB y REAL, y la actual clasificación de OMS, se ha demostrado la dificultad que plantean estas neoplasias en su comprensión y el incremento en la información disponible para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Algunos de los avances más significativos en la terapia de leucemias en los últimos veinte años han ocurrido con las leucemias linfoblásticas agudas B y T. La “tasa de cura”, o períodos libres de enfermedad a cinco años, supera para algunas leucemias B el 80%. Sin embargo, algunos tipos están relacionados con bajas tasas de remisión y altas tasas de recurrencia. Los perfiles citogenéticas, el

genotipo y el inmunofenotipo de las células malignas han tenido considerable impacto en el reconocimiento de la estratificación de riesgo con el reconocimiento de grupos de bajo y alto riesgos. Esta estratificación ha permitido el desarrollo de regímenes terapéuticos más específicos, logrando tasas de remisión más altas en grupos de alto riesgo, y reduciendo la toxicidad en los grupos de bajo riesgo.

### **1.1.1 INCIDENCIA Y CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS**

La LLA es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia en los niños y representa aproximadamente 25% de los diagnósticos de cáncer en los niños menores de 15 años.(1,3,4) La LLA se presenta a una tasa anual de 35 a 40 casos por millón de personas en los Estados Unidos(3,4,6). En los Estados Unidos, hay alrededor de 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años diagnosticados anualmente con LLA.(6,7) Durante los últimos 25 años, se ha presentado un aumento gradual de la incidencia de la LLA.(3,4,8,1) . En Francia la frecuencia anual es de 400; en España 4 de 250/millón. En México en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, de 4,076 pacientes oncológicos estudiados entre 1980 a 1995, 1,427 tuvieron leucemia aguda; de ellos 1,169 fueron leucemia aguda linfoblástica (81.6%) y 258 leucemia aguda no linfoblástica (18.4%) .(9)

La leucemia aguda linfoblástica (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia.(1,2) Fajardo y colaboradores informan que en México la leucemia aguda ocupa el primer lugar y corresponde a 34.4% del total de neoplasias de éstas, la LLA es la más frecuente (83.3%)(7).

El estudio señala que la frecuencia también va en aumento en la República Mexicana y que probablemente se debe a una menor mortalidad por neumonías, diarreas, padecimientos neonatales y congénitos en la población infantil en vista de su diagnóstico temprano y manejo correcto.(7)

Se observó un aumento marcado de la incidencia de LLA en los niños entre 2 y 3 años (>90 casos por 1 millón al año), con tasas que disminuyeron a menos de 30 casos por millón a los 8 años de edad. La incidencia de LLA en niños entre 2 y 3 años es casi 4 veces mayor que en los lactantes y es, del mismo modo, de 4 a 5 veces mayor que en los niños de 10 años o más.(3,4) En Pediatría, la edad más frecuente de presentación es el grupo de 3 a 5 años.(1)

La incidencia más alta de LLA se observa en niños hispanos (43 casos por millón). La incidencia es mucho mayor en niños blancos que en niños negros; se observa una incidencia de LLA 3 veces mayor en niños blancos que en niños negros de 2 a 3 años.(3,4,6).

Algunas alteraciones genéticas están relacionadas con la aparición de LLA, como son la neurofibromatosis, el síndrome de Shwachman,<sup>6</sup> el síndrome de Bloom,<sup>7</sup> la ataxia telangiectasia y, especialmente, el síndrome de Down. Este último síndrome presenta un mayor riesgo acumulativo de desarrollar LLA, con 2.1% al llegar a los cinco años de edad y de 2.7% a los 30 años.(1).

En América Latina se ha reportado que la incidencia de LLA es mayor a la descrita en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón por año. Es probable que los pacientes con LLA en América Latina sean portadores de variaciones genéticas que predisponen al desarrollo de esta neoplasia.(1)

En los últimos años han existido avances notables en su tratamiento moderna con quimioterapia sistémica y terapia pre sintomática específica al sistema nervioso central, con supervivencia libre de eventos a cinco años de 75-80% sin embargo, existe un grupo de pacientes donde el resultado no es exitoso y mueren por actividad leucémica a pesar del uso sistemático de esquemas de tratamiento similares a los de los pacientes curados. Estas diferencias han llevado al reconocimiento de ciertos factores pronósticos independientes. Aún quedan numerosas incógnitas de tipo biológico y terapéutico para lograr la cura de niños afectados(7,9)

### 1.1.2 PATOGÉNESIS

En 5% se relaciona con aparición de síndromes genéticos, como el de Down, con mayor riesgo de manifestar leucemia linfoblástica aguda; inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia, y síndrome de Wiskott-Aldrich, otra enfermedad con alto riesgo de padecer LLA. El factor hereditario es raro, sólo juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento. Incluso se observó que el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de probabilidades de que el otro la manifieste. En caso de que un gemelo la padezca en el primer año de vida, el otro la tendrá unos meses después. Resultados de estudios moleculares demostraron metástasis intrauterina de un gemelo a otro a través de la circulación placentaria.

Hay varios factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica:

- Ambientales: como la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki.
- Ocupacionales: como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.
- Quimioterapia y radioterapia previas.
- Algunos fármacos como la fenitoína.
- Tabaquismo antes y durante el embarazo como causa de leucemia linfoblástica aguda en niños, al igual que consumo materno de alcohol en el embarazo.
- Dieta rica en nitratos.
- Agentes infecciosos, sobre todo virales, como causas de enfermedades neoplásicas. Un ejemplo de este último punto son los linfomas no Hodgkin que se relacionan con aparición de infección viral. Las células tumorales de Burkitt africano contienen el genoma del virus Epstein-Barr (VEB), que expresa el receptor CD21 del mismo virus; sin embargo, no hay pruebas directas de células B o T en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). El VEB se vincula con linfoma de

Burkitt o LLA-L3, y también se han demostrado linfomas relacionados con VIH.5 Otro agente infeccioso es el virus inotrópico humano tipo 1, agente causal de leucemia (linfoma de células T).(11,3,6,2).

### **1.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la medula ósea, de infiltración extramedular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria. Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extra medulares más afectados, y el grado de organomegalia es más importante en niños que en adultos: en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía.(1,11)

Otras manifestaciones clínicas que aparecen en pacientes con leucemia linfoblástica son:

- Masa mediastínica, observada en 7 a 10% de niños y 15% de adultos, que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope.
- Engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a obstrucción linfática, ambas se diagnostican por ultrasonografía.
- Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva.
- Nódulos subcutáneos (leucemia cutis).

- Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz).
- Parálisis de los pares craneales.
- Priapismo (debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro).

La leucemia linfoblástica aguda casi siempre produce signos o síntomas y se detecta en el examen rutinario.

La anemia, la neutropenia y la trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, que muestran grave afección de la médula ósea por las células leucémicas.(2,3,11)

#### **1.1.4. DIAGNOSTICO:**

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico (infiltrativo, hemorrágico, anémico y febril). La sospecha clínica debe ser complementada con pruebas hematológicas y metabólicas.

El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, de donde se obtiene muestra para realizar estudios de morfología, citoquímica, fenotipo, cariotipo y de biología molecular. Además, deben realizarse la punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo y la radiografía de tórax para la búsqueda de masas mediastinales.(1) Con base en las características morfológicas de los linfoblastos, la LLA se clasifica en L1, L2 y L3, de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB).(1)El fenotipo más común en pacientes con LLA corresponde al de células precursoras B y representa el 80-85% de los casos de LLA infantil. El inmunofenotipo T se asocia con características clínicas de mal pronóstico.(1)

## **1.2. FACTORES PRONOSTICOS DE LA LEUCEMIA LINFLOBLASTICA AGUDA**

## **1.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE AFECTAN EL PRONÓSTICO:**

### **a) Edad en el momento del diagnóstico.**

Es de gran importancia pronóstica; refleja las características biológicas de la LLA en los diferentes grupos de edad. Los niños de uno a diez años de edad tienen un pronóstico más favorable que los de mayor edad.

Los menores de un año con LLA tienen un riesgo alto si no responden al tratamiento. Sin embargo, con pruebas de laboratorio que incluyen biología molecular, se pueden relacionar ciertas alteraciones en el reordenamiento del gen MLL en la banda cromosómica 11q23 que se puede detectar en las células leucémicas de un gran porcentaje de niños menores de dos años con LLA . Un mal pronóstico en menores de un año con LLA se relaciona con la presencia del reordenamiento del gen MLL. Los niños sin reordenamiento genético MLL suelen tener más de seis meses de edad; tienen cifras de leucocitos por debajo de 10,000/mm<sup>3</sup> y mejor pronóstico que los que poseen reordenamiento genético MLL.

- **Lactantes (menores de 1 año)**

Los lactantes con LLA tienen un riesgo particularmente alto de fracaso del tratamiento. El fracaso del tratamiento es más común en los siguientes grupos:(8-11)

- Lactantes menores de 6 meses (con un pronóstico aún más precario que aquellos de 60 a 90 días).
- Lactantes con recuentos leucocitarios extremadamente altos en el momento de la presentación.
- Lactantes con una respuesta precaria a la profase de prednisona.

Los blastocitos de los lactantes con translocaciones de MLL suelen ser negativos para CD10 y expresar índices elevados de FLT3. Por el contrario, los lactantes cuyas células leucémicas muestran una configuración génica de MLL presentan,

con frecuencia, un inmunofenotipo de células precursoras B positivo para CD10. Estos lactantes tienen un desenlace mucho mejor que aquellos con LLA caracterizada por translocaciones de MLL.(10,13,16)

- **Niños pequeños (de 1 a <10 años)**

Los niños pequeños (de 1 a <10 años) tienen una mejor supervivencia sin enfermedad (SSE) que los niños grandes, los adolescentes y los lactantes. El pronóstico mejorado en los niños pequeños se explica, al menos en parte, por la mayor frecuencia de características citogenéticas favorables en los blastocitos leucémicos, como hiperdiploidía con 51 o más cromosomas o trisomías cromosómicas favorables, o ETV6-RUNX1 (t(12;21), conocida también como translocación de TEL-AML1)(1,7 17,18,19)

- **Adolescentes y adultos jóvenes (≥10 años)**

En general, el desenlace de pacientes de 10 años y más es inferior al de los pacientes de 1 año o menores de 10. Sin embargo, el desenlace de los niños grandes, en particular de los adolescentes, ha mejorado de manera significativa con el tiempo.(20-22) Las tasas de supervivencia a 5 años de adolescentes entre 15 y 19 años aumentaron de 36 (1975–1984) a 72% (2003–2009).[23-25] En varios estudios retrospectivos, se ha indicado que los adolescentes de 16 a 21 años tienen un mejor desenlace cuando se tratan según protocolos usados en niños, en lugar de aquellos usados en adultos.

### **b) Recuento de GB en el momento del diagnóstico**

Una cifra elevada de leucocitos significa mayor riesgo de que el tratamiento fracase en pacientes con LAL de estirpe de células precursoras B y células T. Generalmente la cifra de 50,000/mL leucocitos se considera como el umbral entre un pronóstico bueno y uno desfavorable.(1)

### **C) Compromiso del sistema nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico.**

*El estado del SNC* al momento del diagnóstico también tiene valor pronóstico; quienes padecen del

SNC al momento del diagnóstico ( $^{35}$ WBC/mL con citocentrífuga “cytospin” positiva para blastos), tienen mayor riesgo de fracaso con el tratamiento, tanto el sistémico como el del SNC.

La afectación del SNC por citocentrífuga se clasifica como lo muestra el cuadro . Aun cuando haya menos de cinco blastos/mL existe mayor riesgo de una recaída del SNC. Esto obliga a la evaluación de la citología del líquido cefalorraquídeo como prueba diagnóstica en la LLA.

- **SNC1:** Líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para blastocitos en la cytospin independientemente del recuento de GB.
- **SNC2:** LCR con menos de 5 GB/ $\mu$ l y positivo para blastocitos en la cytospin.
- **SNC3 (enfermedad del SNC):** LCR con 5 o más GB/ $\mu$ l y positivo para blastocitos en la cytospin.

Los niños con LLA que presentan enfermedad en el SNC (SNC3) en el momento del diagnóstico tienen un riesgo más alto de fracaso del tratamiento (tanto del SNC como sistémico) que los pacientes con clasificación SNC1 o SNC2.(25)

### **d) Compromiso testicular en el momento del diagnóstico.**

El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los niños varones, con más frecuencia, en la LLA de células T.

En los primeros ensayos de LLA, el compromiso testicular en el momento del diagnóstico fue un factor pronóstico adverso. Sin embargo, no parece que el

compromiso testicular en el momento del diagnóstico tenga importancia pronóstica con un tratamiento inicial más intensivo.

**e) Síndrome de Down (trisomía 21).**

Parece que la menor SSC y SG de los niños con síndrome de Down guarda relación con tasas más altas de mortalidad vinculada con el tratamiento y con la ausencia de características biológicas favorables, como ETV6-RUNX1 o trisomías de los cromosomas 4 y 10.(15) En un informe del COG, en pacientes de LLA de células B precursoras sin translocaciones de MLL, BCR-ABL1, ETV6-RUNX1 o trisomías de los cromosomas 4 y 10, la SSC y la SG fueron similares en los niños con síndrome de Down o sin este.(15) Ciertas anomalías genómicas, como las deleciones de IKZF1, aberraciones de CRLF2 y mutaciones de JAK se observan, con mayor frecuencia, en la LLA que se presenta en niños con síndrome de Down que en aquellos sin este síndrome.

**f) Sexo.**

En algunos estudios, el pronóstico de las niñas con LLA es un poco mejor que el de los niños con esta enfermedad.(12,1) Una de las razones del mejor pronóstico de las niñas es la presentación de recaídas testiculares en los niños, pero parece que estos tienen un aumento de riesgo de recaída en la médula ósea y el SNC por razones que no se comprenden bien.(1)

**g) Raza.**

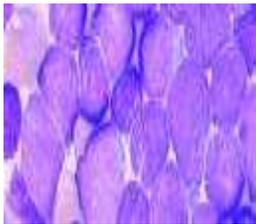
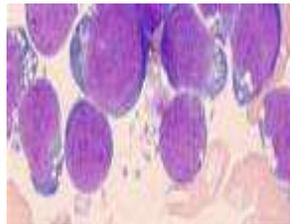
La razón de los mejores desenlaces en los niños blancos y asiáticos que en los niños negros e hispanos se explica, al menos, de manera parcial, por el amplio espectro de subtipos de LLA. Por ejemplo, los niños negros tienen una mayor incidencia relativa de LLA de células T y menores tasas de subtipos genéticos favorables de LLA de células B precursoras. Es posible que las diferencias en el desenlace también obedezcan al cumplimiento del tratamiento.(1)

## 1.2.2. CARACTERISTICAS DE LAS CELULAS LEUCEMICAS QUE AFECTAN EL PRONOSTICO.

### a) Características morfológicas.

En el pasado, los linfoblastos de la LLA se clasificaban según los criterios de la clasificación franco-americano-británica (FAB) como morfología L1, morfología L2 o morfología L3.(13) No obstante, dada la carencia de importancia pronostica independiente y la naturaleza subjetiva de este sistema de clasificación, ya no está en uso.

**Cuadro 2.** Clasificación citomorfológica de leucemias agudas linfoblásticas (LAL) de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco Americano -Británico (FAB)

<i>Rasgos citológicos</i>	L1	L2	L3
			
Tamaño celular	pequeño	Grande, Heterogeneo	Grande, homogeneo
Cromatina Nuclear	Homogénea	Variable Heterogénea	Finamente homogénea
Forma nuclear	Regular con indentación ocasional	Irregular comúnmente	Regular Redondo
Nucléolos	Invisibles o pequeños	visible grande uno o mas	Prominentes uno o más
Cantidad de citoplasma	Escaso	variable	Variable moderada
Basofilia del citoplasma	Claro poco intenso	Variable, intenso en algunos	Muy intenso
Vacuolización del citoplasma	variable	variable	prominente

En la mayoría de los casos de LLA en los que se muestra una morfología L3, se expresan inmunoglobulina (Ig) de superficie y tienen una translocación del gen C-MYC idéntica a la que se observa en el linfoma de Burkitt (es decir, t(8;14)). Los pacientes con esta forma específica poco frecuente de leucemia (células B maduras o leucemia de Burkitt) se deben tratar de acuerdo con los protocolos para el linfoma de Burkitt.

#### **b) Inmunofenotipo.**

En los últimos años se ha avanzado mucho en la caracterización fenotípica de las células normales de la médula ósea y las de las neoplasias hematológicas, debido al gran progreso en la citometría, en la química de los fluorocromos, en la tecnología láser y en los métodos de separación celular. Esto ha hecho posible el uso sistemático de inmunofenotipos con múltiples “marcajes”, tanto en el laboratorio clínico como de investigación.

Las pruebas de laboratorio oncológico han permitido ampliar la batería de estudios para evaluar a un niño con cáncer y han hecho posible alcanzar el nivel molecular, conociendo los mecanismos más íntimos de la célula maligna, como ocurre en los oncogenes. De ahí que algunos marcadores tengan valor diagnóstico y valor pronóstico.(9)

La citometría de flujo (CF) es la medición de las propiedades de las células que se encuentran suspendidas en un fluido y que interrumpen un haz de luz láser. El método permite el análisis cualitativo y cuantitativo de diferentes propiedades como tamaño, estructura y contenido (análisis multiparámetro), de poblaciones celulares en líquidos corporales, así como de cualquier partícula tan pequeña como 0.1  $\mu\text{m}$ . La dispersión de la luz fue usada como un indicador de la presencia de una célula, y el reporte Coons y Kaplan de la conjugación de la fluoresceína a los anticuerpos constituyó un descubrimiento importante que permitió la identificación de antígenos tisulares por anticuerpos específicos usando fluorescencia.(14)

Los criterios actuales para la estratificación de los pacientes en distintos grupos de riesgo no sólo son clínicos (edad, número de leucocitos, infiltración del sistema nervioso central (SNC) y respuesta inicial al tratamiento, entre otros), sino también se basa en inmunofenotipos, alteraciones genéticas y moleculares.(9)

El análisis inmunofenotípico tiene como objetivo asignar el linaje a la proliferación blástica una vez definido el diagnóstico morfológico y es útil para predecir el comportamiento de las poblaciones linfocitarias.(15)

Las leucemias agudas (LA) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por una expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas transformadas.(2) En la actualidad, es posible identificar utilizando un panel de anticuerpos monoclonales (AcMo), la línea específica de origen de las células leucémicas y su nivel de maduración. Estos estudios de inmunofenotipaje celular (IFC) son esenciales para distinguir la leucemia linfocítica aguda (LLA) de la leucemia mieloide aguda pobremente diferenciada (LMA<sup>33</sup> M0), y clasificar la primera en subtipos inmunológicos.(1,2)

En un estudio se analizaron el inmunofenotipo de las células leucémicas en un grupo de niños con diagnóstico de LA para conocer la frecuencia de los distintos subtipos inmunológicos y su posible relación con la supervivencia global de los pacientes, así como comparar estos resultados con los publicados por otros autores.(2)

La distribución de los diferentes subtipos de LLA del niño en Cuba es similar a la que se observa en países como Inglaterra, Estados Unidos, Italia o Alemania. Esta misma distribución se ha descrito en otros países como Taiwan, Australia, en niños blancos de Sudáfrica, así como en niños mexicanos y caucásicos chilenos.(2) La mayoría de los pacientes con LLA de estirpe B se identificaron con el fenotipo común (81,3 %), lo que confirma la conocida preponderancia de este subtipo inmunológico en la infancia.

Esta variedad incide con similar frecuencia en ambos sexos, preferentemente entre los 2 y 5 años de edad; la mayoría de los pacientes poseen baja masa tumoral reflejada en el recuento leucocitario y raramente poseen masa mediastínica. La LLA común pudiera resultar de una respuesta anómala a una infección común, probablemente viral, que ocurre relativamente tardía en la infancia en los países más desarrollados. La frecuencia de LLA pro-B en este estudio es similar a informes de otros investigadores. Esta variedad, antes denominada nula, predomina en niños menores de 1 año, y probablemente representa el estadio más precoz de la diferenciación de los precursores de célula B. La incidencia de LLA pre-B es semejante a la informada por algunos grupos iberoamericanos (del 4,5 al 11 %) y menor que la señalada por grupos anglosajones (del 18 al 25 %).<sup>8,17</sup> Si bien se desconoce el motivo de esta diferencia, esto podría estar relacionado con factores genéticos y ambientales, como se ha planteado con otros subtipos de leucemias.<sup>(2)</sup> En un estudio la frecuencia de la LLA-T (15,3 %), se comportó de forma similar a la encontrada en países desarrollados, y menor a la observada en investigaciones en India, Egipto, África ecuatorial y en niños mapuches chilenos, en los cuales existe un incremento del fenotipo T,<sup>14,18,19</sup> lo que pudiera explicarse por la alta frecuencia de infecciones precoces en la infancia en los países menos desarrollados, debido al hacinamiento y al menor nivel de protección con vacunas, lo que estimula su inmunidad y aumenta la incidencia relativa de leucemia T.<sup>14</sup> La mayoría de las LMA presentan fenotipos heterogéneos, en contraste con las LLA, que generalmente muestran expresión homogénea de sus marcadores antigénicos. Virtualmente los antígenos pan-mieloides CD13 y CD33 se expresan juntos por los blastos mieloides; sin embargo, en una minoría de los casos, estos expresan solo uno de estos antígenos.<sup>(2)</sup>

El IFC es muy útil para el diagnóstico de las variedades M0 y M7, ya que estos blastos no muestran características típicas de diferenciación mieloides, tanto morfológicas como citoquímicas, entre ellas la actividad de la mieloperoxidasa, por lo que no es posible sobre estos datos descartar el diagnóstico de una LLA.<sup>(2)</sup>

El IFC es útil además en la identificación de subgrupos de LA con pobre pronóstico.<sup>21</sup> En un estudio se encontró una mayor sobrevida en los pacientes con LLA de estirpe B en relación con los de estirpe T y mieloide, lo cual es similar a lo encontrado por otros autores.<sup>(2)</sup> Las variedades de LLA pro-B, LLAT(CD1-/CD3-) y LMA CD7+ se han identificado como las de peor pronóstico.<sup>(2)</sup> En nuestro estudio se comprobó que dentro de las LLA de estirpe B, las pro-B mostraron una menor sobrevida. La expresión de marcadores mieloides en la LLA del adulto se ha asociado con un pobre pronóstico; sin embargo, en niños esta correlación no ha sido demostrada<sup>(2)</sup>. El IFC demostró ser útil para el diagnóstico y la clasificación de la LLA, de las variedades M0 y M7 de la LMA, de la LAH, así como para la identificación de grupos de peor pronóstico<sup>(2)</sup>.

En mayo del 2005 se llevó a cabo en la Ciudad de Querétaro, México, la segunda Conferencia de Consenso Latinoamericano para la inmunofenotipificación de padecimientos hematológicos malignos, cuyo objetivo fue el de actualizar las recomendaciones emanadas de la Primera Conferencia de Consenso . Se estableció la utilidad clínica del inmunofenotipo para la clasificación, pronóstico y seguimiento de los pacientes con leucemia aguda (LA), y para el diagnóstico, clasificación y pronóstico<sup>(14)</sup>.

El Pediatric Oncology Group (POG) como el Dana Farber Cancer Institute consideran como factor de riesgo el inmunofenotipo leucémico. El POG, en sus protocolos AlinC 14 y T3 demostró que el inmunofenotipo de células T es un marcador de pobre pronóstico comparado con la LAL de precursor B, con supervivencia libre de eventos a cuatro años de 50 a 60% para el inmunofenotipo T<sup>(5)</sup>.

La OMS, en 2001 hizo énfasis en la importancia de las alteraciones genéticas con una nueva clasificación. En esta clasificación, cada enfermedad es una entidad biológica distinta, definida por criterios clínicos y por sus rasgos morfológicos, de inmunofenotipo y genético, tanto citogenético como molecular.<sup>(26)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la LLA en los siguientes tipos.(15)

- **Leucemia linfoblástica de células B.**
- **Leucemia linfoblástica de células T.**

Tanto la leucemia linfoblástica de células B como la de células T pueden coexpresar antígenos mieloides. Es necesario diferenciar estos casos de la leucemia de linaje ambiguo.

**c) Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (leucemia linfoblástica de células B según la OMS)**

Antes de 2008, la OMS clasificó la leucemia linfoblástica de células B como *leucemia linfoblástica de células B precursoras* y esta terminología todavía se usa con frecuencia en la bibliografía de LLA infantil para diferenciarla de la LLA de células B maduras. La LLA de células B maduras actualmente se denomina leucemia de Burkitt y requiere un tratamiento diferente del que se ha administrado para la LLA de células B precursoras. En este sumario se continuará usando la antigua terminología.

La LLA de células B precursoras, que se define por la expresión de CD79a, CD19, HLA-DR y otros antígenos citoplasmáticos relacionados con las células B, representa entre 80 y 85% de los casos de LLA infantil. Alrededor de 90% de los casos de LLA de células B precursoras expresan el antígeno de superficie CD10 (llamado previamente antígeno común de LLA [cALLa]). La ausencia de CD10 se relaciona con translocaciones de MLL, en particular, t(4;11) y un desenlace precario.[10,12] No está claro si la negatividad para CD10 tiene una importancia pronóstica independiente en ausencia de un reordenamiento del gen MLL.(13)

Los siguientes son los principales subtipos de LLA de células B precursoras:

- LLA de células B precursoras común (positiva para CD10 y sin Ig de superficie o citoplasmática)

Aproximadamente tres cuartos de los pacientes con LLA de células B precursoras presentan el inmunofenotipo de células B precursoras y tienen el mejor pronóstico. Los pacientes con citogenética favorable casi siempre muestran un inmunofenotipo común de células B precursoras.

- LLA pro-B (negativa para CD10 y sin Ig de superficie o citoplasmática)

Aproximadamente 5% de los pacientes presenta el inmunofenotipo Pro-B. Pro-B es el inmunofenotipo más común que se observa en los lactantes y se relaciona, a menudo, con reordenamientos del gen MLL.

- LLA Pre-B (presencia de Ig citoplasmática)

Las células leucémicas de los pacientes con LLA Pre-B contienen Ig citoplasmática y 25% de estos presentan la translocación t(1;19) de TCF3-PBX1 (también conocida como fusión de E2A-PBX1) .(14)

Aproximadamente 3% de los pacientes presenta LLA Pre-B transicional, con expresión de Ig de superficie de cadena pesada sin expresión de cadena ligera, compromiso del gen C-MYC o morfología L3. Los pacientes con este fenotipo responden bien al tratamiento que se usa para la LLA de células B precursoras.(22)

Aproximadamente 2% de los pacientes que presentan leucemia de células B maduras (expresión de Ig de superficie, por lo general, con morfología L3 según FAB y una translocación que compromete el gen C-MYC), también conocida como leucemia de Burkitt. El tratamiento de la LLA de células B maduras se basa en el tratamiento para el linfoma no Hodgkin y es completamente diferente al de la LLA de células B precursoras. Los casos poco frecuentes de leucemia de células B maduras que carecen de Ig de superficie, pero tienen morfología L3 con translocaciones del gen C-MYC se deben tratar también como leucemia de células B maduras.(22) (Para mayor información sobre el tratamiento de niños con LLA de células B y linfoma de Burkitt.

## Panel de anticuerpos para la inmunofenotipificación de la leucemia aguda

### Linfoblástica de precursor de células B.

Estadio de diferenciación	Inmunofenotipo
Pre B nula	HLA-DR
Pre B precoz	HLA-DR, TDT, CD19, CD22, CD24
Pre B común	HLA-DR, TDT, CD19, CD22, CD24, CD10
Pre B tardío	HLA-DR, TDT, CD19, CD22, CD24, CD10, CD20
Pre B	HLA-DR, TDT, CD19, CD22, CD24, CD10, CD20, IgC
B	HLA-DR, TDT, CD19, CD22, CD24, CD10, CD20, IgC, IgS
Mieloide	CD13, CD33, MPO.

Linaje*	Madurez	Sub-clasificación	Opcional**
CD19	HLA-DR	CD10	CD20
CD79a (citoplásmico)	TdT	Ig superficie	CD38
	CD34	Cadenas $\mu$	
	CD45	citoplásmicas	

\*Ambos marcadores CD19 y CD79a deben estar presentes.

\*\* La inclusión de CD20 y CD38 se consideró como informativa para la búsqueda de anomalías genéticas comunes en la LAL-B.(53)

### Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas

El fenotipo B común (CD10+) se asocia a mejor pronóstico que el pre B precoz o T. Las LLA B (SIg+) tienen un comportamiento más agresivo y se manejan como un grupo aparte. Se ha establecido también como un grupo agresivo de leucemias, las que expresan antígenos de diferenciación mieloide asociados: CD13, CD33.(27).

#### d) Leucemia linfoblástica aguda de células T

La LLA de células T se define por la expresión de los antígenos relacionados con las células T (CD3 citoplásmico, con CD7 más CD2 o CD5) en los blastocitos

leucémicos. La LLA de células T se relaciona, con frecuencia, con una constelación de características clínicas, como las siguientes:(17,16,21)

- a. Sexo masculino.
- b. Edad avanzada.
- c. Leucocitosis.
- d. Masa mediastínica.

Con un tratamiento intensivo adecuado, los niños con LLA de células T tienen un desenlace casi similar al de los niños con LLA de linaje B.(17,16,21)

Hay pocos factores pronósticos aceptados para pacientes con LLA de células T. Los datos sobre la importancia pronostica de los recuentos leucocitarios en el momento de presentación en la LLA de células T son contradictorios.[6,16-20] La presencia o ausencia de una masa mediastínica en el momento del diagnóstico no tiene importancia pronostica. En los pacientes con una masa mediastínica, la tasa de regresión de la masa carece de importancia pronostica.(22)

Las anomalías citogenéticas comunes en la LLA de linaje B (por ejemplo, hiperdiploidía) son poco frecuentes en la LLA de células T.(23,24)

Se han identificado translocaciones cromosómicas múltiples en la LLA de células T con muchas codificaciones génicas para los factores de transcripción (por ejemplo, TAL1, LMO1 y LMO2, LYL1, TLX1/HOX11 y TLX3/HOX11L2) que se fusionan con uno de los locus de receptores de células T, que produce una expresión aberrante de estos factores de transcripción en las células leucémicas(23) A menudo, estas translocaciones no son manifiestas al examinar el cariotipo estándar, pero se identifican con técnicas de detección más sensibles, como la hibridación fluorescente in situ (HFIS) o reacción en cadena de la polimerasa (RCP).[23] La expresión alta de TLX1/HOX11 producida por las translocaciones que afectan este gen se presenta en 5 a 10% de los casos de LLA de células T infantil y se relacionan con un resultado más favorable, tanto en adultos como en niños con LLA de células T.(27) La sobreexpresión del

TLX3/HOX11L2 producida por la translocación críptica t(5;14)(q35;q32) se presenta en aproximadamente 20% de los casos de LLA de células T infantil y parece relacionarse con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento, aunque no en todos los estudios.(27)

### ***Leucemia linfocítica aguda de células T precursoras temprana***

El subconjunto de casos de LLA de células T identificado por estos análisis representó 13% de todos los casos y estos se caracterizaron por un inmunofenotipo distintivo (negatividad para CD1a y CD8, con expresión débil de CD5 y coexpresión de marcadores de células madre o mieloides). En la caracterización molecular detallada de la LLA de células T precursoras temprana, se observó que esta entidad es altamente heterogénea a nivel molecular, sin ningún gen afectado individualmente por mutación o alteración del número de copias en más de un tercio de los casos.(28)

#### **e) Expresión del antígeno mieloide**

Hasta un tercio de los casos de LLA infantil se presentan células leucémicas que expresan antígenos de superficie de linaje mieloide. La expresión del antígeno de linaje mieloide parece estar relacionada con subgrupos específicos de LLA, en particular, aquellos con translocaciones de MLL y aquellos con reordenamientos del gen ETV6-RUNX1. La expresión del antígeno de superficie mieloide no tiene importancia pronóstico adversa independiente.(29)

Las leucemias de fenotipo mixto se dividen en los dos grupos siguientes:

Leucemias *bilineales* en las que hay dos poblaciones distintas de células, a menudo, una linfoide y otra mieloide.

Leucemias *bifenotípicas* en las que los blastocitos individuales exhiben características tanto de linaje linfoide como mieloide. Los casos bifenotípicos

representan la mayoría de las leucemias de fenotipo mixto.[46] Los pacientes con leucemias bifenotípicas de células B mieloides sin la fusión de ETV6-RUNX1 tienen una tasa más baja de remisión completa y una SSC mucho más precaria que los pacientes con LLA de células B precursoras. En algunos estudios se indica que los pacientes con leucemia bifenotípica pueden tener un mejor pronóstico con un régimen de tratamiento linfoide, en lugar de uno mieloides,[47,51,50] aunque todavía no está claro cuál es el tratamiento óptimo para estos pacientes.(30)

#### **f) Alteraciones Citogenéticas.**

Se ha mostrado que algunas anomalías cromosómicas recurrentes tienen importancia pronóstica, en especial, para la LLA de células B precursoras. Algunas anomalías cromosómicas se relacionan con desenlaces más favorables, como hiperdiploidía alta (51–65 cromosomas) y la fusión de ETV6-RUNX1. Otras se relacionan con un desenlace más precario, como el cromosoma Filadelfia (t(9;22)), reordenamientos del gen MLL (cromosoma 11q23) y amplificación intracromosómica del gen AML1 (iAMP21).(31)

#### **Anomalías cromosómicas con importancia pronóstica en la LLA infantil:**

Número de cromosomas

- ***Hiperdiploidía alta***

La hiperdiploidía alta, definida como la presencia de 51 a 65 cromosomas por célula o índice de ADN mayor de 1,16, se presenta en 20 a 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con muy poca frecuencia en la LLA de células T. La hiperdiploidía se puede evaluar por medio de la medición del contenido de ADN de las células (índice de ADN) o por cariotipo. La hiperdiploidía alta se presenta, por lo general, en los casos con factores pronósticos clínicamente favorables (pacientes de 1 a <10 años con recuento de GB bajo) y es por sí misma un factor pronóstico independiente favorable. Las células leucémicas

hiperdiploides son especialmente susceptibles a la apoptosis y a acumular concentraciones más altas de metotrexato y sus metabolitos activos de poliglutamato, lo que puede explicar el desenlace favorable que se observa con frecuencia en estos casos.(32)

Mientras el desenlace general de los pacientes con hiperdiploidía alta se considera favorable, se ha observado que factores como la edad, el recuento de GB, las trisomías específicas y la respuesta temprana al tratamiento, modifican la importancia pronóstico.

#### *Hipodiploidía (<44 cromosomas)*

Los casos de LLA de células B precursoras con un número de cromosomas menor que lo normal se subdividen de varias formas; en un informe se estratifican con base en el número modal de cromosomas en los siguientes cuatro grupos:

- Casi haploidía: 24 a 29 cromosomas (n = 46).
- Hipodiploidía baja: 33 a 39 cromosomas (n = 26).
- Haploidía alta: 40 a 43 cromosomas (n = 13).
- Casi diploidía: 44 cromosomas (n = 54).

La mayoría de pacientes con hipodiploidía se ubican en los grupos de casi haploidía y hipodiploidía baja; estos dos grupos tienen un aumento de riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con los casos no hipodiploides(33)

### **1.-Translocaciones cromosómicas**

#### *Translocación críptica de ETV6-RUNX1 (t(12;21), conocida anteriormente como TEL-AML1)*

La fusión del gen ETV6 en el cromosoma 12 con el gen RUNX1 en el cromosoma 21 se puede detectar en 20 a 25% de los casos de la LLA de células B precursoras, pero se observa en escasas ocasiones en la LLA de células T.La

t(12;21) se presenta con mayor frecuencia en los niños entre 2 y 9 años. Los niños hispanos con LLA tienen una incidencia más baja de t(12;21) que los niños blancos.(34)

### **Cromosoma Filadelfia (translocación t(9;22))**

El cromosoma Filadelfia t(9;22) está presente en aproximadamente 3% de los niños con LLA y conduce a la producción de una proteína de fusión de BCR-ABL1 con actividad de la tirosina cinasa.

Este subtipo de LLA es más común en niños grandes con LLA de células precursoras y con recuento de GB alto.

### ***Translocaciones de MLL***

Las translocaciones que involucran el gen MLL (11q23) se presentan en hasta 5% de los casos de LLA infantil y se relacionan, en general, con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento. La translocación t(4;11) es la más común e involucra el gen MLL en los niños con LLA y se presenta en aproximadamente 2% de los casos.(35)

Los pacientes con la translocación t(4;11) son, por lo habitual, lactantes con recuentos de GB altos; son más propensos que otros niños con LLA a presentar enfermedad del SNC y respuesta precaria a la terapia inicial.(35)

### **1.2.3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL QUE AFECTA EL PRONÓSTICO**

La rapidez con que se destruyen las células leucémicas después del inicio del tratamiento y el grado de enfermedad residual al final de la inducción se relacionan con un resultado a largo plazo. Dado que la respuesta al tratamiento está influida

por la sensibilidad de las células leucémicas a los fármacos, y la farmacodinamia y farmacogenómica del huésped, la respuesta temprana tiene una gran importancia pronóstico. Las siguientes son algunas de las formas que se han utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento de la células leucémicas:(36)

1. Determinación de la ERM.
2. Respuestas en la médula ósea en el día 7 y el día 14.
3. **Respuesta en la sangre periférica a la profase esteroide.**
4. Respuesta en la sangre periférica a la terapia de inducción multifarmacológica.
5. ERM en la sangre periférica antes del final de la inducción (día 8, día 15).
6. Fracaso de la inducción.

#### **A) Respuesta en la sangre periférica a la profase esteroide**

Este es el apartado que será objeto de nuestro estudio y el cual se aplicó en nuestros pacientes con LLA en el hospital infantil de Morelia en la cual los pacientes con una reducción del recuento de blastocitos periféricos de menos de 1.000/ $\mu$ l después de una profase de inducción de 7 días con prednisona y una dosis de metotrexato intratecal (una buena respuesta a la prednisona) tienen un pronóstico más favorable que el de los pacientes cuyos recuentos de blastocitos periféricos permanecen por encima de 1.000/ $\mu$ l (una respuesta precaria a la prednisona).[17] La respuesta precaria a la prednisona se observa en menos de 10% de los pacientes.[17,196] La estratificación del tratamiento para los protocolos de los ensayos clínicos del grupo Berlín-Fráncfort-Münster (BFM) se basa parcialmente en la respuesta temprana a la profase de prednisona de 7 días (que se administra de inmediato antes del inicio de la inducción multifarmacológica de la remisión).

#### **1.2.4. GRUPOS DE RIESGO DEL CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP**

En los protocolos del Children's Oncology Group (COG), los niños con LLA se estratifican inicialmente en grupos de tratamiento (con diferentes grados de riesgo

de fracaso del tratamiento) con base en un subconjunto de los siguientes factores pronósticos:

- Edad.
- Recuento de GB en el momento del diagnóstico.
- Inmunofenotipo.
- Alteraciones citogenéticas o genómicas.
- Presencia de enfermedad extramedular.
- Síndrome de Down.
- Pre tratamiento con esteroides.

Las tasas de SSC superan 85% en los niños que cumplen con los criterios de riesgo bajo (de 1 a <10 años, recuento de GB <50.000/ $\mu$ l e inmunofenotipo de células B precursoras); en los niños que cumplen con los criterios de riesgo alto, las tasas de SSC son de aproximadamente 75%.<sup>(3,37)</sup> Los factores adicionales, como anomalías citogenéticas y mediciones de la respuesta temprana a la terapia (por ejemplo, el porcentaje de blastocitos en la médula los días 7 o 14 de los pacientes con síndrome de Down, e índices de ERM en la sangre periférica en el día 8 y en muestras de médula ósea al final de la inducción) que, considerados junto con la edad de presentación, el recuento de GB, el inmunofenotipo, la presencia de enfermedad extramedular y el tratamiento previo con esteroides, pueden identificar grupos de pacientes para la terapia posinducción con tasas previstas de SSC que oscilan entre menos de 40% y más de 95%.<sup>(3,37)</sup>

Los siguientes son los pacientes que tienen un riesgo muy alto de fracaso del tratamiento:

- Lactantes con traslocaciones de MLL.
- Pacientes con hipodiploidía (<44 cromosomas).
- Pacientes con fracaso de la inducción inicial.

### **1.2.5. GRUPOS DE RIESGO SEGUN BERLIN-FRANCORT-MUNSER**

Desde 2000, la estratificación de riesgo en los protocolos del grupo Berlín-Fráncfort-Münster (BFM) se ha basado casi exclusivamente en criterios de respuesta al tratamiento. Además de la respuesta a la profase de prednisona, la respuesta al tratamiento se evalúa por medio de mediciones de la ERM en dos momentos: al final de la inducción (semana 5) y al final de la consolidación (semana 12).

Los siguientes son los grupos de riesgo según el BMF:(38)

- *Riesgo estándar*: los pacientes con ERM negativa (es decir,  $<10^{-4}$ ) en ambos momentos se clasifican como de riesgo estándar.
- *Riesgo intermedio*: los pacientes positivos para ERM en la semana 5 y con ERM ( $<10^{-3}$ ) en la semana 12 se consideran de riesgo intermedio.
- *Riesgo alto*: los pacientes con ERM alta ( $\geq 10^{-3}$ ) en la semana 12 tienen un riesgo alto. Los pacientes con una respuesta precaria a la profase de prednisona también se consideran de riesgo alto, independientemente de la ERM posterior.

### **3. DEFINICION DEL PROBLEMA**

El Hospital Infantil de Morelia cuenta con un servicio de Oncología Pediátrica, en el cual se utilizan protocolos de tratamiento ajustados de acuerdo a las características clínicas, biológicas y laboratoriales de los pacientes, sin embargo estos protocolos de manejo fueron realizados por instituciones extranjeras, ya que en nuestro país no se conocen con precisión estas características.

Por lo que en este trabajo se pretendió a dar respuesta a las siguientes preguntas

¿Cuál es la respuesta a la prednisona en el aclaramiento de blastos periféricos en la Leucemia Linfoblástica Aguda?

¿Cuáles son las variables clínicas de laboratorio y biológicas asociadas con mala respuesta a esteroide en la Leucemia Linfoblástica Aguda?

#### **4. JUSTIFICACION**

La leucemia aguda linfoblástica (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una tasa de proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras con un potencial de replicación ilimitado, siendo una de las enfermedades oncológicas más frecuentes en la edad pediátrica con diferentes tasas de mortalidad o de supervivencia a 5 años en diferentes países del mundo ,siendo en Estados Unidos donde cuenta con una sobrevivida del 80%. En otros países en vías de desarrollo dicha supervivencia más baja .En México las tasas de curación aun no son adecuadas, respecto a lo publicado a nivel internacional. El tratamiento en la actualidad es individualizado, es decir se basa en las características, clínicas, de laboratorio y biológicas que se presenten en los pacientes enfermos. El reconocimiento de estas características en pacientes mexicanos podría identificar posibles variaciones necesarias para el ajuste del tratamiento en nuestros pacientes.

Se desconoce con precisión en nuestro país la presencia de los factores pronósticos importantes en pacientes con Leucemia, ya que hasta nuestro conocimiento no existen trabajos publicados a este respecto en pacientes mexicanos.

## **5. HIPOTESIS**

Los pacientes tratados en el hospital Infantil de Morelia presentan una pobre respuesta al esteroide.

Los pacientes que presentan una mala respuesta al esteroide está asociado con factores clínicos y biológicos de mal pronóstico.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia de la prednisona para aclaramiento de blastos periféricos en niños con Leucemia linfoblástica Aguda atendidos en el Hospital infantil de Morelia

### **6.2. OBJETIVO ESPECIFICOS**

- 1.- Determinar la respuesta a la prednisona en el aclaramiento de blastos periféricos en el grupo de estudio durante el período 2009 -2012
2. Identificar las variables clínicas y de laboratorio asociadas con mala respuesta a esteroide

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio de tipo observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo que no representa riesgo para los niños estudiados ya que el medicamento analizado forma parte de su esquema de tratamiento.

### **7.1. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Pacientes con Diagnóstico de leucemia Linfoblástica Aguda que se diagnosticaron en el Hospital Infantil de Morelia en enero de 2005 a diciembre de 2012.

### **7.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- Pacientes menores de 18 años
- Diagnóstico inequívoco de leucemia linfoblástica aguda mediante aspirado de Medula Ósea e inmunofenotipaje.

#### **7.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Recibir profase de esteroide

#### **7.2.2. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Información incompleta en expediente clínico.
- Abandono de tratamiento.

## 8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	medición
Cariotipo	es el patrón cromosómico de una especie expresado a través de un código, establecido por convenio, que describe las características de sus cromosomas		<b>Normal 46xx o 46xy</b> <b>Hiperdiploidea</b> <b>hipodiploidea</b>
Inmunofenotipo	Es una técnica utilizada para estudiar la proteína expresada por las células. Esta técnica se utiliza comúnmente en la investigación científica básica y el propósito de diagnóstico de laboratorio		<b>CD 10 positivo</b> <b>CD 10 negativo</b>
leucocitosis	A la presencia de un número superior a 50,000 leucocitos por mm <sup>3</sup>		<b>Mayor de 50mil</b> <b>Menor de 50mil</b>
Índice DNA	El índice del ADN (ácido desoxirribonucleico) más comúnmente medido a través de citometría de flujo permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase .S. del ciclo celular.		<b>Mayor de 1.16</b> <b>Menor de 1.16</b>
Respuesta al Esteroide	pacientes con una reducción del recuento de blastocitos periféricos		<b>&gt; 1.000/ul</b> <b>&lt; 1.000/ul</b>
<b>DEPENDIENTES</b>			
Nombre	Definición conceptual	Tipo	Nivel de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Discreta	0-18años
Sexo		Cualitativa dicotómica	Femenino/Masculino

## 9. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

## 10. ORGANIZACION DE LA INVESTIGACION CALENDARIO

Procedimiento	Junio- 2013	Julio	Agosto- Septiembre 2013	Octubre- Noviembre 2013	Diciembre 2013	Enero 2014	Febrero 2014	Marzo-junio 2014
Revisión bibliográfica								
Procedimiento y análisis de datos								
Informe final								
Fecha de inició								
Fecha de terminación.								

## 11. RECURSOS

### RECURSOS HUMANOS

Investigador principal: Dr. Franco Oseguera Álvarez. Encargado de analizar y capturar datos

Investigador Responsable: Dr. Eloy Pérez Rivera . Asesor de tesis

Personal Participante: Personal del servicio de Oncología

### RECURSOS MATERIALES

Financiados por el investigador principal

RECURSO	CANTIDAD
Lápices No. 2	1
Bolígrafo negro punto fino	3
Hojas blancas tamaño carta	250
Cuaderno	1
calculadora	1
Laptop Hp	1
Impresora	1
Cartucho tinta de impresora	1
Internet	150hrs

## **12. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS:**

Se recabo Información de los expedientes, registrándose el número de expediente, edad, sexo, leucocitosis, índice de DNA, Cariotipo, y respuesta al esteroide. Se recabo información de dichas variables en programa Excel para analizar los datos obtenidos y presentar con tablas y gráficas.

## **13.ASPECTOS ETICOS**

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki, las reglas locales y reglamentos del país, con aprobación del Comité de Ética del Hospital Infantil de Morelia y el reglamento de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” , como trabajo de investigación para el programa académico de titulación por tesis.

2. Se consideró como un estudio sin riesgo, según el Artículo 17, Incisos I, II y III y Artículo 65 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la salud (Ley General de Salud. Durante todo el estudio la información se manejó en forma confidencial y no se mencionaron nombre ni datos de los pacientes en forma individual en la presentación de resultados en congresos o publicaciones.

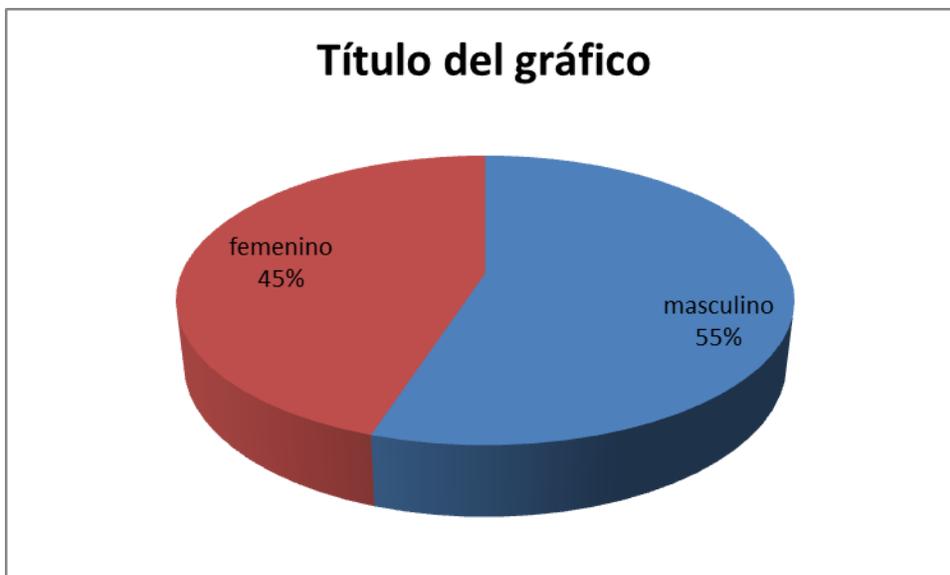
## 14. RESULTADOS

En el Hospital Infantil de Morelia de Morelia, recibieron atención medica del 1 Enero del 2009 al Diciembre 31 del 2012, un total de 110 pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblastica Aguda de los cuales 61 (55.45%) fueron del sexo masculino y 49 (44.55%) del sexo femenino (tabla y grafica 1)

TABLA 1: Distribución de los casos de leucemia linfoblastica aguda por sexo

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	61	55.45%
Femenino	49	44.55%
total	110	100%

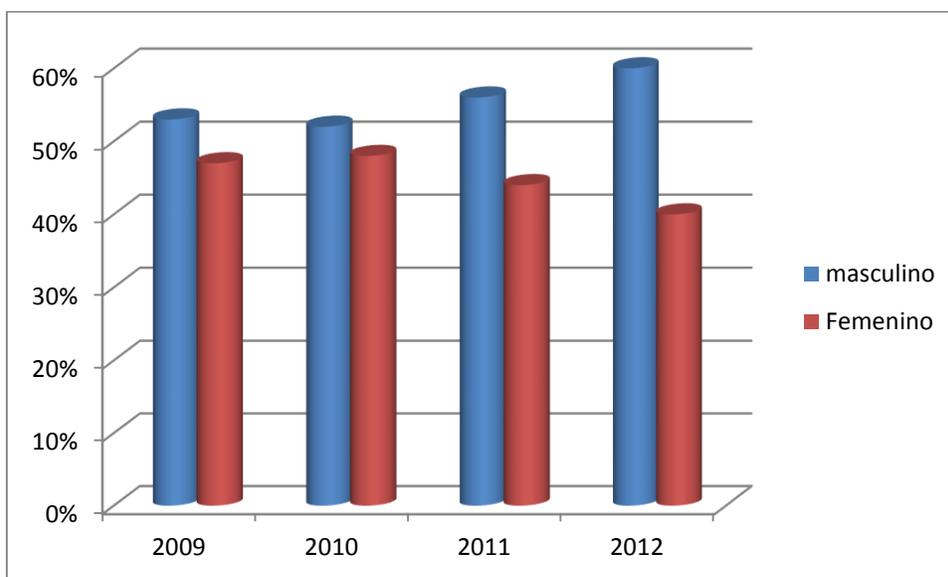
Grafica 1: Distribución de los casos de leucemia linfoblastica aguda por sexo



La distribución anual resulto; el 2009, 10 pacientes del sexo masculino y 9 del sexo femenino, en el año 2010; 15 del masculino y 14 del sexo femenino, en el año 2011; 18 hombres y 14 mujeres, año 2012; 18 pacientes masculinos y 12 femeninos. (Tabla 2)

Año	Frecuencia				Total	
	masculino		femenino		No de casos	de %
	No de casos	%	No de casos	%		
2009	10	53 %	9	47%	19	17.
2010	15	52%	14	48%	29	27%
2011	18	56%	14	44%	32	29%
2012	18	60%	12	40%	30	27%
<b>total</b>	<b>61</b>	<b>55%</b>	<b>49</b>	<b>45%</b>	<b>110</b>	<b>100%</b>

Grafica 2: Distribución de los casos por año y por sexo.

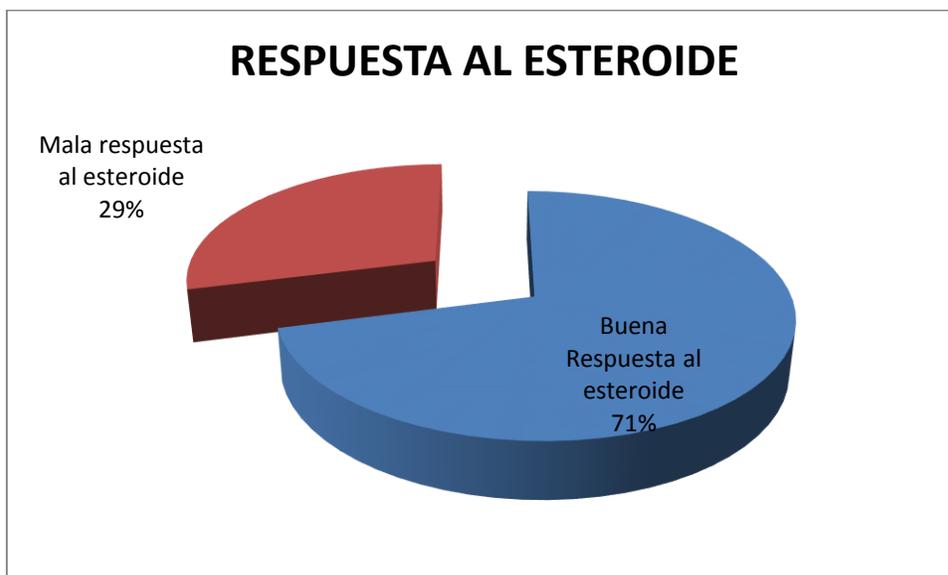


La respuesta a la profase esteroidea fue favorable en 78 pacientes (71%) y en 32 (29%) se observó una mala respuesta (Tabla y grafica 3)

Tabla 3. Distribución de los casos en respuesta al esteroide.

Respuesta al esteroide	No de Casos	Porcentaje (%)
Buena Respuesta	78	71%
Mala respuesta	32	29%
Total	110	100%

Grafica 3. Distribucion de los casos en respuesta al esteroide



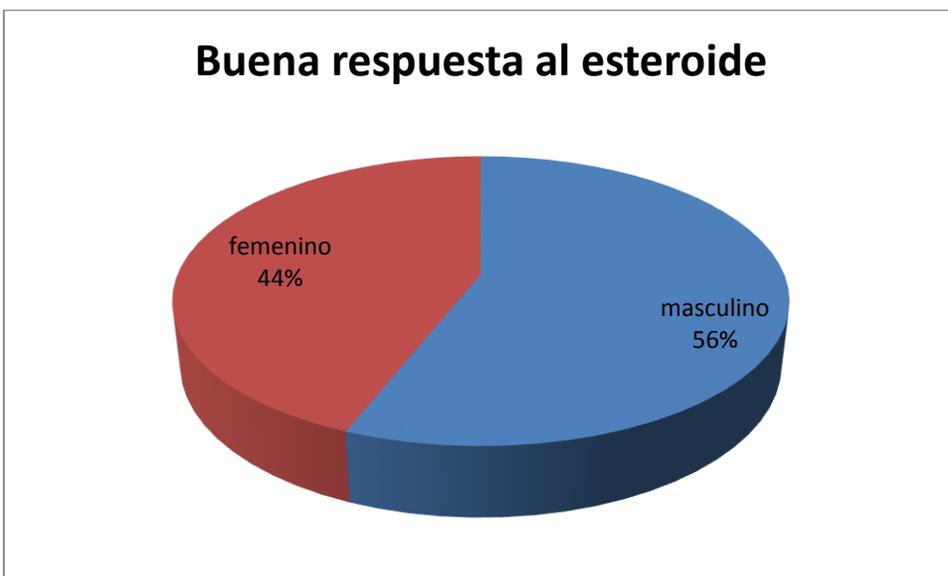
Mala respuesta a esteroide se observó en 17 (53%) pacientes del sexo masculino y en 15 (47%) pacientes del sexo femenino. Los buenos respondedores fueron 44 (56%) casos del sexo masculino y 34 (44%) casos del sexo femenino.

Tabla No 4 Relacion del sexo con buena y mala respuesta al esteroide

Mala respuesta al esteroide	No de casos	%
Masculino	17	53%
Femenino	15	47%
total	32	100%

Buena Respuesta al esteroide	No de casos	%
Masculino	44	56%
Femenino	34	44%
total	78	100%

Grafica No 4 Relación del sexo con buena y mala respuesta al esteroide



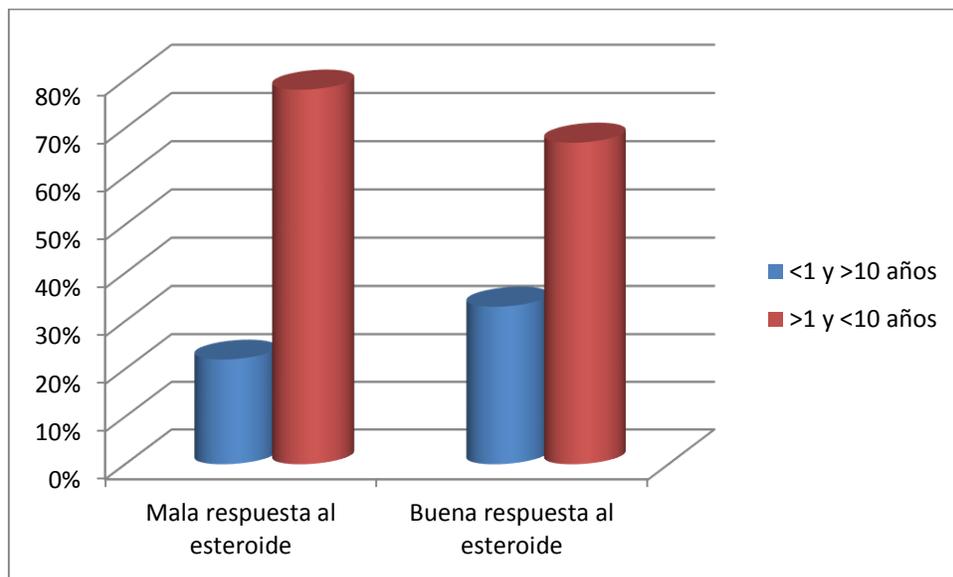
De los pacientes con mala respuesta al esteroide; 7 (22%) fueron del grupo etario menor a 1 año y mayor a 10 años. El grupo etario mayor de 1 año y menor de 10 años que presentaron mala respuesta fueron 25 (78%) pacientes.

De los que presentaron buena respuesta al esteroide; 26 (33%) pacientes estuvieron en el rango de menos de 1 año y mayor de 10 años y 52 (67%) pacientes se encontraban de mayor de 1 año y menor de 10 años.

Tabla No. 5 Relación de la edad con buena o mala respuesta al esteroide.

Edad	Respuesta al esteroide				Total
	Mala respuesta		Buena Respuesta		
-1 +10	7	22%	26	33%	33
+1 -10	25	78%	52	67%	77
	32	100%	78	100%	110

Grafica No.5 Relación de la edad con buena o mala respuesta al esteroide.

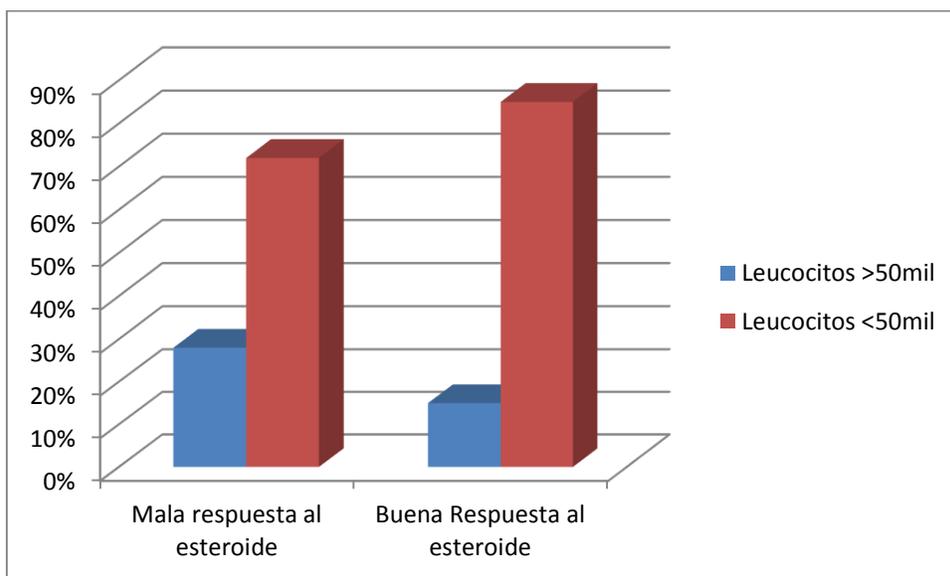


Nueve (28%) pacientes con mala respuesta al esteroide se presentaron con leucocitos mayor de 50 mil y 23 (72%) con leucocitosis menor de 50 mil. Los pacientes con buena respuesta fueron 12 (15%) pacientes con leucocitosis mayor de 50 mil y 66 (85%) pacientes con menor de 50 mil leucocitosis

Tabla No 6 Relación de leucocitosis con buena y mala respuesta al esteroide.

No de Leucocitos	Respuesta al esteroide				Total	
	Mala respuesta		Buena respuesta			
>50 mil	9	28%	12	15%	21	19%
<50 mil	23	72%	66	85%	89	81%
total	32	100%	78	100%	110	100%

Grafica No 6 Relación de leucocitosis con buena y mala respuesta al esteroide.

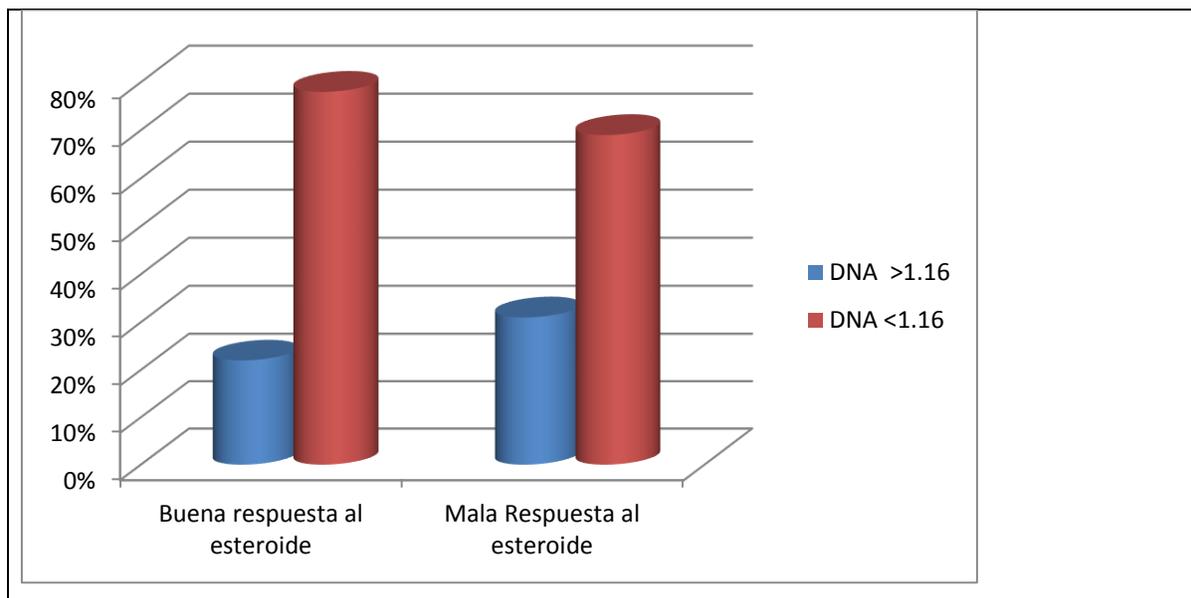


Diez (31%) pacientes que presentaron mala respuesta tuvieron un índice de DNA mayor de DNA 1.16 (31%) y 22 (69%) un índice menor de 1.16. De los buenos respondedores al esteroide 17 (22%) presentaron un índice mayor de DNA 1.16 y 61 (78%) un índice menor de DNA 1.16.

Tabla No 7 Relación del Índice de DNA con buena y mala respuesta al esteroide

Índice de DNA	Respuesta al esteroide				total	
	Mala Respuesta		Buena Respuesta			
>1.16	10	31%	17	22%	27	25%
<1.16	22	69%	61	78%	83	75%
	32	100%	78	100%	110	100%

Grafica No 7 Relación del Índice de DNA con buena y mala respuesta al esteroide

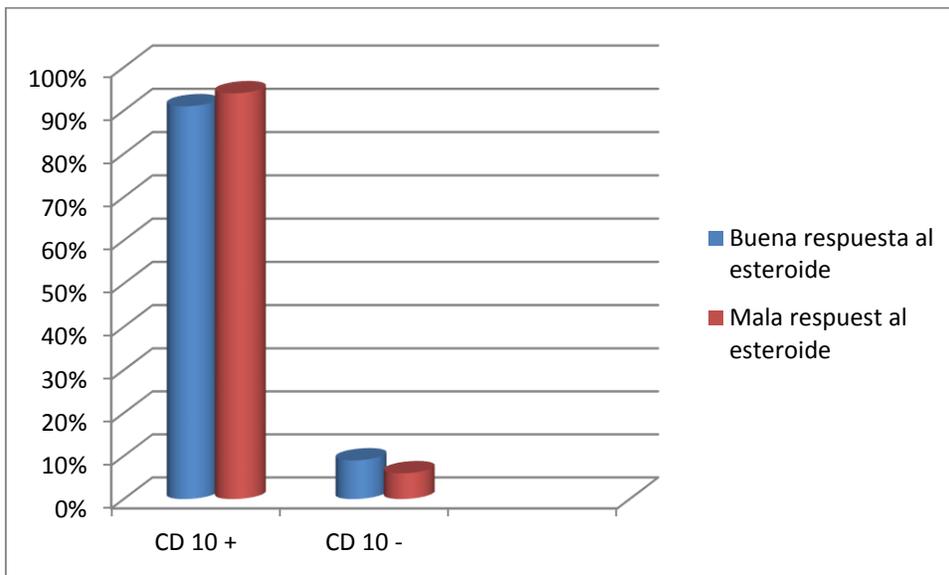


Los pacientes con buena respuesta al esteroide 71 (91%) fueron CD positivo y 7 (9%) CD 10 negativo. De los niños con mala respuesta al esteroide 30 (94%) resultaron CD 10 positivo y 2 (6%) CD 10 negativo.

Tabla No.8 Relación del Marcador CD 10 con la buena y mala respuesta al esteroide.

Antígeno CD 10	Respuesta al Esteroide				Total	
	Buena respuesta		Mala respuesta			
CD 10 +	71	91%	30	94%	101	92%
CD 10 -	7	9%	2	6%	9	8%
	78	100%	32	100%	110	100%

Grafica No.8 Relación del Marcador CD 10 con la buena y mala respuesta al esteroide



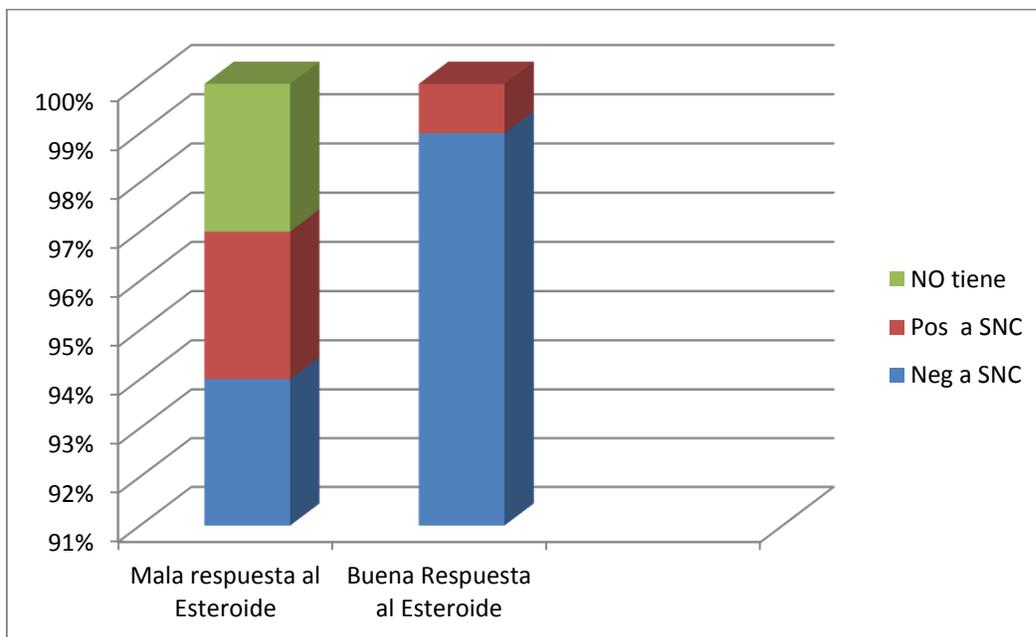
El análisis de líquido cefalorraquídeo se observó que en niños con mala respuesta al esteroide, 30 (94%) fueron negativos a infiltración neoplásica y solo 1 (3%) presento infiltración al SNC. No se contó con la información en 1 (3%) paciente.

En los pacientes con buena respuesta a esteroide 77 (99%) no presentaron infiltración al SNC y 1 (1%) presento infiltración al SNC.

Tabla No.9 Relación de la Metástasis a SNC y la respuesta al esteroide

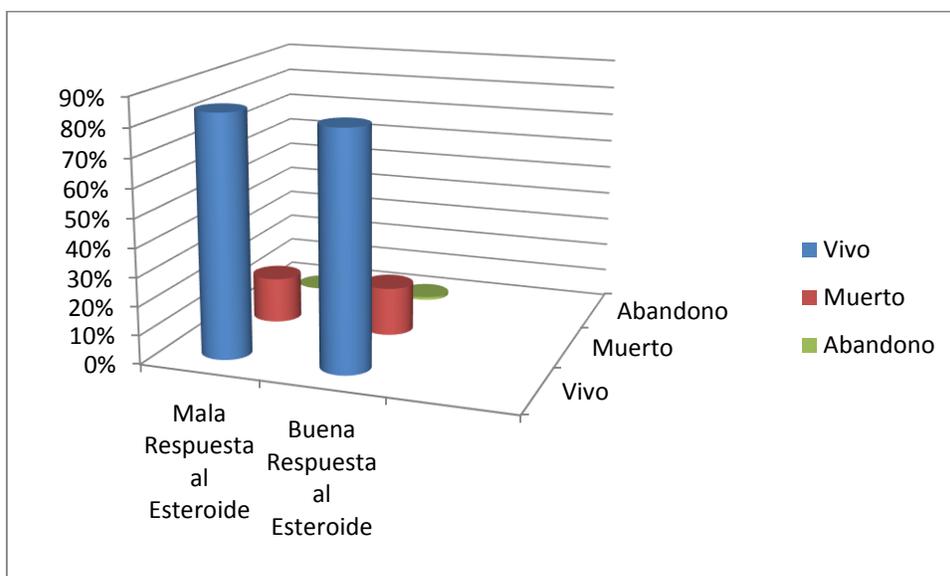
Metástasis al SNC	Respuesta al esteroide				
	Mala Respuesta		Buena Respuesta		
Negativo a SNC	30	94%	77	99%	107
Positivo a SNC	1	33%	1	1%	2
NO tiene	1	33%			1
Total	32		78		110

Grafica No.9 Relación de la metástasis a SNC y la respuesta al esteroide



Pacientes que presentaron mala respuesta al esteroide 27 (84%) están vivos y libres de enfermedad y 5 (16%) finados. Los de buena respuesta al esteroide 64 (82%) niños están vivos y 13 (17%) finados, solo 1 (1%) abandono el tratamiento.

Estado	Respuesta al esteroide				Total	
	Mala respuesta		Buena respuesta			
Vivo	27	84%	64	82%	91	83%
Muerto	5	16%	13	17%	18	16%
Abandonó	0		1	1%	1	1%
	32		78		110	100%



## 15. DISCUSION

Se realizó el estudio en un periodo 4 años, en el cual se diagnosticaron 110 pacientes, que representa un promedio de 27 pacientes por año. En México existe poca información en cuanto al número de pacientes con LLA diagnosticados anualmente., Zapata Tarres reporta en el 2009 en el Hospital Infantil de México se diagnostican anualmente 80 pacientes. En nuestros resultados observamos una tendencia al incremento de diagnósticos nuevos anualmente, considerando que el HIMFG es una institución de referencia nacional consideramos que nuestra muestra resulta significativa para nuestro estado.

Los pacientes con una reducción del recuento de blastocitos periféricos de menos de 1.000/ $\mu$ l después de una profase de inducción de 7 días con prednisona tienen un pronóstico más favorable que el de los pacientes cuyos recuentos de blastocitos periféricos permanecen por encima de 1.000/ $\mu$ l La respuesta precaria a la prednisona se observa en menos de 10% de los pacientes. Schrappe et al del grupo BFM<sup>3</sup>, reporta en el 2000 esta incidencia, Möricke et al en el 2009<sup>1</sup> en 2169 pacientes en los que se evalúa la carga tumoral reportan una mala respuesta a esteroide del 10%. Nuestro estudio reporta una tasa mayor, esta situación amerita mayor estudio, ya que se reconoce el papel fundamental del esteroide en el tratamiento de LLA ya sea en la etapa de inducción a la remisión o en la de mantenimiento<sup>3</sup>. Nuestros pacientes reciben fármacos genéricos intercambiables, el papel de estos medicamentos esta aun por estudiarse ya que se reconoce que a menor control de calidad en la producción de los fármacos menor efectividad se podría esperar. Así mismo las variaciones genéticas y polimorfismo presentes en los individuos pueden ocasionar diferentes tasas de respuesta farmacológica por lo que es necesaria una mayor investigación en pacientes mexicanos.

Se buscó correlacionar la mala tasa de respuesta a esteroide con variables clínicas y de laboratorio, sin embargo no fue posible encontrar asociaciones significativas. El sexo masculino fue el que mejor respuesta a esteroide mostro, sin embargo también este fue el sexo que más pacientes presento. En cuanto a la edad, el grupo etario de mal pronóstico (<1<sup>a</sup> y >10<sup>a</sup>) se mostró igualmente afectado respecto al grupo de buen pronóstico.

La carga tumoral al diagnóstico entendida como cuenta de leucocitos mayor a 50 mil se encontró una tasa de malos respondedores similar a las reportado a nivel internacional, así mismo el índice de DNA no pareciera jugar un papel importante en nuestros pacientes, sin embargo el índice de DNA mayor a 1.16 resulto ser menos a los esperado por lo que este resultado podría tener un papel por dilucidar en cuanto a la respuesta al esteroide,

Factores pronostico como el CD10 y la infiltración el diagnóstico del SNC no reportaron diferencias en cuanto a la respuesta esteroide.

El estado actual del paciente al momento del análisis mostro una supervivencia adecuada respecto a lo publicado a nivel internacional. No se observó impacto en los malos respondedores en cuanto a una mayor tasa de recaídas, situación clínica que sería lo esperado en pacientes que muestran mala respuesta al esteroide.

El análisis del frotis de sangre periférica al final de 7 días de la aplicación de quimioterapia a base de esteroide refleja que existen diferencias en cuanto a la respuesta observada en pacientes mexicanos respecto a lo publicado a nivel internacional. Sin embargo este análisis debe ser revisado nuevamente ya que se reconoce que los pacientes con mala respuesta a esteroide presentan mayores tasas de recaída y estos a su vez pueden asociarse con otros factores de mal pronóstico. En nuestro estudio no se encontraron están correlaciones por lo que es necesario revisar los procedimientos institucionales para la identificación de blastos en sangre periférica que formas inmaduras en medula ósea posterior a la aplicación de quimioterapia pueden ser observadas en sangre periférica y estas a su vez ser confundidas con blastos leucémicos. Esta confusión resulta de extrema importancia ya que los pacientes con esta confusión morfológica pueden ser clasificados en un protocolo de alto riesgo en el cual reciben quimioterapia de mayor intensidad lo que significa potencialmente mayores efectos adversos. Por

otro lado se reconoce además que los pacientes pueden presentar variaciones genéticas en la enfermedades las cuales pueden condicionar resistencia a ciertos fármacos, esto debe alentar en nuestros país a realizar investigaciones las cuales intenten no solo la identificación de respuesta a los fármacos, sino encontrar estas variaciones a nivel molecular y de esta forma incentivar la búsqueda de posibles soluciones.

## 16.CONCLUSIONES

Observamos una tendencia al incremento de diagnósticos nuevos anualmente lo cual indica una mayor capacitación del personal Médico en el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

La respuesta a esteroide encontrada por nuestro grupo fue diferente a lo que se considera a nivel internacional. Nuestros pacientes presentaron una tasa mayor de mala respuesta a esteroide de un 29%.

Dicha mala respuesta esteroidea puede ser diferente a lo publicado por dos causas

- 1.- El hecho de que el medicamento que se utiliza en el hospital infantil de Morelia es genérico intercambiable y puede no poseer el mismo efecto .
- 2.- Puede existir diferentes variabilidades genéticas y polimorfismo que hace ser diferente al mexicano a la respuesta esteroidea.

Los factores de mal pronóstico no se asocien con una tasa mayor de mala respuesta, por lo que la respuesta esteroidea es un factor pronostico independiente.

## 17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS (Estilo Vancouver)

1. Dorante Acosta E, Zapata-Tarrés M, Miranda-Lora America, Medina Sanson A. et al. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):190-196.
2. Marsán Suárez Vianed, Macías Abraham C, Rivero Jiménez R, Sánchez Segura M, Socarrás Ferrer B, Gramatges Ortiz A. et al. Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes pediátricos con leucemia aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2002;18(1):34-40.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer Institute, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013, Section 28.
4. Childhood cancer by the ICC. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer Institute, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013, Section 29. Last accessed June 26, 2014.
5. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (14): 1663-9, 2012.
6. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md:

National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 17-34.

7. Correa González L, Peter Mandeville B, Manrique Dueñas Javier, et al. Valor pronóstico del inmunofenotipo en la respuesta temprana de la leucemia aguda linfoblástica pre-B en niños. Gac. Méd. Méx vol.141 no.6 México nov./dic. 2005
8. Shah A, Coleman MP: Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. Br J Cancer 97 (7): 1009-12, 2007.
9. Coronel Morán R del Carmen, Importancia del laboratorio en el diagnóstico y pronóstico de leucemia aguda linfoblástica de la infancia. Acta Pediatr Mex 2005;26(3)129-36.
10. Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB: Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Br Med J 2 (6129): 18, 1978.
11. Ortega Sánchez,M.A. Osnaya Ortega,M.L Rosas Barrientos,J. V. Leucemia linfoblástica aguda. Med Int Mex 2007;23:26-33.
12. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al.: Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. Leukemia 17 (4): 700-6, 2003.
13. Möricke A, Ratei R, Ludwig WD, et al.: Prognostic factors in CD10 negative precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia in children: data from three consecutive trials ALL-BFM 86, 90, and 95. [Abstract] Blood 104 (11): A-1957, 540a, 2004

14. Piedras, J. Citometría de flujo en el diagnóstico y clasificación de padecimientos hematológicos: leucemias agudas, síndromes linfoproliferativos crónicos y glicoproteínas plaquetarias. *Revista de Hematología Vol. 7, No. 2, 2006*
15. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, et al.: Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol 26 (2): 283-9, 2008.*
16. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al.: Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol 21 (19): 3616-22, 2003.*
17. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood 95 (11): 3310-22, 2000.*
18. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al.: Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia 24 (2): 285-97, 2010.*
19. Dastugue N, Suciù S, Plat G, et al.: Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. *Blood 121 (13): 2415-23, 2013.*
20. Vaitkevičienė G, Forestier E, Hellebostad M, et al.: High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological

background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies. *Eur J Haematol* 86 (1): 38-46, 2011.

21. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 97 (5): 1211-8, 2001.
22. Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, et al.: Mediastinal mass in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: significance and therapy response. *Med Pediatr Oncol* 39 (6): 558-65, 2002.
23. Armstrong SA, Look AT: Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23 (26): 6306-15, 2005
24. Karrman K, Forestier E, Heyman M, et al.: Clinical and cytogenetic features of a population-based consecutive series of 285 pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemias: rare T-cell receptor gene rearrangements are associated with poor outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 48 (9): 795-805, 2009.
25. Bergeron J, Clappier E, Radford I, et al.: Prognostic and oncogenic relevance of TLX1/HOX11 expression level in T-ALLs. *Blood* 110 (7): 2324-30, 2007.
26. Cavé H, Suciú S, Preudhomme C, et al.: Clinical significance of HOX11L2 expression linked to t(5;14)(q35;q32), of HOX11 expression, and of SIL-TAL fusion in childhood T-cell malignancies: results of EORTC studies 58881 and 58951. *Blood* 103 (2): 442-50, 2004.

27. Cavé H, Suciú S, Preudhomme C, et al.: Clinical significance of HOX11L2 expression linked to t(5;14)(q35;q32), of HOX11 expression, and of SIL-TAL fusion in childhood T-cell malignancies: results of EORTC studies 58881 and 58951. *Blood* 103 (2): 442-50, 2004.
28. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al.: The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 481 (7380): 157-63, 2012.
29. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, et al.: Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 90 (1): 28-35, 1997.
30. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al.: Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol* 149 (1): 84-92, 2010.
31. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al.: Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 11 (5): 429-38, 2010.
32. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, et al.: Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol* 26 (2): 283-9, 2008.
33. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al.: Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110 (4): 1112-5, 2007.

34. Attarbaschi A, Mann G, König M, et al.: Incidence and relevance of secondary chromosome abnormalities in childhood TEL/AML1+ acute lymphoblastic leukemia: an interphase FISH analysis. *Leukemia* 18 (10): 1611-6, 2004.
35. Johansson B, Moorman AV, Haas OA, et al.: Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23)--a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. European 11q23 Workshop participants. *Leukemia* 12 (5): 779-87, 1998.
36. Yang JJ, Cheng C, Yang W, et al.: Genome-wide interrogation of germline genetic variation associated with treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 301 (4): 393-403, 2009.
37. Pui CH, Rubnitz JE, Hancock ML, et al.: Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 16 (12): 3768-73, 1998.
38. Zhou J, Goldwasser MA, Li A, et al.: Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood* 110 (5): 1607-11, 2007.

## 18. Anexos

base de datos de buena respuesta al esteroide (version 3) [Autoguardado] - Microsoft Excel

Archivo Inicio Insertar Diseño de página Fórmulas Datos Revisar Vista

Calibri 11 Fuente Alineación Número Estilos Estilos de celda Celdas

Formato condicional Dar formato como tabla Estilos de celda Insertar Eliminar Formato Ordenar y filtrar Buscar y seleccionar Modificar

J74 REPORTE DE NO CRECIMIENTO DE CULTIVO CELULAR

AÑO	ID PACIENTE	APEIDO PATE	APEIDO MAT	NOMBRE	EDAD	SEXO	SNC	RESPUESTA / CARIOTIPO	EMR	CD10	COEXPRESIÓN	LEUCOCITOS	ESTADO
2009	34727	CALDERON	JUAREZ	MARIA ISABE	5A 8M	FEM	NEG	600 46,XX, NORM	0.0%	2	2	2	
2009	75679	CONTRERAS	GUERRA	VALERIA MIC	5A 9M	FEM	NEG	0 NO TIENE	0.0%	2	2	2	
2009	75328	DURAN	PELAEZ	GLORIA ESTE	8A 2M	FEM	NEG	338 46,XX, NORM	0.0%	2	2	2	
2009	75816	GALLEGOS	BERMUDEZ	RENE MANU	13A 4M	MASC	NEG	0 46,XY, NORM	0.0%	2	2	2	VIVO
2009	80350	GARCIA	PEREZ	VICTOR GAEL	2A 2M	MASC	NEG	0 46,XY, NORM	0.0%	2	2	2	VIVO
2009	82528	LOPEZ	ROJAS	SETH	14A 10M	MASC	NEG	0 46,XY, NORM	0.0%	2	2	2	VIVO
2009	79718	MATA	GARCIA	KARLA MICH	4A 4M	FEM	NEG	0 46,XX, NORM	0.0%	2	2	2	DEFU
2009	75548	ORTA	HERNANDEZ	OSVALDO	7A 2M	MASC	NEG	900 46,XY, NORM	0.0%	2	2	2	VIVO
2009	80378	ORTIZ	MONDRAGO	GERARDO	15A	MASC	NEG	598 46,XY, NORM	0.0%	2	2	2	ABAN
2009	80040	ORTIZ	RODEA	BLANCA JAQ	11A 2M	FEM	NEG	0 NO TIENE	NO TIENE	2	2	2	DEFU
2009	74337	OVIEDO	HERNANDEZ	BRYAN	4A 9M	MASC	NEG	560 46,XY, NORM	0.0%	2	1	2	VIVO
2009	75139	RESENDIZ	ORTA	VIVIANA	9A 3M	FEM	POS	0 46,XX, NORM	0.0%	2	2	2	VIVO
2009	70957	SANCHEZ	AGUILAR	MARCOS EM	4A 4M	MASC	NEG	0 NO TIENE	0.0%	2	2	2	VIVO
2009	82140	SANCHEZ	LOPEZ	ERICK ALEJAN	2A 11M	MASC	NEG	0 46,XY, NORM	0.0%	2	2	2	VIVO
2009	75327	VILLA	CISNEROS	DANA VALER	3A 10M	FEM	NEG	0 46,XX, NORM	0.0%	2	2	2	DEFU
2010	88704	ANDRADE	GONZALEZ	CINTHIA NAY	9A 2M	FEM	NEG	0 46,XX, NORM	0.0%	2	2	2	VIVO
2010	76591	ANGELES	FLORES	DANIEL	3A 3M	MASC	NEG	84 47,XY,+15, Af	0.0%	2	2	2	VIVO
2010	90313	BERNAL	ANTONIO	VLADIMIR	5A 8M	MASC	NEG	0 NO TIENE	0.0%	2	2	2	VIVO
2010	76588	FERREYRA	TAPIA	ESTRELLA	4A 3M	FEM	NEG	0 46,XX, NORM	0.0%	2	2	2	VIVO

Hojas: Hoja1 Hoja2 Hoja3

85%

07:07 p.m. 02/09/2014



