



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

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

CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA INFANTIL TRATADOS EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DEL 2008 AL
2010

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA
DRA. LAURA ANGÉLICA DÍAZ ESCOBAR

DIRECTORA DE TESIS
DRA ELISA DORANTES ACOSTA

COTUTOR: DR RODRIGO VAZQUEZ FRIAS
CIUDAD DE MEXICO D.F. AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



"2011, Año del Turismo en México"

DR. PELAYO VILAR PUIG
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.
Presente

Por medio del presente, se hace constar que él (la)
Dr. (a):

LAURA ANGÉLICA DÍAZ ESCOBAR

Realizó la Tesis Titulada:

CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA INFANTIL TRATADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DEL 2008 AL 2010

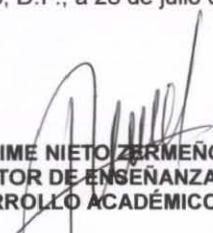
Para obtener el Título de Especialista en:

PEDIATRÍA

Dicha Tesis es original y se encuentra terminada, revisada, aprobada por el Director (a) de la misma.

DRA. ELISA DORANTES ACOSTA

Se extiende el presente para los fines que al interesado (a) convengan en la Ciudad de México, D.F.; a 28 de julio de 2011.


DR. JAIME NIETO ZERMENO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
DESARROLLO ACADÉMICO

JNZ*/lo



Atentamente,




DRA. ELISA DORANTES ACOSTA
DIRECTORA DE TESIS

Dr. Márquez No. 162 Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc México, D.F. 06720
Tel. 52289917 www.himfg.edu.mx





HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

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

**CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL TRATADOS EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DEL 2008 AL
2010**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA
DRA. LAURA ANGÉLICA DÍAZ ESCOBAR**

**DIRECTORA DE TESIS
DRA ELISA DORANTES ACOSTA
COTUTOR: DR RODRIGO VAZQUEZ FRIAS
CIUDAD DE MEXICO D.F. AGOSTO 2011**

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	6
ANTECEDENTES.....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
JUSTIFICACIÓN.....	29
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	30
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	31
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	32
RESULTADOS.....	33
CONCLUSIONES.....	39
REFERENCIAS.....	42
ANEXO 1.....	47

INTRODUCCION

El presente trabajo tiene como finalidad conocer a fondo un diagnóstico hospitalario sobre el tipo de cáncer más frecuente en pediatría. En nuestro país el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad infantil en niños mayores de 4 años. La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente entre los niños y representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años.

El cáncer en la población pediátrica es un problema creciente de salud pública debido al incremento en su incidencia. En nuestro país ocupa el segundo sitio como causa de muerte en los pacientes mayores de 4 años, superado solo por los accidentes. La mortalidad por cáncer infantil, en el ámbito mundial y en especial en México, pudiera disminuir si la prevención o detección temprana se realiza en forma sistemática. Tres cuartas partes de las neoplasias malignas de la infancia son curables con las medidas terapéuticas disponibles, incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia y, recientemente, terapia molecular. Sin embargo, el conocimiento de prevención y detección temprana en los países en vías de desarrollo es limitado. Esta situación pudiera estar dada por restricción de recursos financieros, técnicos y del limitado conocimiento epidemiológico del cáncer en estos países ¹.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) debe su nombre a los precursores celulares de los cuales se origina. La LLA se presenta con una incidencia anual de 30 a 40 por millón ². Aproximadamente 2,400 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con LLA cada año en los Estados Unidos, ³ y ha habido un aumento gradual en la incidencia de LLA en los últimos 25 años³. Se observa un aumento marcado en la incidencia entre niños de dos a tres años (>80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de ocho a 10 años. La incidencia de LLA en pacientes de dos a tres años de edad es aproximadamente cuatro veces mayor que entre lactantes y casi diez veces mayor que entre los adolescentes de 19 años. Debido a razones inexplicables la incidencia de LLA en niños blancos es mucho más alta que en los afroamericanos, con una incidencia casi tres veces más alta entre niños blancos de dos a tres años de edad que entre los afroamericanos ⁴. La incidencia de LLA parece alcanzar su punto más alto entre los niños hispanos (43 por cada millón) ⁴.

La causa de la mayoría de las leucemias agudas se desconoce, sólo pocas asociaciones se han establecido firmemente como factores de riesgo. Actualmente se considera que las leucemias en los niños son el resultado de la interacción de diferentes factores ambientales y de la susceptibilidad genética a la enfermedad. Las exposiciones ambientales y factores exógenos explican únicamente 5 a 10 % de la ocurrencia del cáncer en edad pediátrica. También se han identificado más de 200 genes involucrados en translocaciones cromosómicas que se asocian con leucemia en niños ⁵.

La mortalidad por leucemias en menores de 20 años representa un problema de salud pública nacional, por lo que el diagnóstico temprano y tratamiento específico deben ser de alta prioridad. En México un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 1980-1995 informa que las leucemias de origen linfóide son las más frecuentes en la edad pediátrica y se presentan en el 81.6% de los casos reportados de leucemia infantil ⁶.

En diferentes partes del mundo, incluida la ciudad de México, la frecuencia de las leucemias agudas se ha incrementado ⁷, sin embargo esto ha sido a expensas de la LLA ya que esta se presenta en el 75% de los casos de leucemia aguda, mientras que a la leucemia aguda mieloblástica (LMA) se presenta en 25% de los casos de pacientes pediátricos con leucemias agudas ⁸.

La supervivencia a largo plazo y curación no ha sido únicamente obra del advenimiento de nuevas drogas para el tratamiento de esta enfermedad sino también a la identificación de factores pronósticos. Los cuales de manera directa han influido en la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes. Dentro de estos factores se encuentran la edad y la cuenta de leucocitos como los más sólidos. Aunado a estos dos hallazgos se debe incluir el inmunofenotipo, el estudio citogenético y las alteraciones moleculares concomitantes. Con estos parámetros se ha llegado a clasificar los factores pronósticos de cada paciente con LLA, de tal manera que se pueda clasificar a estos pacientes como de riesgo bajo, riesgo intermedio y de alto riesgo con respecto a las probabilidades para recaer. ⁹

En un consenso nacional sobre la disponibilidad de pruebas en LAL, se encontró que de todas las instituciones hospitalarias nacionales que tratan estos pacientes solo el

16% lleva a cabo estudios de inmunofenotipos y solamente tres instituciones (7%) hospitalarias del Sector Salud efectúan los estudios citogenéticos y de biología molecular por lo que es importante señalar la importancia de realizar el estudio completo de las pruebas para poder clasificar adecuadamente a los pacientes en grupos de riesgo y poder ofrecerles el tratamiento más adecuado ⁹, con la menor morbilidad posible secundaria al tratamiento.

En las últimas décadas, se han logrado dramáticas mejorías en la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer. Los niños y adolescentes con cáncer que sobreviven requieren de un seguimiento minucioso ya que los efectos secundarios de la terapia para el cáncer pueden persistir o surgir meses o años después del tratamiento ⁹.

Dado que el tratamiento de niños con cáncer potencialmente conlleva muchas complicaciones y requiere de apoyo terapéutico intenso (por ejemplo, transfusiones; antibióticos, apoyo financiero y emocional), para coordinar este tratamiento lo mejor es contar con oncólogos pediatras ya sea en un hospital o centro oncológico que disponga de las instalaciones pediátricas necesarias. Resulta esencial el cuidado especializado de todo niño con cáncer, incluso aquellos cuyos perfiles clínicos y de laboratorio indican un pronóstico favorable ⁹.

Si bien la mortalidad infantil por enfermedades transmisibles en nuestro medio ha disminuido exponencialmente, el diagnóstico de cáncer se asocia con alta mortalidad debido en muchas ocasiones al retardo en el diagnóstico, limitado acceso a los tratamientos específicos y los altos costos de éstos. Por ello es necesario conocer la epidemiología de estas neoplasias, sus factores de riesgo y factores pronósticos para definir mejor su perfil clínico-epidemiológico y brindar a los enfermos la mejor opción en diagnóstico y tratamiento.

MARCO TEÓRICO

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia hematológica maligna que se origina de la proliferación clonal de una célula progenitora de linfocitos B o T, en la médula ósea. Esta proliferación descontrolada resulta en la acumulación de células inmaduras que interfieren y suprimen el adecuado desarrollo de las células normales, infiltrando órganos a distancia como el hígado, bazo, ganglios linfáticos, timo, meninges y gónadas.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Las leucemias agudas son el cáncer más común de la edad pediátrica, ocupan 25-30% de todas las neoplasias malignas en este grupo de edad. Dentro de ellas la leucemia linfoblástica aguda ocupa el 75% de los casos. Se estima que en estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 4900 casos, con una incidencia de 29.2 a 30.9 por millón de habitantes menores de 15 años^{10,11}.

En relación con la edad de aparición, se han observado diferencias dependiendo del país, principalmente en la aparición de leucemias y linfomas, ya que en la mayoría de los países el pico de edad para la leucemia es entre dos y cuatro años, en Nigeria es entre 7 y 13 años. En un estudio realizado en hospitales pediátricos en la ciudad de México de 1980 a 1992 se obtuvieron los siguientes resultados respecto al grupo de edad y aparición de LLA, en preescolares la leucemia linfoblástica aguda ocupó el primer lugar con 32.9%, dentro de los escolares el primer lugar lo ocupó la leucemia linfoblástica aguda con 31 %, en los adolescentes también se encontró la leucemia linfoblástica aguda como la neoplasia más frecuente con 28.7 %⁷.

FACTORES PREDISPONENTES

La predisposición de padecer leucemia se ha relacionado con factores ambientales, genéticos e inmunodeficiencias entre otros, aunque en la mayoría de los casos no es posible identificar este tipo de asociaciones. En los países industrializados hay mayor riesgo de exposición a productos tóxicos de desechos químicos, derivados del benceno, petróleo, pinturas industriales, pesticidas, campos de corriente eléctrica de alto voltaje, lo que explica al menos en parte la mayor incidencia de esta neoplasia¹².

Los pacientes que han recibido tratamiento con agentes alquilantes por otro cáncer, pueden desarrollar leucemia como segunda neoplasia. La radiación ionizante durante el embarazo en 1.5Gy puede incrementar hasta 1.5 veces el riesgo de padecer leucemia, particularmente cuando la exposición se realiza durante el primer o segundo trimestre¹³.

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo que cuentan con evidencia suficiente se encuentra: sexo masculino, edad 2-5 años, nivel socioeconómico alto, raza blanca con respecto a los afroamericanos, exposición *in útero* a rayos X, radiación terapéutica postnatal, peso alto al nacimiento otros factores que también se han identificado sin embargo no cuentan con la evidencia suficiente son: Tabaquismo paterno durante el embarazo, ocupación de padres con exposición a tóxicos, infección postnatal, dieta, historia materna de pérdida fetal, campos magnéticos, campo electroestático¹³.

Los niños con síndrome de Down tienen un aumento en el riesgo de desarrollar no solo LLA¹⁴ sino también leucemia mieloide aguda (LMA)¹⁵, con un riesgo acumulativo de desarrollar leucemia de 2.1% al llegar a los cinco años de edad, y de 2.7% al llegar a los 30 años¹⁶. Aproximadamente de la mitad a dos tercios de los casos de leucemia aguda en niños con síndrome de Down son LLA. Los pacientes con LLA y el síndrome de Down tienen ambos una incidencia baja de hallazgos citogenéticos tanto favorables como no favorables y una incidencia baja de fenotipo de células T^{14,15,16}. Mientras que la gran mayoría de los casos de LMA en niños con el síndrome de Down se presentan antes de los 4 años (edad promedio, 1 año)^{16,19}, la LLA en los niños con el síndrome de Down tiene una distribución de edad similar a aquella observada en casos de LLA en niños que no tienen el síndrome de Down, con una edad promedio de 3 a 4 años^{16,19}. Se informa que los resultados en los niños con síndrome de Down con LLA generalmente es más precario que aquel en niños sin el síndrome de Down^{17,18,19}. En los niños con el síndrome de Down parece haber una supervivencia sin complicaciones y una supervivencia en general más baja, esto parece estar relacionado con tasas más altas de mortalidad relacionada con el tratamiento, especialmente durante la terapia de inducción,^{18,19} y a la ausencia de características biológicas favorables.^{17,19}

El aumento en los casos de LLA se relaciona también con ciertos trastornos genéticos, como la neurofibromatosis,²¹ el síndrome de Shwachman,^{22,23} el síndrome de Bloom,²⁴ y la ataxia telangiectasia.²⁵

Muchos de los casos de LLA que se presentan en niños tienen un origen prenatal. Las pruebas que avalan esto, provienen de la observación de que el reordenamiento antígeno de la inmunoglobulina o receptor de células T, que son únicos en la célula leucémica de cada paciente, se puede detectar en muestras de sangre obtenidas al momento del nacimiento.^{26,27} De forma similar, existen datos que dan cuenta de que los pacientes que padecen LLA caracterizada por anomalías cromosómicas específicas, son portadores de células sanguíneas que muestran dicha anomalía al momento del nacimiento.^{26,28} Los estudios genéticos de gemelos idénticos con leucemia concordante, avalan aún más el origen prenatal de algunas leucemias.²⁹

LEUCEMOGÉNESIS

M. Greaves postuló que la leucemia se origina en la etapa fetal debido a rearrreglos en genes que codifican inmunoglobulinas de cadena pesada en la célula linfoides, pero estos por si mismo son insuficientes para dar origen a la leucemia, requiriendo un segundo evento que tendrá lugar en algún momento en la infancia, esta segunda alteración genética ocasiona la pérdida en el control de la proliferación celular, dando origen a la leucemia ¹³.

Las alteraciones genéticas que predisponen a leucemogénesis y que implican cambios en el control de la proliferación de las células hematopoyéticas, incluyen trastornos en la regulación de apoptosis y diferenciación, que pueden ocurrir como cambios en la actividad y expresión de protooncogenes cuyas proteínas regulan el desarrollo y diferenciación celular y que al estar sobreexpresadas permiten que se activen sistemas de crecimiento celular o evitan la apoptosis ^{30,31}.

CLASIFICACIÓN MORFOLOGICA

El diagnóstico citomorfológico se basa en las características específicas de las células conocidas como blastos, que permiten identificarlas como células progenitoras de los linfocitos. Estas características son el resultado de la transformación de dichas células, las cuales adquieren un fenotipo específico, distinto al de las células normales, así como clonalidad.

En 1976 el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) propuso un sistema basado en la morfología de los blastos ³², dividiendo a la leucemia aguda linfoblástica en tres subtipos en base a la observación directa al microscopio de luz con tinción de Wright-Giemsa y después de un conteo de 500 células en un frotis de médula ósea.

Para establecer el diagnóstico de leucemia aguda, se requiere la presencia de al menos 25% de blastos en médula ósea y para determinar el subtipo morfológico habrá que definir tamaño celular, cromatina nuclear, basofilia de citoplasma y presencia de vacuolas (**cuadro 1**). Aproximadamente el 85% de los niños con leucemia aguda linfoblástica tienen morfología L1, el 14% morfología L2 y solo 1% de morfología L3.

Cuadro 1. Clasificación Citomorfológica de la FAB para leucemia linfoblástica Aguda.

Característica citológica	L1	L2	L3
Tamaño de las células	Predominantemente pequeñas	Grandes, heterogéneas	Grandes homogéneas
Cromatina Nuclear	Homogénea en todos los casos	Variable; heterogénea en la mayoría de los casos	Finamente desenrollada y homogénea
Forma del núcleo	Regular: ocasionalmente hendido o indentado	Irregular hendido, la indentación es común	Regular oval o redondeado
Nucléolo	No visible o pequeño discretamente más vesicular	Presentes en uno o más y son prominentes	Prominentes, uno o más
Cantidad de citoplasma	Escaso	Variable: moderado a abundante	Moderadamente abundante
Basofilia del citoplasma	Escasa o moderada, relativamente intensa	Variable, es profunda algunas veces	Muy profunda
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	Variable	Casi siempre prominentes

INMUNOFENOTIPO

En 1970 Kohler y Milstein desarrollaron anticuerpos monoclonales, que han permitido identificar la expresión de moléculas específicas en el citoplasma, la superficie y el núcleo de las células. Gracias a estos anticuerpos monoclonales, nombrados CD (determinante de clona), es posible definir el linaje y las etapas de diferenciación y maduración de las células, con el propósito de establecer una mejor clasificación, asignación de riesgo, definición del pronóstico y estratificación del tratamiento, dada la importancia que los distintos subtipos tienen en el comportamiento biológico.³³

La tipificación de linaje celular ha permitido enfocar la terapéutica de modo más específico e intensificar el manejo de los pacientes con leucemias de células T, ya que se ha reconocido a este tipo celular como un factor de mal pronóstico. El linaje T se asocia con mayor frecuencia a hiperleucocitosis, masa mediastinal, visceromegalias, infiltración primaria a sistema nervioso central, es más común en varones y muestra una mayor tasa de recaídas en comparación con las leucemias de precursores de células B.^{34,35}

El inmunofenotipo permite también identificar al grupo de leucemias de células B maduras que no son incluidas en el tratamiento convencional para leucemias linfoblásticas (**cuadro 2**), es además una herramienta que facilita el estudio de enfermedad mínima residual por citometría de flujo para establecer criterios de remisión y recaída.

Cuadro 2. Inmunofenotipo de acuerdo a la expresión de antígenos específicos, identificados por anticuerpos monoclonales

ANTICUERPO MONOCLONAL	TIPO CELULAR
CD 1	Células T
CD 2	Células T
CD 3	Células T
CD 5	Células T
CD 7	Células T
CD 19	Células pre B, pre B temprana, B madura
CD 20	Células pre B, pre B temprana, B madura
CD 22	Células pre B, pre B temprana, B madura
TdT	Células pre B, pre B temprana
CD 10	Células T y células B
Cadenas Kappa	B madura
Cadenas Lambda	B madura
HLA-DR	Células pre B, pre B temprana, células T

CITOGÉNÉTICA

La expresión anormal de ciertos genes y algunas alteraciones cromosómicas son eventos importantes en la génesis del cáncer, ya que modifican el control de la diferenciación y la división celular. El estudio del cariotipo y posteriormente el desarrollo de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de hibridación *in situ* con inmunofluorescencia (FISH), han permitido la identificación y comprensión de estas mutaciones, reconociendo a algunas de ellas como directamente implicadas en la carcinogénesis^{36,37}.

Estas mutaciones comprenden genes con función de proto oncogenes, genes supresores de tumores, genes que conservan la integridad genómica o que regulan la reparación del DNA y genes vinculados con el envejecimiento celular y apoptosis. También pueden involucrar genes relacionados con resistencia a fármacos antineoplásicos. La identificación de alteraciones numéricas o estructurales es una herramienta que ayuda a definir mejor el pronóstico en base a su presencia^{36,37}.

Hiperdiploidia: (>50 cromosomas por célula o índice de ADN >1,16) es la presencia de copias extras de cromosomas enteros y se presenta en el 20% al 25% de los casos de LLA de células precursoras B. La hiperdiploidia generalmente se presenta en casos con factores de pronóstico favorables, y está en sí misma relacionada con un

pronóstico favorable.³⁸ Trisomía: Acorde a los enfoques utilizados por el antiguo Grupo de Oncología Pediátrica (POG, por sus siglas en inglés), y el antiguo CCG, las copias extras de ciertos cromosomas parecen estar relacionadas específicamente con un pronóstico favorable en los casos de LLA hiperdiploide.

Hipodiploidía: Se observa una tendencia significativa entre los resultados que empeoran con una disminución en el número de cromosomas.

TRASLOCACIONES

TEL-AML1 t[12;21] : La fusión del gen TEL (ETV6) en el cromosoma 12, al gen AML1 (CBFA2) en el cromosoma 21 se puede detectar en el 20% al 25% de los casos de LLA de precursores B, pero raras veces observado en la LLA de células T.³⁹ Los niños con t(12;21) que resulta en fusión TEL-AML1 generalmente tienen de 2 a 9 años tienen excelente resultado.

El cromosoma Filadelfia **t(9;22)** está presente aproximadamente en el 3% de niños con LLA y confiere un pronóstico desfavorable.

Los reordenamientos relacionados con el gen **MLL (11q23)** se presentan en alrededor del 8% de los niños con casos de LLA, y generalmente están ligados a un aumento en el riesgo de no responder al tratamiento.⁴⁰

La **t(4;11)** se presenta aproximadamente en el 2% de los casos.⁴¹ Los pacientes con t(4;11) son generalmente lactantes. Si bien tanto los adultos como los lactantes con presencia de t(4;11) corren un riesgo alto de no responder al tratamiento, los niños con t(4;11) parecen tener un mejor resultado que los lactantes o los adultos.⁴²

La **t(1;19)** se presenta en el 5% al 6% de los casos de LLA pediátrico, e implica la fusión del gen E2A en el cromosoma 19 al gen PBX1 en el cromosoma 1.⁴³ Los estudios muestran que el pronóstico precario relacionado con el t(1;19) puede ser vencido en gran medida aplicando una terapia más intensa.

En el **cuadro 3** se presentan alteraciones cromosómicas y estructurales consistentemente encontradas en leucemias linfoblásticas agudas.

Cuadro 3. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en los pacientes pediátricos con LLA

TRASLOCACIONES	TIPO CELULAR	% PRESENTACIÓN	PRONÓSTICO
t(12:21) (p12;q22)	pre B	25%	Bueno
t(1:19) (q23;p13)	pre B	6.5%	Malo
t(8:14) (q24;q11)	B maduras	4.5%	Bueno
t(9:22) (q34;q11)	pre B	3%	Pobre
t(4:11) (q21;q23)	pre B	5%	Pobre

DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de leucemia aguda inicia con una historia clínica completa, exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete y biometría hemática.

El cuadro clínico es variable, sin embargo los signos y síntomas aparecen de modo insidioso y generalmente son el reflejo de la falla de la medula ósea para producir células maduras, así como el efecto de la infiltración a órganos extramedulares por los blastos circulantes. Dentro de los signos y síntomas que pueden presentarse, se presentan en el **cuadro 4**:

Cuadro 4: Frecuencia de los principales signos y síntomas de presentación de los pacientes con LLA infantil.

SIGNOS, SINTOMAS Y SINDROMES	PORCENTAJE DE PRESENTACION
Fiebre(Síndrome febril)	61%
Sangrado(Síndrome hemorrágico)	48%
Dolor óseo(Síndrome infiltrativo)	23%
Linfadenopatías(Síndrome infiltrativo)	50%
Esplenomegalia(Síndrome infiltrativo)	63%
Hepatomegalia(Síndrome infiltrativo)	68%

Modificado de: Margolin JF, Seuber CP & Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Pizzo PA, Poplack DG; Principles and practice of Pediatric oncology 5th Edition Philadelphia, Lippincot/ Williams & Williams, 2006, p 538-590

De modo inicial se realiza una biometría hemática completa para analizar los niveles de hemoglobina, las cifras de plaquetas y leucocitos; ya que se encuentra anemia hasta en 80% de los casos, que en estos pacientes es característicamente normocítica y normocrómicas; las cifras de plaquetas están debajo de 100 000 en 75% de los casos y puede haber cuentas bajas o elevadas de leucocitos hasta en la mitad de los pacientes. El diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, requiere de la presencia de un porcentaje mayor o igual al 25% de blastos en el frotis del aspirado de médula ósea visto con microscopia de luz ^{10,11,32}.

Si el paciente tiene 2 líneas celulares alteradas en la biometría hemática, presencia de blastos, trombocitopenia no explicable por otro diagnóstico o síndrome infiltrativo más anemia debe de realizarse un aspirado de médula ósea (AMO), entonces se realizarán frotis o laminillas con médula ósea para hacer el diagnóstico morfológico, y tinciones especiales (Wright, PAS, mieloperoxidasa, Sudan Negro). Las células se observan al microscopio, se observan sus características y se cuenta el número de células leucémicas o blastos, y si son consistentes con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LLA), se emite un reporte morfológico que se reporta como: LLA L1, LLA L2 ó LLA L3, de acuerdo a las características morfológicas.

De la muestra que se tomó del AMO, se envía una muestra al laboratorio para la determinación de Inmunofenotipo, el cual se determina por medio de una metodología conocida como citometría de flujo. El resultado que se emite nos permite conocer si la leucemia es de células B, preB, o células T, lo cual determinará el riesgo que tiene el paciente para recaídas y definirá la intensidad de la quimioterapia que se aplicará.

Del AMO, se envía otra muestra al laboratorio para determinar alteraciones citogenéticas, para ello se utilizan técnicas de biología molecular y microscopios especializados para su interpretación, el resultado nos permite conocer si el paciente tiene traslocaciones en sus cromosomas que nos definen el riesgo del paciente para recaer y también define la intensidad de la quimioterapia que se aplicará. Ejemplo (se reporta de la siguiente manera: t(9:22) o BCR/ABL, t(1:19), t(4:11), t(8:21), rearrreglo 11q23).

El líquido cefalorraquídeo se analiza en el laboratorio y se emite el resultado en positivo o negativo. Este resultado también servirá para modificar el tratamiento inicial del paciente. Para emitir el diagnóstico completo hay que revisar bien al paciente y los datos obtenidos en la historia clínica y en los estudios de laboratorio, porque se toman en cuenta varios factores debido a que los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) por lo general reciben tratamiento según grupos de riesgo definidos por características tanto clínicas como de laboratorio.

Los indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico son:

1. Edad al momento del diagnóstico mayor de 1 año y menor de 10 años
2. Recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, generalmente se usa un recuento de leucocitos de 50,000/µL como punto de corte.⁴⁴
3. Estado del Sistema Nervioso Central (SNC) al momento del diagnóstico (Información proveniente de la punción lumbar). El estado del SNC al momento del diagnóstico tiene significado pronóstico:
SNC1: líquido cefalorraquídeo (LCR) que resulta negativo para blastos independientemente del recuento de glóbulos blancos.
SNC2: LCR con menos de 5 leucocitos/µl pero positivo para blastos.
SNC3: LCR con 5 o más leucocitos/µl y positivos para blastos.

Los niños con LLA que presentan enfermedad del SNC al momento del diagnóstico (por ejemplo, SNC3) tienen un mayor riesgo de falla ante el tratamiento en comparación con los pacientes que no llenan el criterio de enfermedad del SNC al momento del diagnóstico.

El estudio de electrolitos, urea, función hepática y renal son requeridos para establecer el diagnóstico de lisis tumoral y compromiso orgánico. Los estudios de coagulación son importantes para evaluar el estado hemostático del paciente, particularmente en caso de requerir procedimientos invasivos ^{10,5}.

Debe de realizarse en todos los casos radiografía postero-anterior de tórax para valorar la presencia de masa mediastinal. La función cardíaca se evalúa con ecocardiograma para establecer la función basal debido a que el tratamiento conlleva el uso de medicamentos que pueden ser cardiotóxicos por lo cual se realiza una prueba basal y se continua con seguimiento periódico ³².

DEFINICION DEL GRUPO DE RIESGO

Algunas características de presentación clínica, hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico, alteraciones citogenéticas y el tipo celular, así como la respuesta al tratamiento inicial, son tomados en cuenta para establecer el riesgo de falla a tratamiento y el pronóstico. Las estrategias para definir el riesgo de recaída están enfocadas a determinar de modo individual al momento del diagnóstico las características específicas del paciente y la leucemia para definir el plan terapéutico.

Los grupos cooperativos que se han dedicado al tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas han identificado y establecido a lo largo del tiempo el valor pronóstico de diferentes factores, que se han visto relacionados con una disminución en la supervivencia libre de enfermedad asociada a recaída. En forma inicial la edad y la cuenta de leucocitos en el momento del diagnóstico se establecieron como criterios para colocar a los pacientes en un riesgo alto y bajo ^{45,46,47}.

En 1996 el grupo de trabajo del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, describió esta clasificación, estableciendo que los pacientes que presentaron una cuenta mayor de 50,000 leucocitos por mm^3 al momento del diagnóstico, que eran el 20% de los casos, tenían un pronóstico peor que aquellos con cifras menores. Así mismo ocurrió con los niños mayores de 10 años. Los pacientes con edad menor a un año demostraron tener una supervivencia libre de enfermedad a 4 años, 10 a 20% menor que los de riesgo estándar, por lo que se consideró a este grupo como de alto riesgo.

Se encontró además que los lactantes presentaban con mayor frecuencia hiperleucocitosis al diagnóstico, organomegalias masivas, trombocitopenia e infiltración primaria al sistema nervioso central y se relacionaban con traslocaciones consideradas de alto riesgo como t (4:11). Estos casos presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 4 años de 64%, muy similar a la obtenida para los niños mayores de 10 años.^{36,47,48}

Se definió como riesgo estándar a los pacientes con edades entre 1 y 9.99 años, con cuentas menores de 50,000 leucocitos por mm³, identificando una supervivencia libre de evento a 4 años de 80.3% en este grupo, mientras que los pacientes mayores de 10 años o con cuentas mayores a los 50,000 leucocitos por mm³, eran catalogados como de alto riesgo y presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 4 años de 63.9%, diferencia que fue estadísticamente significativa³².

Los pacientes masculinos presentaron un mayor riesgo debido a la mayor asociación con traslocaciones consideradas de riesgo alto como t (9:22), así como infiltración a testículos, que se consideran órgano santuario ya que la quimioterapia no penetra adecuadamente, debido a que la circulación sanguínea local actúa como una barrera que disminuye la concentración de medicamento en el testículo; los varones muestran también un incremento en la incidencia de inmunofenotipo de células T^{48,49,50}.

La respuesta al tratamiento es un indicador muy importante para establecer la fármaco resistencia de las células leucémicas. Lo anterior fue establecido por el grupo cooperativo de tratamiento de Berlín Frankfurt, Munster (BFM) en el estudio multicéntrico de 1990, donde se encontró un incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años de hasta 90% para los pacientes que tenían una disminución a menos de 1000 blastos absolutos en sangre periférica del día 8. Se consideró a esta etapa de tratamiento como una prueba terapéutica con importancia como factor pronóstico³⁵.

La rapidez con la que son eliminadas las células leucémicas después de iniciado el tratamiento y como se menciona anteriormente tiene un fuerte significado pronóstico, debido a que la sensibilidad a los fármacos de las células leucémicas y el huésped fármaco dinámico y farmacogenómico influye en la respuesta del tratamiento.⁵¹ Se han

utilizado varias formas de evaluar la forma en que responden las células leucémicas al tratamiento entre las que tenemos:

1. La respuesta de la médula ósea en el séptimo y catorceavo día
2. Respuesta sanguínea periférica a la prefase esteroide: Los pacientes con una reducción del conteo de blastos de menos de 1000/ μ L después de una prefase de inducción de siete días tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo conteo de blastos periférico permanece por encima de 1000/ μ L.

La infiltración primaria al sistema nervioso central se ha considerado como un factor de alto riesgo por la dificultad del paso de los medicamentos antineoplásicos a través de la barrera hematoencefálica, lo que dificulta la erradicación completa de las células leucémicas de este sitio. Estas células pueden ser causa de recaída en el mismo sistema nervioso central o bien en médula ósea. Las teorías que explican la infiltración al sistema nervioso central sugieren que la trombocitopenia con la que cursan los pacientes al momento del diagnóstico puede ocasionar microhemorragias que permiten la salida de los blastos al espacio subaracnoideo; otra explicación es el paso de blastos a través de los vasos sanguíneos perióísticos o bien su paso en los plexos coroideos. La infiltración primaria al sistema nervioso central se presenta en 7 a 10% de los pacientes y las recaídas se han limitado a un 5.3% sin embargo, la mayoría de los grupos la consideran un factor pronóstico.^{30,52,53,54}

Actualmente las estrategias para erradicar a los blastos del sistema nervioso central se basan en el tratamiento presintomático, con la aplicación de quimioterapia intratecal empleando un esquema de tres medicamentos (metotrexate, arabinósido de citosina, hidrocortisona o dexametasona). De modo inicial el tratamiento consistía en la aplicación de radioterapia local, sin embargo algunos grupos internacionales fueron sustituyendo esta conducta por la aplicación de quimioterapia intratecal. Algunos grupos prefieren el uso de dexametasona en lugar de hidrocortisona, por su mejor paso por la barrera hematoencefálica. Este tratamiento mostró un resultado igual al de la radiación en la prevención de recaída en el sistema nervioso central, con reducción en efectos adversos de la radioterapia como la atrofia cortico-subcortical, la disminución en las funciones cognitivas y la aparición de segundas neoplasias^{30,53,54,55,56}.

En la era moderna los esfuerzos están dirigidos a los pacientes clasificados como de alto riesgo, y el objetivo es dar un tratamiento que permita reducir al máximo los efectos tóxicos de los medicamentos empleados sin aumentar el riesgo de falla ^{34,47,48}.

En el **Cuadro 5** se describen las características de los pacientes estratificados en riesgo alto o estándar.

Cuadro 5. Características clínicas y biológicas de los pacientes con LLA y su división en riesgo alto y estándar. Es importante señalar que conforme avanza el conocimiento de los factores de riesgo se ha llegado a la sub estratificación de los pacientes en más grupos para poder indicar terapias cada vez mas dirigidas al riesgo del paciente.

CARACTERISTICA	ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Edad	Menor de 1 año, más de 10 años	2 a 9 años
Sexo	Masculino	Femenino
Cuenta leucocitaria	Mayor a 50,000/ul	Menos de 50,000/ul
Inmunofenotipo	Células T, B maduras	Células pre B y tempranas
SNC	Infiltrado	No infiltrado
Infiltración testicular	Infiltrado	No infiltrado
Citogenética	Traslocaciones y rearreglos de alto riesgo t(9:22), t(4:11), t(1:19), 11q23	Traslocaciones bajo riesgo t(12:21)
Respuesta al tratamiento con esteroide	Más de 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8	Menos de 1000 blastos/ul en sangre periférica blastos al día 8
Respuesta a la inducción	Mayor al día 21	Antes del día 21

SNC= Sistema nervioso central

TRATAMIENTO

A pesar del poco entendimiento de la génesis de esta neoplasia, los avances obtenidos en términos de tratamiento han sido notables. Además han permitido incrementos en las tasas de supervivencia de 20% que se alcanzaban en el decenio de 1960-1969, a 50% para el decenio de 1970-1979 y a las cifras actuales de 70 a 80%⁵. La piedra angular en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda ha sido y sigue siendo el empleo de multiagentes con actividad antineoplásica y a lo largo del tiempo los esquemas se han modificado en lo que respecta a tipo y número de medicamentos, intensidad de dosis y duración del tratamiento ^{10,11,12,49,50}.

El objetivo del tratamiento es erradicar la clona maligna y mantener a la médula ósea libre de infiltración el mayor tiempo posible con la menor toxicidad por el tratamiento utilizado. Los protocolos de tratamiento actuales están basados en la combinación de terapéutica sistémica y tratamiento específico para el sistema nervioso central (SNC).

El tratamiento farmacológico de las LLA se divide en tres fases principales: la inducción a la remisión, la consolidación (intensificación) y mantenimiento. La estratificación de los pacientes en grupos de riesgo ha permitido la asignación racional del tratamiento, cuya intensidad se basa en la clasificación pronóstica. Este abordaje ha mejorado la supervivencia y disminuido los efectos tóxicos del tratamiento. La inducción a la remisión y la consolidación son similares en los distintos grupos de pacientes; mientras que el mantenimiento es más intenso en los pacientes de alto riesgo. Aunque más de 95% de los casos alcanzan una remisión completa, la duración de la misma y la curación potencial se correlacionan con los factores pronósticos ⁴⁷.

INDUCCION A LA REMISION:

En esta etapa se busca la reducción de las células neoplásicas a una cantidad en la cual ya no sean detectables por observación directa en médula ósea (menos de 5% de blastos), considerando lo anterior como remisión de la enfermedad microscópicamente detectable. Es requisito también que en el cito centrifugado de líquido cefalorraquídeo no se encuentren blastos y que no haya enfermedad clínicamente detectable. Actualmente en algunos centros hospitalarios se agregan criterios como la enfermedad mínima residual a la inducción a la remisión.

INTENSIFICACION:

La importancia de esta etapa radica en la parte de citoreducción de los blastos que permanecen en la médula de modo residual y que posteriormente son motivo de recaída por encontrarse en fase latente y una vez eliminado el estímulo de la apoptosis ocasionado por la quimioterapia de inducción, inician el ciclo celular y escapan al tratamiento intenso.

CONSOLIDACION:

Una vez demostrada la remisión completa la terapia subsiguiente está encaminada a eliminar las células residuales que pudieran haber quedado, para evitar que estas células puedan desarrollar resistencia farmacológica, prevenir recaída y de esta manera mantener a los pacientes por más tiempo libre de enfermedad y con una mayor sobrevida. El fármaco que ha demostrado mayor efectividad en esta etapa es el Metotrexate.

MANTENIMIENTO:

Consiste en una terapia seleccionada de acuerdo al riesgo del paciente que a su vez esta basada en el empleo de varios agentes que se rotan de modo semanal con el fin de evitar resistencia y mantener al paciente libre de enfermedad y tiene el objetivo de erradicar la enfermedad.

En el caso de la radioterapia como tratamiento para leucemia linfoblástica aguda en realidad tiene pocas indicaciones; las cuales incluyen el tratamiento de la infiltración del SNC o testículos y la prevención de la leucemia meníngea en pacientes con hiperleucocitosis, leucemia de células T con más de 50,000 leucocitos o Cromosoma Philadelphia.⁴⁶

Con los esquemas actuales de tratamiento se registra una supervivencia de 70 a 80% en forma global. Los pacientes de riesgo habitual tienen una supervivencia libre de evento a 4 años de 80%. En los grupos descritos como de muy alto riesgo, en quienes las tasas de supervivencia obtenidas con quimioterapia estándar no superan 40% se recomienda el trasplante de células troncales hematopoyéticas una vez alcanzada la primera remisión.

La supervivencia del niño con cáncer ha mejorado en forma significativa en los últimos 20 años, a tal grado que en Estados Unidos de Norteamérica se considera que el infante tiene la posibilidad de curación en más del 80%. Estas cifras pueden ser semejantes en México, siempre y cuando los niños con estos padecimientos sean tratados en instituciones de tercer nivel de atención. Sin embargo, una gran proporción de ellos nunca llega a instituciones especializadas y, por lo tanto, la mortalidad es elevada.¹¹

Si bien la mortalidad infantil por enfermedades transmisibles en nuestro medio ha disminuido exponencialmente, el diagnóstico de cáncer se asocia con alta mortalidad debido en muchas ocasiones al retardo en el diagnóstico, limitado acceso a los tratamientos específicos y los altos costos de éstos. Por ello es necesario conocer la epidemiología de estas neoplasias, sus factores de riesgo y factores pronósticos para definir mejor su perfil clínico-epidemiológico y brindar a los enfermos la mejor opción en diagnóstico y tratamiento ¹².

ANTECEDENTES

Los protocolos empleados por la mayoría de los grupos cooperativos a nivel mundial tienen el propósito de obtener mejores resultados en la supervivencia libre de evento y disminuir los efectos tóxicos de los medicamentos empleados, con el fin de ofrecer una mejor calidad de vida a los sobrevivientes de esta neoplasia ^{35,47,58}.

En 1943 Sydney Farber, médico pediatra en Nueva York inicia la era de la quimioterapia antineoplásica en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica aguda con el uso de aminopterina, un antifolato que produjo remisión hematológica en los pacientes con esta patología. En 1948 Elion y Hitchings sintetizaron la 2,6-diaminopurina de la bacteria *L. Casei*, esta sustancia impedía la conversión de la adenina en uno de los componentes básicos del ADN y fue probada con ratones en el hospital Memorial Sloan-Kettering de Nueva York, para elaborar el antimetabolito 6-mercaptopurina o 6-MP. Esta sustancia química no solo presentaba actividad antitumoral en ratones, sino que consiguió que la enfermedad remitiera sin provocar toxicidad excesiva en niños con leucemia linfoblástica aguda. Este hecho causó un gran revuelo e hizo que la Food and Drug Administration de EU aprobara su uso a finales de 1953 ⁵⁷. De entonces a la fecha se han dado grandes avances, que han dado grandes avances, que han permitido incrementar la supervivencia de 0 a 80%.

El Hospital St Jude, de Estados Unidos, ha sido un centro de investigación y tratamiento de donde han surgido varias aportaciones al tratamiento de esta patología. Desde 1962 ha realizado varios protocolos denominados "TOTAL", los cuales empleando diversas estrategias, ha tratado de identificar nuevos medicamentos, diferentes programas para su administración, diversas combinaciones, todo ello para modificar la terapéutica y obtener los mejores resultados en lo que respecta a supervivencia global y libre de evento. Dentro de los estudios realizados y publicados por el Hospital St Jude se encuentra el TOTAL XI, que demostró la importancia de la intensificación del tratamiento mediante el uso de dosis máximas toleradas en el empleo de multiagentes, y probó que las células leucémicas eran más susceptibles a ser erradicadas a dosis elevadas de medicamentos y que el hecho de usar varios agentes antineoplásicos reducía la resistencia cruzada a fármacos, mejorando la remisión de la enfermedad y los resultados en supervivencia ¹².

El estudio TOTAL XII encontró una diferencia en la susceptibilidad a antimetabolitos como el metotrexate en los diferentes tipos celulares que originan la leucemia observando que las leucemias de células B tenían mayor captación del metotrexate, lo que permitía administrar una dosis menor del fármaco, evitando así sus efectos adversos o tóxicos^{12,46}

El estudio TOTAL XIII enfocó su esfuerzo a disminuir las recaídas tempranas al sistema nervioso central e incrementar el tiempo de supervivencia libre de evento iniciando con una estrategia de reinducción, que consistía en repetir los fármacos usados para la inducción. Esta intensificación del tratamiento permitió mejorar de modo significativo la supervivencia libre de evento, se utilizó la dosis de 24 Gy para los pacientes de alto riesgo que querían radioterapia y ésta se dio de manera más temprana y se intensificó la quimioterapia intratecal, aumentando el número a 12 dosis^{46,59}.

Entre 1983 y 1988, el Children's Cancer Study Group (CCG) llevó a cabo su primer estudio (CCG 100). Los pacientes de bajo riesgo recibieron quimioterapia de inducción con vincristina, prednisona, L-asparaginasa e intratecal con metotrexate; terapia de mantenimiento a base de 6-mercaptopurina y metotrexate semanal, con vincristina y prednisona cada 4 semanas, con 12 dosis de quimioterapia intratecal, sin radioterapia. En el grupo de riesgo intermedio los pacientes se dividieron en dos brazos después de la inducción, al primero se le dio intensificación y consolidación con altas dosis de metotrexate y al otro no se le dio esta intensificación; todos los pacientes de riesgo intermedio recibieron además 18Gy de radiación craneal. En el grupo de alto riesgo, la quimioterapia consistió en prednisona, vincristina, asparaginasa y doxorubicina además de la consolidación con altas dosis de metotrexate e intensificación con ara C y 6-tioguanina, todos estos pacientes recibieron 24 Gy al sistema nervioso central. En los siguientes estudios se comparó el empleo de 6-mercaptopurina oral e intravenosa, así como prednisona con dexametasona. El mismo grupo, en otro estudio identificó a los pacientes según la respuesta de la médula al día 14 y 21 después de iniciado el tratamiento de inducción⁴⁷.

Los estudios del CCG lograron una supervivencia libre de evento estimada a 5 años de 65.8% para todos los pacientes, con una tasa de recaída a sistema nervioso

central de 5.9% a 5 años. Se demostró que existían varios factores de riesgo que influían en la supervivencia de los pacientes. Los lactantes menores de un año tenían una supervivencia libre de evento de 33%. Los pacientes con leucemia de células T mostraban menor supervivencia a 5 años que los de células B, con cifras de 68% contra 72%. Los pacientes con más de 100,000 leucocitos al diagnóstico tenían disminución de hasta 52% en la supervivencia. La raza afro americana tenía supervivencia libre de evento a 5 años de 57.6% y los pacientes con médula ósea con más de 25% de blastos en 500 células al día 28, una supervivencia libre de evento de 34.7% a 5 años. En el estudio 1800 del CCG, los pacientes con t (9:22), t (4:11), t (1:19) presentaron una supervivencia libre de evento menor a 57%, con alto riesgo de recaída, identificando a estas traslocaciones como factor de riesgo elevado ⁴⁷.

El grupo de Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), establecido desde 1970 para la investigación y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en población infantil, obtenía en sus primeros estudios una supervivencia libre de evento a 5 años de 55%. En el estudio de 1976, establecieron riesgos en los pacientes con base en la edad y la cuenta inicial de leucocitos definiendo como de alto riesgo a los menores de un año y mayores de 10 años y a aquellos con cuentas mayores de 50,000 leucocitos. Posteriormente se llevaron a cabo una serie de estudios nombrados ALL BFM 81, 83, 86 y 90, que establecieron pautas como el tratamiento inicial con prednisona que permitía evaluar la respuesta a esteroide mediante la cuenta de blastos absolutos en el frotis de sangre periférica del día 8, donde un número menor a 1000 era considerado de buen pronóstico, además de ser una medida de citoreducción que disminuye el riesgo de lisis tumoral y sus consecuencias ¹³. Establecieron la duración del mantenimiento entre 18 y 24 meses en los niños con leucemia de riesgo bajo y alto. Las modificaciones en el empleo de daunorrubicina a 25mgm² semanal por 4 dosis, comparadas con 40mgm² semanal por 4 dosis y 30mgm²dosis semanal por 3 dosis. Concluyeron que la dosis de 30mgm² era segura y efectiva, ya que menos dosis era inefectiva y mayor no ofrecía beneficios pero si incrementaba la toxicidad. Este grupo fue el pionero en la intensificación temprana del tratamiento de inducción y consolidación en el protocolo 81, donde emplearon metotrexate a dosis de 500mgm². En el protocolo 83 los pacientes de alto riesgo recibieron 500mgm² demostrando que esto ofrecía beneficio a este grupo de pacientes. En los estudios 83 y 86 se demostró que posterior a la inducción, consolidación e intensificación, periodo que duraba de 8 a 10 semanas, una fase de mantenimiento a base de metotrexate y

mercaptopurina oral, alternada con vincristina y esteroide por 24 meses era suficiente para evitar recaídas en pacientes de bajo riesgo y que los pacientes tratados por un tiempo menor, presentaron disminución de la supervivencia libre de evento, con cifras de 77.3% para los que recibieron 24 meses contra 71.2% en los tratados por 18 meses ³⁶.

En nuestro país se han realizado esfuerzos aislados para evaluar la epidemiología y los resultados en salud en los pacientes con leucemias agudas, el esfuerzo más grande a nivel nacional ha sido el realizado por el Seguro Popular que inició en Diciembre del 2005, el cual trata de establecer protocolos de tratamiento a nivel nacional en todos los hospitales que están afiliados.

En la literatura se encuentran estudios que reportan de manera aislada los esfuerzos de los Hospitales para conocer sus diagnósticos epidemiológicos, como es el caso de un estudio retrospectivo en San Luis Potosí en los años 2003-2004 con el objetivo de determinar la frecuencia de los tipos de leucemia, predominio de éstas en base a sexo y edad, de pacientes del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, se presentaron 74 casos en cada uno de los años de estudio, cuyo mayor predominio a los 2 años fue la LLA, respecto al sexo se reporto mayor prevalencia en el sexo masculino.

En el Hospital Infantil de México se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y descriptivo sobre las defunciones por leucemias en menores de 20 años de las 32 entidades federativas de México entre el período de 1998 a 2002. El estudio se desarrolló en dos fases, en la primera se seleccionaron las defunciones con base en los siguientes criterios: a) neoplasias malignas de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), b) neoplasias malignas en menores de 20 años, todas las leucemias en menores de 20 años. En la segunda fase se obtuvo la estructura de la población por estado, edad y género para los distintos años de estudio del Consejo Nacional de Población (CONAPO). En el período de estudio de 1998-2002, la población menor de 20 años representó 44% de la población general. En dicho lapso de tiempo se registraron 275 601 defunciones por cáncer en toda la población, de las cuales 11 393 (4.13%) correspondieron a menores de 20 años. Las defunciones por leucemias en este grupo de edad fueron 5 822, representando 51.1% de todas las defunciones en menores de 20 años. De las 5 822 defunciones registradas por leucemias, la distribución por género fue: en el masculino, 3 255 (56%) para una tasa media de mortalidad anual

(TMMA) de 28.57×10^6 habitantes. En el femenino, 2 567 (44%) para una tasa media de mortalidad anual (TMMA) de 22.53×10^6 . La razón hombre/mujer fue de 1.3⁶⁰

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez a partir de marzo del 2003 se diseñó un protocolo para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de nuevo diagnóstico, creado en base a experiencia propia del Hospital y con los conocimientos generados por los estudios cooperativos de los grandes grupos internacionales. Se introdujo de marzo 2003 al diciembre 2004 con un total de 171 casos de nuevo diagnóstico, se encontró una supervivencia global de 80.2%. Por grupo de riesgo la supervivencia global fue de 96.9% en los pacientes de riesgo habitual y de 71.5% en los de alto riesgo, de acuerdo a la edad se obtuvo una supervivencia global de 60% en menores de 1 año, 92.3% en pacientes con edades de 1-9.99 años y 65.7% para mayores de 10 años, con una supervivencia libre de evento de 60%, 82.1%, 59.5% respectivamente. Concluyendo que los resultados obtenidos son comparables con los obtenidos por la mayoría de los grupos internacionales⁶. Posteriormente se han realizado esfuerzos por evaluar el protocolo a más largo plazo, y esta tesis es un esfuerzo de esta evaluación.

En el **anexo 1** se detallan los protocolos de tratamiento utilizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que el Hospital Infantil de México es un centro de tercer nivel y de concentración, hasta el momento no existen estadísticas publicadas de las características y evolución clínica de los pacientes pediátricos tratados en nuestra Institución, de hecho son pocas las instituciones hospitalarias de la República Mexicana que han publicado las características epidemiológicas y los resultados en salud de su población, material que es de suma importancia debido a que el tratamiento de estos pacientes se basa en los protocolos tomados tanto del Hospital de St Jude Children's Research y los Hospitales del grupo europeo BFM, que corresponden a poblaciones raciales epidemiológicamente distintas, así como condiciones socio demográficas y de desarrollo económico muy diferentes a las de nuestro país.

Existe evidencia publicada que plantea la posibilidad de que los pacientes latinos pudieran tener comportamiento diferente a los pacientes de otras partes del mundo, así como diferentes características al diagnóstico, por lo que es de suma importancia realizar esfuerzos para conocer los diagnósticos epidemiológicos de base hospitalaria.

JUSTIFICACIÓN

Las leucemias agudas son neoplasias hematológicas malignas caracterizadas por la proliferación descontrolada de células hematopoyéticas en la médula ósea y son la causa más común de cáncer en los niños. Dentro de las diversas categorías de las leucemias, la linfoblástica aguda (LLA) es la de mayor frecuencia en la población infantil y constituye un problema serio de salud pública en nuestro país.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un hospital de concentración que recibe y trata a pacientes pediátricos con LLA, sin embargo no contamos con literatura publicada sobre las características al diagnóstico de nuestros pacientes ni sobre la evolución clínica de los mismos. Este trabajo epidemiológico de base hospitalaria pretende describir a nuestra población, conocer sus características al diagnóstico y la respuesta al tratamiento con los protocolos internacionales. Esto permitiría saber si los tratamientos que han demostrado tasas de supervivencia aceptables en otras regiones del mundo son replicables en nuestra población, así como establecer cuáles son las similitudes y diferencias para ofrecer a nuestros pacientes la mejor supervivencia posible reduciendo la morbi-mortalidad relacionada al tratamiento.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

Pregunta principal

¿Cuáles son las características socio demográficas de los pacientes con LLA al diagnóstico que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) desde el año 2008 al año 2010?

Preguntas secundarias

¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes con LLA que fueron tratados en el HIMFG en un periodo comprendido del año 2008 al 2010?

¿Cuál es la supervivencia global y cuál es la supervivencia de los pacientes con riesgo estándar y alto riesgo con LLA que fueron tratados en el HIMFG en un periodo comprendido de 2008 al 2010?

HIPÓTESIS

Las características socio demográficas de la población atendida en el HIMFG serán diferentes a las reportadas en la literatura internacional.

La respuesta al tratamiento de la población atendida en el HIMFG será semejante a lo reportado en la literatura internacional.

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia, incidencia y resultados en salud de niños con Leucemia Linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de México, todo esto de acuerdo a las características epidemiológicas, de laboratorio y respuesta al tratamiento.

Calcular la supervivencia global de los pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Comparar los resultados locales con los reportados a nivel internacional en los principales centros oncológicos dedicados al tratamiento de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de epidemiología descriptiva de base hospitalaria, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de LLA de enero del 2008 hasta diciembre del 2010. Se realizó estadística descriptiva e inferencial, calculando medias, moda, rangos, y curvas de supervivencia global y libre de enfermedad en la muestra de expedientes de los pacientes analizados.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 134 expedientes que abarcaban el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010, para recabar los datos se realizó una base de datos en la cual se incluyeron características epidemiológicas, laboratorio, respuesta al tratamiento, recaída y muerte.

Las características de los pacientes al momento del diagnóstico y su distribución de acuerdo a su clasificación de riesgo aparecen en la **tabla 1**. Abarcando género, edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico y en base a estas características se obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 1. Se analizaron 136 pacientes atendidos en el HIMFG del año 2008 al 2010. Se observa la, distribución por género, edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico, con rangos de mínimo y máximo.

	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO
N = TOTAL	34	102
Femenino	17 (50%)	41 (40.1%)
Masculino	17 (50%)	61 (59.8%)
Media de edad al diagnóstico	4.5 (1-9años)	7.2 (0.11m-16 ^a)
Media de leucocitos al diagnóstico/mm³	10190.88 (600-41,400)	80941 (800-462000)

Obtuvimos una muestra total de 136 pacientes de los cuales 34 entraron dentro del grupo de riesgo habitual y 102 en el grupo de alto riesgo. En cuanto al grupo de riesgo habitual, no se observó predominio en cuanto al sexo ya que el 50% de nuestro grupo correspondía a cada género, en cuanto a edad, la media fue de 4.5 años con un intervalo de 1 a 9 años. La media de leucocitos al diagnóstico fue de 10190.88 con un rango que osciló entre 600 a 41,400/mm³. En el grupo de alto riesgo de una población total de 102 pacientes, se observa predominio de sexo masculino ya que 61 pacientes pertenecían al género masculino lo que corresponde al 59.8% de la población contra 41 del sexo femenino correspondiente al 40.1%, la edad promedio fue de 7.2 años con un rango de 11 meses a 16 años. La media de leucocitos al diagnóstico fue de 80941/mm³ con un intervalo de 800 a 462000/mm³.

Tabla 2. En la siguiente tabla se presenta la distribución de los pacientes en cuanto al inmunofenotipo en cada uno de los grupos de riesgo.

FENOTIPO:	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO
Precusores células B	34 (100%)	61 (59.8%)
Células T	0	18 (17.6%)
Co expresión B Y T	0	9 (8.8%)
Co expresión	0	6 (5.8%)
Sin clasificar	0	8 (7.8%)

El inmunofenotipo correspondió a precursores de células B en el 100% de los pacientes de riesgo habitual, en la población de alto riesgo 61 de los 102 pacientes presentaron fenotipo B representando el 59.8%, 18 pacientes presentaron fenotipo T es decir el 17.6%, 9 tenían coexpresión B y T el 8.8%, 6 pacientes con coexpresión mieloides el 5.8% y en 8 pacientes no fue posible su clasificación, representando el 7.8% de la población.

Tabla 3. Características al diagnóstico y respuesta inicial al tratamiento de los 136 pacientes con LLA atendidos en el HIMFG del 2008 al 2010.

	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO
LCR positivo	0	13 (12.7%)
Infiltración testicular	0	1 (0.9%)
t (9:22)	0	4 (3.9%)
t (1:19)	0	1 (0.9%)
Mala respuesta al esteroide (dexametasona)	0	17 (16.6%)
Mala respuesta a la inducción a la remisión	0	7 (6.8%)

LCR= líquido cefalorraquídeo positivo a infiltración neoplásica. Los porcentajes se obtuvieron en relación al total de pacientes para cada grupo de riesgo

Ninguno de los pacientes de riesgo habitual como es de esperarse presentó infiltración a SNC o testicular, tampoco se documentó alguna traslocación de alto riesgo, el 100% de los pacientes tuvo adecuada respuesta al esteroide y a la inducción. En contraste con la población de alto riesgo, 13 pacientes fueron positivos a infiltración de sistema nervioso central el 12.7% de la población de este grupo, mayor de lo esperado y reportado por la literatura internacional, la infiltración testicular se documentó en 1 paciente es decir el 0.9% de la población, 4 pacientes presentaron traslocación 9:22

(3.9%) y 1 paciente la traslocación 1:19 (0.9%). De los 102 pacientes 17 tuvieron mala respuesta a esteroide representando el 16.6% y 7 tuvieron mala respuesta a la inducción el 6.8% de la población.

Tabla 4. Tabla de recaídas y defunciones en cada uno de los grupos de pacientes con LLA.

EVENTO	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO
Recaída	2 (5.8%)	13 (1.9%)
Defunción	3 (8.8%)	11 (10.7%)

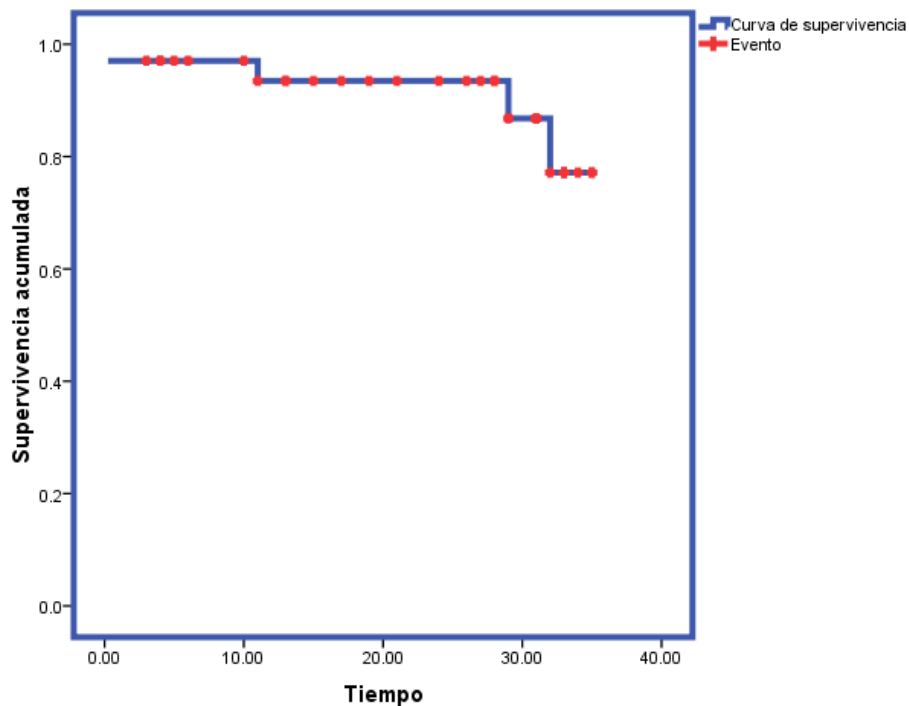
En el grupo de pacientes de riesgo habitual se documentaron 2 recaídas el 5.8% y 3 pacientes murieron el 8.8%. En los de alto riesgo 1 paciente se traslado al centro oncológico del estado proveniente para continuar con el manejo es decir el 0.9% de la población, se presentaron 13 recaídas el 1.9% y 11 pacientes murieron el 10.7%.

El cálculo de la supervivencia en cada uno de los grupos se llevo a cabo mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. **(Figuras 1, 2 y 3)** La supervivencia se definió como probabilidad de sobrevida global en meses, tomando como punto cero el día del diagnóstico de LLA documentado por aspirado de médula ósea, y el evento se definió como la muerte. A continuación se muestran las gráficas de supervivencia realizadas en cada uno de los grupos.

Figura 1. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en el grupo de pacientes de riesgo habitual. En esta curva se calculo la supervivencia global de los 34 pacientes de riesgo habitual en el periodo del 2008 al 2010. La media de seguimiento de estos pacientes fue de 35 meses. La supervivencia global de este grupo de pacientes fue del 82.2%

Case Processing Summary

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
34	4	30	88.2%

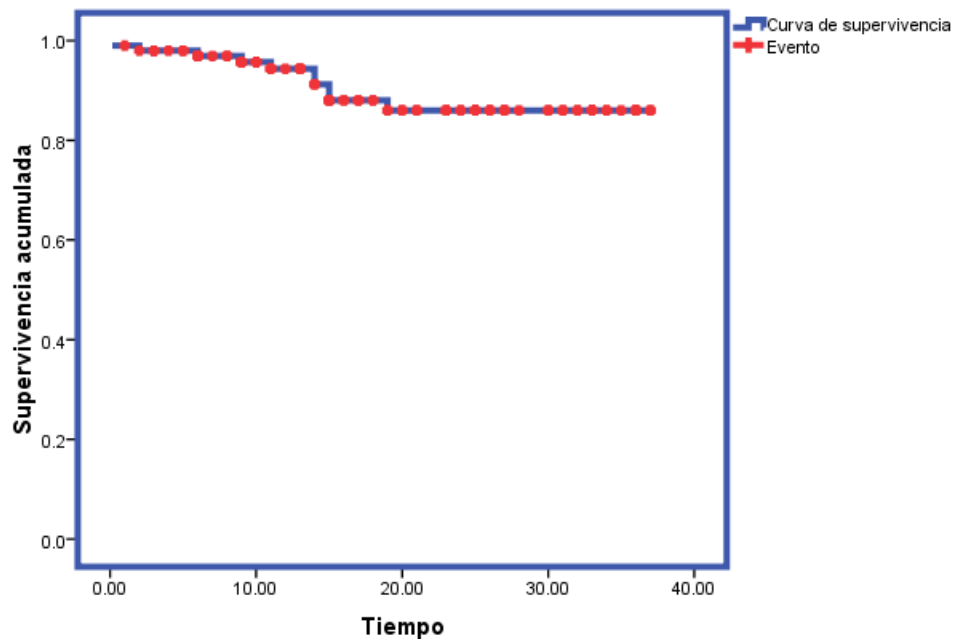


Se puede observar que durante los primeros 10 meses es decir durante la etapa de inducción en el grupo de riesgo habitual no se observan defunciones, 10 a los 28 meses de tratamiento el grupo presenta una meseta, y posteriormente se observa el mayor número de defunciones de este grupo en la fase de mantenimiento.

Figura 2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en el grupo de pacientes de alto riesgo. De los 102 pacientes de alto riesgo, se obtuvieron expedientes completos para seguimiento en 100 casos, En esta curva se calculo la supervivencia global de los 100 pacientes de alto riesgo en el periodo del 2008 al 2010. La media de seguimiento de estos pacientes fue de 35 meses. La supervivencia global de este grupo de pacientes fue del 90%

Case Processing Summary

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
100	10	90	90.0%

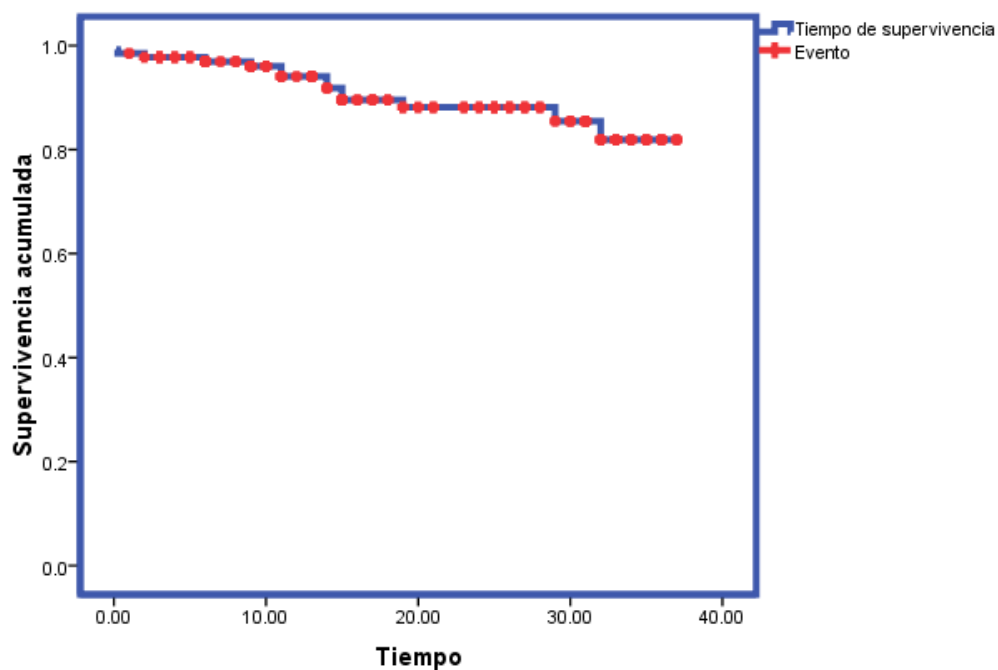


En el grupo de alto riesgo se puede observar que el mayor número de defunciones se presentó durante la etapa de inducción a la remisión, y durante los primeros 10 meses de tratamiento. Posteriormente y a diferencia del grupo de riesgo habitual, se observa una meseta en la supervivencia del grupo a partir de los 20 meses de tratamiento.

Figura 3. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en todos los pacientes del estudio. Se calculó la supervivencia global con un seguimiento promedio a 35 meses. La supervivencia global del grupo fue del 89.6%

Case Processing Summary

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
134	14	120	89.6%



Se puede observar el comportamiento global de la estimación de la supervivencia en los pacientes atendidos en el HIMFG del 2008 al 2010. La población de pacientes atendidos presentó un descenso en la supervivencia representada por la mortalidad temprana, para posteriormente comportarse semejante a una meseta.

CONCLUSIONES

Se lograron obtener las características y evolución clínica de los pacientes durante el periodo de observación para de esta manera tener una estadística hospitalaria sobre la población que se maneja y de esta manera poder así comparar de manera más objetiva nuestra población con el modelo a seguir.

Las características de presentación de los pacientes que se detallaron en la tabla 1 a la 4 muestran la mayor frecuencia de los pacientes de alto riesgo con una relación 3:1 respecto a los pacientes de riesgo habitual, estos datos contrastan con la literatura internacional, donde esta relación está invertida en los reportes de países desarrollados como Estados Unidos.

En cuanto al grupo de riesgo habitual es interesante observar que no hubo ninguna diferencia en cuanto a predominio de género, contrario de la población de alto riesgo que tiene una clara predominancia del sexo masculino lo que por sí mismo aumenta aún más el riesgo de recaídas.

En cuanto a los factores de riesgo independientes, tenemos que el grupo de riesgo habitual se obtuvieron medias de leucocitos al diagnóstico de $10,190\text{mm}^3$, en el grupo de alto riesgo el promedio fue de $80,941\text{ mm}^3$. Se ha estudiado ya que la hiperleucocitosis empeora la evolución clínica y por ende el pronóstico de nuestros pacientes.

El inmunofenotipo en más del 50% de la población de alto riesgo se reporta provenientes de progenitores de células B en un 59.8%, en segundo lugar se tiene a la células T (17.3% del total de los pacientes de alto riesgo), el resto corresponde a la coexpresión B-T y mielóide en menor porcentaje cada uno de ello, lo que cabe mencionar es que los no clasificados representan el 7.8% un porcentaje alto, no esperado, debido a que en el Hospital se cuentan con los recursos para realizar a todos los pacientes diagnosticados de primera vez el inmunofenotipo.

La infiltración a sistema nerviosos central se encuentro en el 12.7% del grupo de alto riesgo (9% del total) un porcentaje elevado respecto a lo que se reporta a nivel internacional, lo cual es relevante destacar debido a que esto representa un riesgo

elevado para recaídas, modifica el tratamiento y eleva el riesgo en los pacientes que lo presentan. En cuanto a la citogenética el 3.9% de la población de alto riesgo presentó traslocación 9:22, lo cual es consistente con la literatura internacional que reporta una frecuencia del 3-5%, mientras que el 0.9% de los pacientes estudiados presentaron t (1:19).

La respuesta al tratamiento esteroideo en el grupo de riesgo habitual fue del 100%, el grupo de alto riesgo 16.6% de los pacientes no tuvieron respuesta a la ventana esteroidea y 6.8% no respondieron tempranamente a la inducción.

Tuvimos 2 casos en los que no se les completó el seguimiento de los pacientes por otras causas, en relación a falta de datos en el expediente, tal vez en relación al abandono. Las recaídas en el grupo de riesgo habitual se observaron en el 5.8% la mayoría de estas fue a médula ósea y se registraron 8.8% de fallecimientos, aún dentro de lo esperado. En el grupo de alto riesgo hubo 1.9% de recaídas y 10.7% de fallecimientos lo cual es esperado de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional; la mayoría de las defunciones se debieron a complicaciones infecciosas como choque séptico.

En cuanto a la supervivencia global al comparar los 2 grupos se obtiene una estimación de supervivencia en ambos grupos mayor del 80% lo que corresponde a lo esperado según el protocolo que utilizamos aunque las características de nuestra población como ya se demostró en el presente trabajo son distintas al diagnóstico la principal diferencia estriba en la asignación del riesgo y la mayor proporción de pacientes correspondientes a riesgo alto. La estimación de la supervivencia y su seguimiento se realizó en un periodo aproximado de 35 meses, corroborando que el mayor número de eventos es decir fallecimientos se observaron durante la fase de inducción a la remisión.

Para elevar los estándares de la atención es absolutamente imprescindible contar con una infraestructura que así lo permita, es decir, contar con el equipo médico y la infraestructura que permitan optimizar los resultados obtenidos al momento. Ya que el manejo óptimo requiere la evaluación inicial de los pacientes con técnicas de laboratorio que generan información apropiada desde el punto de vista citogenético, inmunológico y

molecular; solo así podrá asignárseles el tratamiento de elección que nos permita en lo posible obtener mejores resultados en cuanto a supervivencia y curación definitiva.

A pesar de corroborar que las características de nuestra población son en mucho diferentes y con mayores desventajas en cuanto al riesgo asignado al diagnóstico en cuanto a la supervivencia, los resultados en salud como lo es la mortalidad y la supervivencia global, son muy parecidos a las de los países más desarrollados.

Dentro de las perspectivas que identificamos es la necesidad de estudios colaborativos interinstitucionales entre los centros oncológicos de nuestro país para unificar y determinar realmente las características y evolución clínica en general, debido a que no podemos afirmar que lo encontrado en este estudio pueda reflejar la estadística nacionales debido a que somos un centro de referencia y concentración lo que pudiera provocar un sesgo de selección en los resultados.

REFERENCIAS

- 1.- Rivera Luna R, Cancers of childhood in Mexico in the year 2005, *Gaceta Mexicana de Oncología*, 2005:4(3)
- 2.- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*.2006 Jan 12;354(2):166-78.
- 3.- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000 Jan-Feb;50(1):7-33.
- 4.- Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev*. 1994;16(2):243-72.
- 5.- Golub TR, Areci RJ. Acute Myelogenous Leukemia In: En Pizzo PA PD, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006 p 591-644
- 6.- Medina-Sanson A, Martínez-Avalos A, Gallegos-Castorena S, Juárez-Villegas LE, González-Montalvo P, Perales-Arroyo A, Gallegos-González E, Ayometzi-Ouchi MT. Pediatric oncology at Hospital Infantil de Mexico: fifty-five years of accomplishment. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Sep;19(6):383-7.
- 7.- Mejía-Aranguré JM, Ortega-Alvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A. [Epidemiology of leukemias in children. Part 2]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005 Sep-Oct;43(5):401-9.
- 8.- McNeil DE, Coté TR, Clegg L, Mauer A. SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Dec;39(6):554-7.
- 9.- Rivera Luna R, La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo, *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*, 2000 oct 46(4): 260-266
- 10.- Pui CH, John SD, Pullen J. Childhood Leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332:1618-1630
- 11.- Pui CH, Evans WE, Acute Lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339:605-612
- 12.- Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, Hancock M. et al. Long-term results of Total therapy studies 11, 12 and 13A for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children`s Research Hospital. *Leukemia* 2000; 14: 2286-2294.
- 13.- Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2:20-125

- 14.- Whitlock JA: Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br Haematol* 135 (5): 595-602, 2006.
- 15.- Hasle H: Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2 (7): 429-36, 2001.
- 16.- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M: Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 355 (9199): 165-9, 2000.
- 17.- Bassal M, La MK, Whitlock JA, et al.: Lymphoblast biology and outcome among children with Down syndrome and ALL treated on CCG-1952. *Pediatr Blood Cancer* 44 (1): 21-8, 2005.
- 18.- Chessells JM, Harrison G, Richards SM, et al.: Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child* 85 (4): 321-5, 2001.
- 19.- Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, et al.: Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol* 128 (6): 797-804, 2005.
- 20.- Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, et al.: Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 106 (13): 4043-9, 2005.
- 21.- Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer*. 1994 Nov;70(5):969-72.
- 22.- Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB: Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br Med J* 2 (6129): 18, 1978.
- 23.- Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, et al.: The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. *J Pediatr* 99 (3): 425-8, 1981.
- 24.- Passarge E: Bloom's syndrome: the German experience. *Ann Genet* 34 (3-4): 179-97, 1991.
- 25.- Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, et al.: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87 (2): 423-38, 1996.
- 26.- Yagi T, Hibi S, Tabata Y, et al.: Detection of clonotypic IGH and TCR rearrangements in the neonatal blood spots of infants and children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 96 (1): 264-8, 2000.
- 27.- Taub JW, Konrad MA, Ge Y, et al.: High frequency of leukemic clones in newborn screening blood samples of children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99 (8): 2992-6, 2002.

- 28.-** Greaves MF, Wiemels J: Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 3 (9): 639-49, 2003.
- 29.-** Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, et al.: Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 102 (7): 2321-33, 2003.
- 30.-** Pui CH and Sima Jetha. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nature reviews drug discovery* 2007;6;149-165.
- 31.-** Cline M, Mahon B, Levy M. The molecular basis of leukemia. *N. Engl J Med* 1994;330;318-330
- 32.-** Bennett Jm, Catavsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Hematol.*1976;33:451-458
- 33.-** Pui CH, Raskin W, Kitchingamen C. Clonal analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with cytogenetically independent cell populations. *J Clin Invest* 1989;83:1971-1977
- 34.-** Harms DO, Janka-Shaub GE. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term follow- up of trails 82,85,89 and 92. *Leukemia* 2000; 14: 2234-2239.
- 35.-** Vilmer E, Suci S, et al. Long-term results of three randomized trails (588831,588832,58881) in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a CLCG-EORTC report. *Leukemia* 2000; 14:2257-2266.
- 36.-** Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term result of four consecutive trails in childhood ALL performed by the ALL-BFM study from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14:2205-2222
- 37.-** Stanulla M, Cario G, Meissner B. Integrating molecular information into treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. A perspective from the BFM Study Group. *Blood* 2002; 13:2012-2023
- 38.-** Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, et al.: Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 10 (2): 213-24, 1996.
- 39.-** McLean TW, Ringold S, Neuberg D, et al.: TEL/AML-1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 88 (11): 4252-8, 1996
- 40.-** Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, et al.: Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the

German and Italian multicenter therapy trials. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *Blood* 90 (2):571-7, 1997.

41.- Rubnitz JE, Look AT. Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998 Jan-Feb;20(1):1-11.

42.- Pui CH, Frankel LS, Carroll AJ, et al.: Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21;q23): a collaborative study of 40 cases. *Blood* 77 (3): 440-7, 1991

43.- Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, et al.: Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 76 (1): 117-22, 1990.

44.- 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* 14 (1): 18-24, 1996

45.- Margolin JF, Poppack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia en Pizzo PA, Poppack DG Ed Principales and Practice of Pediatric Oncology, Philadelphia: Lippincott, 5 Edición, 2006; 539-589

46.- Pui CH, John T Sandlund J, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia; results of total therapy study XIII at St Jude childrens research hospital. *Blood* 2004; 104:2690-269

47.- Gaynon P, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000; 14:2223-2233

48.- Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al. Long term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute Lymphoblastic leukaemia studies, 1982-1995. *Leukemia* 2000; 14:2:96-2204

49.- Nesbit M, Robison L, Ortega J, et al. Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia: association with pre-treatment patient characteristics and treatment. *Cancer*; 1990: 2009-20016

50.- Shama G, Roshni B, Suresh P, et al. Isolated testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia. Effective treatment with the modified CCG 112 protocol. *Indian Journal of Cancer* 2005; 42: 65-72

51.- Relling MV, Dervieux T: Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 1(2): 99-108, 2001

- 52.-** Scruppen; 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-BFM90. *Blood* 2000;95:3310-3323
- 53.-** Pinkel D and Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukaemia in children. *Blood* 1994;84:355-366.
- 54.-** Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3745-52
- 55.-** Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2006; 124:3142-9
- 56.-** Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S. et al. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994.
- 57.-** Bennett J, Catovsky, Daniel MT et al. French-American British Cooperative Group: The morphological classification of acute leukemias-concordance among observers and clinical correlation. *Br J. Hematol* 1981; 33:547-553
- 58.-** Zetterstrom R, Elion GB and Hitchings GH. Breakthrough in the treatment of childhood leukaemia. *Acta Paediatr* 2006; 95:898-900.
- 59.-** Pui CH, Pei D, Sandlund JT. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:7936-7941.
- 60.-** Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, González-Rivera A, Betancourt-Cravioto M, Meneses-García A, Mohar A, Kuri-Morales P; Mortalidad por leucemias en menores de 20 años. México 1998-2002; *Boletín médico del Hospital Infantil de México* 2005 62(1)

ANEXO 1
TERAPIA DE MANTENIMIENTO
RIESGO ALTO Y MUY ALTO*

Semana	Medicamentos	Biometría Hemática	Estudios Especiales	Observaciones
		Leuc-NT/Hb/plaq		
1	MTX + 6MP IT			
2	MTX +AraC 300			
3	VCR + ASP+Dexa			
4	CF + Ara-C 300			
5	MTX + 6MP IT			
6	VCR + DNR			
7	ADMTX			
8	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
9	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
10	Reinducción I VCR + ASP(3)+Dexa			
11	Reinducción I IT VCR +Dexa			
12	ADMTX			
13	ADMTX			
14	ADMTX			
15	6MP + MTX IT			
16	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
17	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
18	Reinducción II VCR + ASP(3)+Dexa			
19	Reinducción II IT VCR +Dexa			
20	VP 16 + Ara-C300			
21	VP 16 + Ara-C300			
22	VP 16 + Ara-C300			
23	MTX + 6MP IT			
24	MTX +AraC600			
25	VCR + ASP+Dexa			
26	CF + Ara-C300			
27	MTX + 6MP IT			
28	VCR + DNR			
29	ADMTX			
30	MTX + 6MP			
31	MTX +AraC600 IT			
32	VCR + ASP+Dexa			
33	CF + Ara-C300			
34	MTX + 6MP			
35	VCR + DNR IT			
36	ADMTX			

Semana	Medicamentos	Biometría Hemática	Estudios Especiales	Observaciones
37	MTX + 6MP			
38	MTX +AraC600			
39	VCR+ ASP+Dexa IT			
40	CF + Ara-C300			
41	MTX + 6MP			
42	VCR + DNR			
43	ADMTX			
44	MTX + 6MP IT			
45	MTX +AraC600			
46	VCR + ASP+Dexa			
47	CF + Ara-C300			
48	MTX + 6MP IT			
49	VCR + DNR			
50	ADMTX			
51	MTX + 6MP			
52	MTX +AraC600			
53	VCR + ASP+Dexa			
54	CF + Ara-C300			
55	MTX + 6MP			
56	VCR + Dexa			
57	ADMTX			
58	MTX + 6MP			
59	MTX +AraC600			
60	VCR + ASP+Dexa			
61	CF + Ara-C300			
62	MTX + 6MP			
63	VCR + Dexa			
64	ADMTX			
65	MTX + 6MP			
66	MTX +AraC600			
67	VCR + ASP+Dexa			
68	CF + Ara-C300			
69	MTX + 6MP			
70	VCR + Dexa			
71	MTX + 6MP			
72	MTX +AraC600			
73	VCR + ASP+Dexa			
74	CF + Ara-C300			
75	MTX + 6MP			
76	VCR + Dexa			
77	MTX + 6MP			
78	MTX +AraC600			
79	6MP + MTX			
80	6MP + MTX			
81	6MP + MTX			
82	VCR + Dexa			
83	6MP + MTX			
84	6MP + MTX			
85	6MP + MTX			
86	VCR + Dexa			
87	6MP + MTX			
Semana	Medicamentos	Biometría Hemática	Estudios	Observaciones

			Especiales	
88	6MP + MTX			
89	6MP + MTX			
90	VCR + Dexa			
91	6MP + MTX			
92	6MP + MTX			
93	6MP + MTX			
94	VCR + Dexa			
95	6MP + MTX			
96	6MP + MTX			
97	6MP + MTX			
98	VCR + Dexa			
99	6MP + MTX			
100	6MP + MTX			
101	6MP + MTX			
102	VCR + Dexa			
103	6MP + MTX			
104	6MP + MTX			
105	6MP + MTX			
106	VCR + Dexa			
107	6MP + MTX			
108	6MP + MTX			
109	6MP + MTX			
110	VCR + Dexa			
111	6MP + MTX			
112	6MP + MTX			
113	6MP + MTX			
114	VCR + Dexa			
115	6MP + MTX			
116	6MP + MTX			
117	6MP + MTX			
118	VCR + Dexa			
119	6MP + MTX			
120	6MP + MTX			

* Los pacientes de muy Alto Riesgo que requieren Transplante de Médula Ósea, ingresarán al protocolo en tanto se disponga del trasplante.

Estudios Especiales durante el tratamiento

- 1.- Rx de tórax
- 2.- Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección y de acortamiento
- 3.- Velocidad de Conducción Nerviosa
- 4.- Resonancia Magnética Nuclear de caderas
- 5.- Audiometría.
- 6.- Gammagrafía renal

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

RIESGO BAJO

NOMBRE _____ REGISTRO _____

FECHA DE DIAGNOSTICO _____

Semana	Medicamentos	Biometría Hemática	Estudios Especiales	Observaciones
		Leuc-NT/Hb/plaq		
1	VCR+Dexa IT			
2	6MP + MTX			
3	6MP + MTX			
4	6MP + MTX			
5	VCR+Dexa IT			
6	6MP + MTX			
7	6MP + MTX			
8	6MP + MTX			
9	ADMTX (1)			
10	6MP + MTX IT			
11	Reinduction DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
12	Reinduction DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
13	Reinduction VCR + ASP(3)+Dexa			
14	Reinduction VCR +Dexa IT			
15	VP 16 + Ara-C300			
16	VP 16 + Ara-C300			
17	VP 16 + Ara-C300			
18	ADMTX (2)			
19	ADMTX (3)			
20	ADMTX (4)			
21	VCR+Dexa IT			
22	6MP + MTX			
23	6MP + MTX			
24	6MP + MTX			
25	VCR+Dexa			
26	6MP + MTX IT			
27	6MP + MTX			
28	6MP + MTX			
29	ADMTX (5)			
30	VCR+Dexa			
31	6MP + MTX IT			
32	6MP + MTX			
33	6MP + MTX			
34	VCR+Dexa			
35	6MP + MTX			
36	6MP + MTX IT			
37	6MP + MTX			
38	ADMTX (6)			
39	VCR+Dexa			
40	6MP + MTX			
41	6MP + MTX			
42	6MP + MTX			

43	VCR+Dexa			
44	6MP + MTX			
45	6MP + MTX			
46	6MP + MTX			
47	ADMTX (7)			
48	VCR+Dexa			
49	6MP + MTX			
50	6MP + MTX			
51	6MP + MTX			
52	VCR+Dexa			
53	6MP + MTX			
54	6MP + MTX			
55	6MP + MTX			
56	ADMTX (8)			
57	VCR+Dexa			
58	6MP + MTX			
59	6MP + MTX			
60	6MP + MTX			
61	VCR+Dexa			
62	6MP + MTX			
63	6MP + MTX			
64	6MP + MTX			
65	VCR+Dexa			
66	6MP + MTX			
67	6MP + MTX			
68	6MP + MTX			
69	VCR+Dexa			
70	6MP + MTX			
71	6MP + MTX			
72	6MP + MTX			
73	VCR+Dexa			
74	6MP + MTX			
75	6MP + MTX			
76	6MP + MTX			
77	VCR+Dexa			
78	6MP + MTX			
79	6MP + MTX			
80	6MP + MTX			
81	VCR+Dexa			
82	6MP + MTX			
83	6MP + MTX			
84	6MP + MTX			
85	VCR+Dexa			
86	6MP + MTX			
87	6MP + MTX			
88	6MP + MTX			
89	VCR+Dexa			
90	6MP + MTX			
91	6MP + MTX			
92	6MP + MTX			
93	VCR+Dexa			
94	6MP + MTX			
95	6MP + MTX			
96	6MP + MTX			

97	VCR+Dexa			
98	6MP + MTX			
99	6MP + MTX			
100	6MP + MTX			
101	VCR+Dexa			
102	6MP + MTX			
103	6MP + MTX			
104	6MP + MTX			
105	VCR+Dexa			
106	6MP + MTX			
107	6MP + MTX			
108	6MP + MTX			
109	VCR+Dexa			
110	6MP + MTX			
111	6MP + MTX			
112	6MP + MTX			
113	VCR+Dexa			
114	6MP + MTX			
115	6MP + MTX			
116	6MP + MTX			
117	VCR+Dexa			
118	6MP + MTX			
119	6MP + MTX			
120	6MP + MTX			

Abreviaturas de los medicamentos utilizados:

Abreviatura	Significado
VCR	Vinctistina
AraC	Arabinósido de citocina
CF	Ciclofosfamida
MTX	Metotrexate
ADMTX	Altas dosis de metotrexate
DNR	Daunorrubicina
ASP	L- asparaginasa
Dexa	Dexametasona
6MP	6 mercaptopurina
VP 16	Etopósido