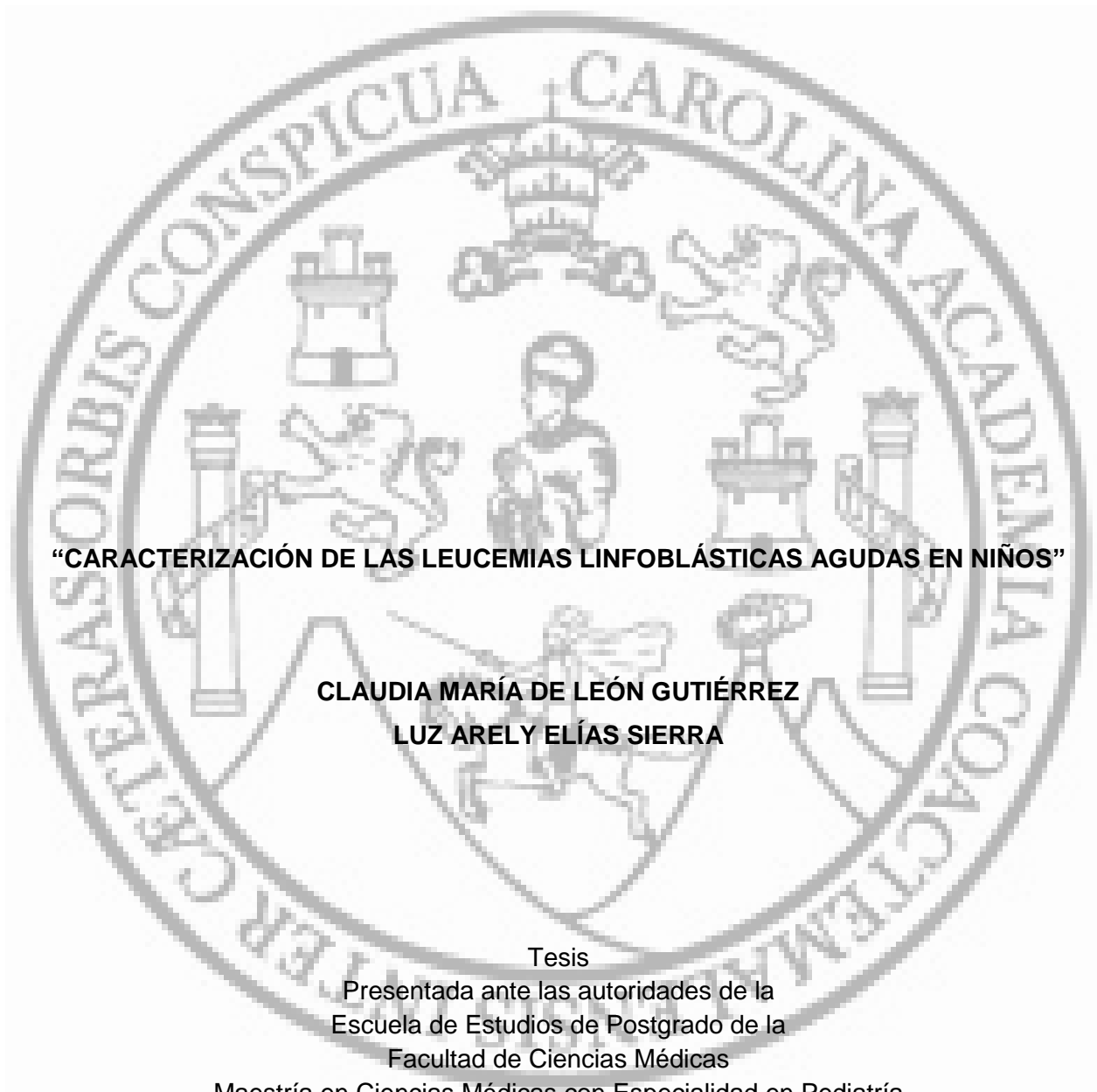


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



“CARACTERIZACIÓN DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS EN NIÑOS”

**CLAUDIA MARÍA DE LEÓN GUTIÉRREZ
LUZ ARELY ELÍAS SIERRA**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Marzo 2016



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

Las Doctoras: Claudia María de León Gutiérrez

Carné Universitario No.: 100022867

Luz Arely Elías Sierra

Carné Universitario No.: 100022901

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de tesis "**CARACTERIZACIÓN DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS EN NIÑOS**"

Que fue asesorado: Dr. José Alberto Leonardo Paiz MSc.

Y revisado por: Dra. Eugenia Argentina Álvarez Gálvez MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para Marzo 2016.

Guatemala, 19 de febrero de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado ☆


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 21 de septiembre de 2015

Doctor
Edgar Axel Oliva González MSc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio, le informo que asesoré el contenido del Informe Final de Tesis con el título: **"CARACTERIZACIÓN DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS EN NIÑOS GUATEMALTECOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMAÏO-ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS"**, presentado por las doctoras Claudia María De León Gutierrez y Luz Arely Elías Sierra, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

*Dr. José A. Leonardo Paiz
Pediatra
Colegiado No. 14 851*

Dr. José Alberto Leonardo Paiz
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con
Especialidad en Pediatría
Hospital General San Juan de Dios



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 21 de Septiembre del 2015

Doctor
Edgar Axel Oliva González MSc.
Coordinador Especifico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio, le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título: **"CARACTERIZACION DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS AGUDAS EN NIÑOS GUATEMALTECOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATO -ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS"**, presentado por las doctoras Claudia María De León Gutierrez y Luz Arely Elías Sierra, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Eugenia Argentina Álvarez Gálvez
Docente Responsable
Hospital General San Juan de Dios

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos

A mis padres Boris De León y Brenda Gutiérrez a quienes debo todo lo que soy.

A mis abuelos quienes han dejado un legado.

A mis hermanos y hermanas por su apoyo incondicional.

A mis maestros por enseñarme el arte de la Pediatría.

A Dios por mostrarme el camino.

Claudia María De León Gutiérrez

Agradezco a Dios, mi padre celestial por ser mi guía y darme la oportunidad que me dio de servirle en el cuidado del paciente pediátrico. A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por brindarme el conocimiento para ayudar a mi país. Al Hospital General San Juan de Dios, por ser mi segunda casa, por formarme como Médico y Pediatra. A todos los que brindaron sus conocimientos, enseñanzas a través de su ejemplo. A mi Abuela, Dina Reyes de Sierra, sin ti no sería lo que soy. A mi papá Abraham Elías por ser mi ejemplo a seguir. A mi mamá que sin tu apoyo no lo hubiera logrado. A mi hermana Nilda Lizbeth por estar siempre allí. A mis tías Nineth, Mayra y Estela por toda su ayuda durante mi carrera. A toda mi familia Sierra y Elías, ya que a pesar de la distancia su amor y cariño me hicieron crecer. A mis amigos, que sin ustedes no lo hubiera logrado.

Luz Arely Elías Sierra

ÍNDICE

Resumen	i
I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
2.1 Incidencia y epidemiología	4
2.2 Factores de riesgo en la presentación de la LLA	4
2.3 Desenlace general de la LLA	6
2.4 Características del paciente en el momento del diagnóstico	8
2.4.1 <i>Edad en el momento del diagnóstico</i>	8
2.4.2 <i>Recuento de GB en el momento del diagnóstico</i>	9
2.4.3 <i>Compromiso del SNC en el momento del diagnóstico</i>	9
2.4.4 <i>Compromiso testicular en el momento del diagnóstico</i>	10
2.4.5 <i>Asociación con Síndrome de Down (trisomía 21)</i>	10
2.4.6 <i>Sexo</i>	11
2.4.7 <i>Raza</i>	11
2.5 Características de las células leucémicas en el momento del diagnóstico.....	11
2.5.1 <i>Morfología</i>	11
2.5.2 <i>Inmunofenotipo</i>	12
2.5.3 <i>Citogenética</i>	16
2.5.4 <i>Número de cromosomas</i>	16
2.5.5 <i>Otras anomalías genéticas moleculares</i>	20
2.5.5.1 <i>Polimorfismos genéticos en las vías metabólicas de los medicamentos</i>	20
2.5.6 <i>Respuesta al tratamiento inicial</i>	21
2.5.7 <i>Respuesta de la médula ósea en el día 7 y el día 14</i>	21
2.5.8 <i>Respuesta de la sangre periférica a la profase esteroide</i>	21
2.5.9 <i>Respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción</i>	22
2.6 Grupos pronósticos	24

2.6.1 Grupos pronósticos bajo evaluación clínica	25
2.6.2 Para los pacientes de LLA de células B precursoras.....	25
2.7 Lactantes con LLA	28
III. Objetivos	29
3.1 Objetivo General	29
3.2 Objetivos Específicos	29
IV. Material y Métodos	30
4.1. Tipo de Estudio	30
4.2 Población	30
4.3 Selección y tamaño de la muestra	30
4.4 Unidad de Análisis	30
4.5 Criterios de Inclusión y de exclusión	30
4.5.1 Criterios de Inclusión	30
4.5.2 Criterios de Exclusión	31
4.6 Variables estudiadas	31
4.7 Operacionalización de las variables	35
4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información	42
4.9 Procedimientos para la recolección de información	42
4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación	42
4.11 Procedimientos de análisis de la información	42
V. Resultados	44
VI. Discusión y Análisis	59
6.1 Conclusiones	62
6.2 Recomendaciones	64
VII. Referencias Bibliográficas	65
VIII. Anexos	68

8.1 Glosario De Abreviaturas	68
8.2 Instrumento de Recolección de Datos	69
8.3 Carta de Aprobación de Comité Hospital General San Juan de Dios	71

ÍNDICE DE TABLAS

1. Grupos de riesgo de la leucemia linfoblástica aguda de células b precursoras.....	26
2. Leucemia riesgo habitual y leucemia de alto riesgo	34
3. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación morfológica	44
4. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación morfológica (Sexo)	46
5. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación morfológica (Etnia).....	47
6. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación inmunofenotípica (Sexo)	50
7. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación inmunofenotípica (Etnia)	51
8. Descripción de los factores pronósticos detectados en los pacientes con diagnostico de leucemia linfocítica aguda	55
9. Tabla de vida de los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda	56
10. Factores que influyen en la sobrevida de los pacientes con leucemia linfocítica aguda.....	58

ÍNDICE DE GRAFICAS

1. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación morfológica (Origen)	48
2. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación morfológica (Factores de riesgo asociados)	49
3. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación inmunofenotípica (Origen)	52
4. Caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación inmunofenotípica (Factores de riesgo asociados)	53
5. Frecuencia de leucemia linfocítica aguda y los diferentes subtipos según la clasificación FAB y por inmunofenotipo de los pacientes diagnosticado en el Servicio De Hemato – Oncología Del Hospital General San Juan De Dios.	54
6. Curva de sobrevivencia de pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda ...	57

RESUMEN

La incidencia general del cáncer infantil ha ido aumentando desde 1975. La American Academy of Pediatrics formuló las directrices para los centros de cáncer infantil. En cuanto a la LLA, la tasa de supervivencia a 5 años ha aumentado durante el mismo período de 60 a 89% en menores de 15 años.

En este estudio se encontró que las edades mayormente afectadas en la caracterización biológica fueron: FAB la media de edad fue de 6.6, 5.6 y 6 años. En la clasificación por inmunofenotipo de los pacientes al correlacionarlo con la edad, la media fue de 6.2 y 7.8 años. En la clasificación por sexo de los pacientes con L1 predominó el sexo masculino con 52%, en los pacientes con L2 predominó el sexo femenino con un 60%. Se observa un predominio de la etnia ladina con un 90.5, 80 y 100% para L1, L2 y L3 respectivamente. En la Clasificación FAB encontró que en la mayoría de casos la clasificación correspondería a L1 en un 96.2%.

Realizando un análisis transversal de la supervivencia se realizó una tabla de vida, dado que se basa en el patrón de mortalidad de los pacientes evaluados, se evidenció una supervivencia en el primer año de 98.4%, en el segundo año de 97.9%, en el tercer año 96.8%, en el cuarto año de 95.7% y en el último año de 95.7% .

Los Hospitales del tercer nivel deben contar con especialistas y recursos para realizar clasificación citogenética e inmunofenotípica, para mejorar pronóstico.

I. INTRODUCCIÓN

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común que se diagnostica en los niños representando el 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años; se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón. Anualmente, se diagnostica LLA a aproximadamente 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos, habiendo un aumento gradual de la incidencia de LLA en los últimos 25 años. Se ha observado un aumento marcado de la incidencia en niños de 2 a 3 años de edad (>80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón en niños de 8 a 10 años. La incidencia de LLA en niños de 2 a 3 años de edad es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años.

En relación a la raza, los niños blancos presentan una incidencia sustancialmente elevada casi tres veces más alta de 2 a 3 años en comparación con niños de raza negra. Siendo la incidencia de LLA en niños hispanos 43 por millón, pareciendo ser más elevada, en este grupo.

En Guatemala la LLA, es el principal cáncer que afecta a niños entre 0 y 14, según el indicador mundial para LLA de 3.2 casos por cada 100,000 habitantes entre 0 y 14 años, esto a pesar que existe un subregistro, puesto que muchos casos no se detectan; lo anterior hace pensar que hay factores de riesgo que pueden estar incrementando los casos de LLA en la región.

Guatemala contó según estimación del instituto nacional de estadística (INE) con aproximadamente 13,018,750 de habitantes, para el año 2006, de éstos el 45% fue menor de 15 años de edad. Se estima que en Guatemala ocurren anualmente 600 nuevos casos de niños con cáncer. Sin embargo en la ciudad de Guatemala se diagnostican únicamente 250 casos por año. Sólo el 28% de los niños está siendo curado en los hospitales nacionales. Esto comparado con resultados de países norteamericanos y europeos donde el 75% se cura totalmente. Se han logrado mejoras sorprendentes en cuanto a la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer. Entre 1975 y 2002, la mortalidad por cáncer infantil ha disminuido en más de 50%. En cuanto a LLA, la tasa de supervivencia a 5 años ha aumentado durante el mismo período de 60 a 89% en niños menores de 15 años y de 28 a 50% en adolescentes de 15 a 19 años de edad.

Los niños y adolescentes con cáncer se deben referir a centros médicos que cuenten con un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de los cánceres que se presentan durante la niñez y adolescencia. Este enfoque de equipo multidisciplinario incorpora la pericia del médico de cabecera, los subespecialistas en cirugía pediátrica, radiooncólogos, oncólogos o hematólogos pediatras, especialistas en rehabilitación, enfermeros especializados en pediatría, trabajadores sociales y otros, con el fin de asegurarse de que los niños reciban los tratamientos, los cuidados médicos de apoyo y la rehabilitación que les permitan lograr una supervivencia y calidad de vida óptimas.

II. ANTECEDENTES

El cáncer es poco frecuente en los niños y adolescentes, aunque la incidencia general del cáncer infantil ha ido aumentando lentamente desde 1975. (1) Los niños y adolescentes con cáncer se deben derivar a centros médicos que cuenten con un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de los cánceres que se presentan durante la niñez y la adolescencia. Este enfoque de equipo multidisciplinario incorpora la pericia del médico de cabecera, los subespecialistas en cirugía pediátrica, radiooncólogos, oncólogos o hematólogos pediatras, especialistas en rehabilitación, enfermeros especializados en pediatría, trabajadores sociales y otros, con el fin de asegurarse de que los niños reciban los tratamientos, los cuidados médicos de apoyo y la rehabilitación que les permitan lograr una supervivencia y calidad de vida óptimas.

La American Academy of Pediatrics formuló las directrices para los centros de cáncer infantil y su función en el tratamiento del paciente con cáncer pediátrico. (2) Dado que el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) implica muchas complicaciones posibles y exige cuidados médicos de apoyo intensivos (por ejemplo, transfusiones, manejo de complicaciones infecciosas y apoyo financiero, emocional y evolutivo), este tratamiento se coordina mejor cuando está a cargo de oncólogos pediatras y se lleva a cabo en hospitales o centros oncológicos que dispongan de todas las instalaciones necesarias para brindar cuidados médicos pediátricos de apoyo. Es importante que los centros clínicos y los especialistas a cargo de la atención del paciente se mantengan en contacto con el médico que hizo la derivación. Las líneas sólidas de comunicación optimizan cualquier atención de urgencia o interina necesarias cuando el niño está en el hogar.

Se han logrado mejoras sorprendentes en cuanto a la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer. Entre 1975 y 2002, la mortalidad por cáncer infantil ha disminuido en más de 50%. (3,4) En cuanto a la LLA, la tasa de supervivencia a 5 años ha aumentado durante el mismo período de 60 a 89% en niños menores de 15 años y de 28 a 50% en adolescentes de 15 a 19 años de edad. (3,4) Los niños y adolescentes supervivientes del cáncer necesitan un seguimiento minucioso porque los efectos secundarios del tratamiento del cáncer pueden persistir o presentarse meses o años después del mismo.

2.1 Incidencia y epidemiología

La LLA es el cáncer más común que se diagnostica en los niños y representa 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años.(4,5) La LLA se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón. (6) Anualmente, se diagnostica la LLA a aproximadamente 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos, y ha habido un aumento gradual de la incidencia de LLA en los últimos 25 años. (5,6) Se observa un aumento marcado de la incidencia en niños de 2 a 3 años de edad (>80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón en niños de 8 a 10 años. La incidencia de LLA en niños de 2 a 3 años de edad es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años. (4,5,6)

La incidencia de LLA en niños blancos es sustancialmente más elevada que la de niños negros, con una incidencia casi tres veces más alta en niños blancos de 2 a 3 años de edad que en los niños negros. La incidencia de LLA en niños hispanos parece ser la más alta (43 por millón). (5)

2.2 Factores de riesgo en la presentación de la LLA

Se identificaron pocos factores relacionados con un aumento del riesgo de LLA. (2)

Los factores primarios de riesgo de LLA incluyen los siguientes:

Exposición prenatal a rayos X.

Exposición posnatal a dosis altas de radiación (por ejemplo, radiación terapéutica como la que se usó previamente para afecciones tales como la tiña del cuero cabelludo y el agrandamiento del timo).

Síndrome de Down y otras afecciones genéticas.

Polimorfismos genéticos heredados.

Los niños con síndrome de Down tienen un aumento del riesgo de presentar tanto LLA como leucemia mieloide aguda (LMA), con un riesgo acumulado de presentar leucemia de aproximadamente 2,1% a los 5 años de edad y de 2,7% a los 30 años de edad. (7) Aproximadamente entre la mitad y dos tercios de casos de leucemia aguda en niños con síndrome de Down son LLA. Los pacientes de LLA y síndrome de Down tienen una

incidencia más baja de hallazgos citogenéticos favorables, (t(12;21) e hiperdiploidía y hallazgos citogenéticos desfavorables (t(9;22), t(4;11) e hipodiploidía), y una incidencia más baja del fenotipo de células T.

Aproximadamente 50% de los niños con síndrome de Down y LLA tienen una eliminación intersticial recidivante de la región pseudoautosómica (PAR) de los cromosomas X e Y que yuxtapone el primero, exón no codificante de *P2RY8*, con la región de codificación de *CRLF2*. (7) El gen de fusión resultante *P2RY8-CRLF2* se observa con una frecuencia mucho más baja (<10%) en los niños sin síndrome de Down con LLA de células B precursoras. Aproximadamente 20% de los casos de LLA que se presentan en niños con síndrome de Down exhiben mutaciones *JAK2* somáticamente adquiridas, un hallazgo que es poco común en niños más pequeños con LLA (7), pero que se observa en un subconjunto de niños principalmente mayores y adolescentes con riesgo alto de LLA de células B precursoras. Casi todos los casos de síndrome de Down y LLA con mutaciones del *JAK2* también tienen una eliminación PAR y expresan el gen de fusión *P2RY8-CRLF2*. Las pruebas preliminares no indican una correlación entre el estado de la mutación *JAK2* y la supervivencia sin complicaciones a 5 años en niños con síndrome de Down y LLA. (8)

Mientras que la gran mayoría de casos de LMA en niños con síndrome de Down se presenta antes de los 4 años (mediana de edad, 1 año), la LLA en niños con síndrome de Down tiene una distribución de edad similar a la de la LLA en niños sin síndrome de Down, con una mediana de edad de 3 a 4 años. (8) El aumento en la presentación de la LLA también se relaciona con otras afecciones genéticas, incluso neurofibromatosis, síndrome de Shwachman, síndrome de Bloom y ataxia telangiectasia. (9)

En estudios de asociación genómica amplia, se observa que los polimorfismos genéticos de la línea germinal (heredados) se relacionan con la aparición de la LLA infantil. Por ejemplo, los alelos de riesgo del *ARID5B*, un gen que codifica un factor de transcripción importante en el desarrollo embrionario, la expresión génica de células específicas y la regulación del crecimiento celular se relacionan fuertemente con la presentación de la LLA de células B precursoras hiperdiploides.

Algunos casos de LLA tienen un origen prenatal. Las pruebas que avalan esto provienen de la observación de que la inmunoglobulina o los reordenamientos del antígeno receptor de células T, que son únicos en las células leucémicas de cada paciente, se pueden detectar en muestras de sangre obtenidas en el momento del nacimiento. De forma similar, hay datos

que dan cuenta de que los pacientes con LLA caracterizada por anomalías cromosómicas específicas tienen células sanguíneas portadoras de dichas anomalías en el momento del nacimiento con cambios genéticos cooperativos adicionales adquiridos después del nacimiento. En un estudio, 1% de las muestras de sangre neonatales (tarjetas de Guthrie) resultaron positivas a la translocación *TEL-AML1*, excediendo por mucho al número de casos de LLA *TEL-AML* en niños. Otros informes confirman y no confirman estos hallazgos, sin embargo, esto puede sustentar la hipótesis de que los cambios genéticos adicionales son necesarios para la presentación de este tipo de LLA. Los estudios genéticos de gemelos idénticos con leucemia concurrente apoyan aún más el origen prenatal de algunas leucemias.

2.3 Desenlace general de la LLA

Con los tratamientos actuales que incorporan terapia sistémica (por ejemplo, quimioterapia combinada) y terapia preventiva específica del sistema nervioso central (por ejemplo, quimioterapia intratecal, con radiación craneal o sin ella), más de 95% de los niños con LLA logran la remisión y entre 75 y 90% sobreviven sin recidiva de leucemia durante por lo menos cinco años desde el momento del diagnóstico. (5)

A pesar de los avances mencionados en el tratamiento para la LLA infantil, aún quedan por contestar numerosas preguntas de tipo biológico y terapéutico antes de lograr la meta de curar a todos los niños afectados por la LLA con la menor toxicidad posible. La investigación sistemática de estos temas exige ensayos clínicos amplios y la oportunidad de participar en estos se ofrece a la mayoría de los pacientes o familiares. Los ensayos clínicos para niños y adolescentes con LLA generalmente se diseñan para comparar el tratamiento actualmente aceptado como estándar con regímenes de investigación que buscan mejorar las tasas de curación o disminuir la toxicidad. En ciertos ensayos, en los que la tasa de curación del grupo de pacientes es muy alta, se puede solicitar una reducción del tratamiento. La mayoría de los avances realizados en la identificación de tratamientos curativos para la LLA infantil y otros tipos de cánceres infantiles se lograron por medio de descubrimientos realizados por investigadores y probados en ensayos clínicos aleatorizados cuidadosamente controlados.

Los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) por lo general se tratan según grupos de riesgo definidos tanto por características clínicas como de laboratorio. La intensidad del tratamiento necesario para obtener desenlaces favorables varía de manera sustancial entre los subconjuntos de niños con LLA. Se utiliza la asignación de un tratamiento sobre la base

del grado de riesgo para que los pacientes con características clínicas y biológicas favorables con probabilidades de presentar un desenlace muy bueno con un tratamiento modesto, se puedan librar de un tratamiento más enérgico y tóxico; al mismo tiempo, se puede proporcionar un tratamiento más enérgico y potencialmente más tóxico a los pacientes que tienen probabilidades más bajas de supervivencia a largo plazo. Ciertos grupos de estudio de la LLA usan un régimen de inducción más o menos intensivo con base en un subconjunto de factores previos al tratamiento, mientras que otros grupos administran un régimen de inducción similar a todos los pacientes. Todos los grupos modifican la intensidad de la terapia de posinducción con base en una variedad de factores pronósticos.

La asignación de tratamiento de acuerdo con el grado de riesgo exige que se disponga de factores pronósticos confiables para predecir el resultado. Para los niños que padecen de LLA, hay un número de características clínicas y de laboratorio que demostraron tener valor pronóstico; algunos de ellos se describen a continuación. Los factores descritos se agrupan en las siguientes categorías (10):

- Características del paciente en el momento del diagnóstico.
- Características de las células leucémicas en el momento del diagnóstico.
- Respuesta al tratamiento inicial.

Como en cualquier exposición de los factores pronósticos, el orden relativo de importancia y la interrelación de las variables dependen a menudo del tratamiento y es necesario un análisis multifactorial para determinar qué factores operan independientemente como variables pronósticas. Dado que los factores pronósticos dependen del tratamiento, las mejoras en la terapia pueden disminuir o abolir la importancia de cualquiera de estos presuntos factores pronósticos.

A continuación se trata un subconjunto de factores pronósticos y clínicos que se utiliza para la estratificación inicial de los niños con LLA para asignación del tratamiento. Al final de esta sección, hay descripciones breves de los grupos pronósticos que se aplican actualmente en los ensayos clínicos en curso en los Estados Unidos.

2.4 Características del paciente en el momento del diagnóstico

2.4.1 Edad en el momento del diagnóstico

La edad en el momento del diagnóstico tiene una fuerte importancia pronóstica que refleja las diferentes características biológicas subyacentes de la LLA en los distintos grupos de edad. Los niños pequeños (1 a 9 años) tienen una mejor supervivencia sin enfermedad (SSE) que los niños mayores, los adolescentes o los lactantes. (10) La mejora del pronóstico en niños menores se explica, por lo menos parcialmente, por la presentación más frecuente de características citogenéticas favorables en los blastocitos leucémicos, incluso la hiperdiploidía con 51 o más cromosomas o trisomías cromosómicas favorables, o el *ETV6-RUNX1* (t(12;21) también conocido como translocación *TEL-AML1*). El desenlace para los adolescentes mejoró significativamente con el transcurso del tiempo. En múltiples estudios retrospectivos se indicó que los adolescentes de 16 a 21 años tienen un desenlace mejor cuando se los trata con protocolos pediátricos en vez de protocolos de adultos.

Los lactantes con LLA tienen un riesgo particularmente alto de fracaso del tratamiento. (10) El fracaso del tratamiento es más común en lactantes menores de 6 meses y en aquellos que presentan recuentos de leucocitos extremadamente altos o una respuesta deficiente a la profase de prednisona. Los lactantes con LLA se pueden dividir en dos subgrupos de acuerdo con la presencia o ausencia de translocaciones que comprometen el gen *MLL* localizado en el cromosoma 11q23. Aproximadamente 80% de los lactantes con LLA tienen reordenamiento del gen *MLL*. La tasa de translocaciones genéticas del *MLL* es extremadamente alta en lactantes menores de 6 meses; de 6 meses a 1 año, la incidencia de translocaciones del *MLL* disminuyen, pero se mantienen más altas de lo que se observa en niños mayores. Los lactantes con leucemia y translocaciones del gen *MLL* tienen recuentos muy altos de glóbulos blancos (GB), aumento de la incidencia de compromiso del sistema nervioso central (SNC) y un desenlace precario. Los blastocitos de los lactantes con translocaciones en el *MLL* son por lo general negativos al CD10 y expresan índices altos de *FLT3*. A la inversa, los lactantes cuyas células leucémicas tienen una configuración de la línea germinal del gen *MLL* presentan con frecuencia un inmunofenotipo CD10-positivo de células B precursoras. Estos lactantes tienen un desenlace significativamente mejor que los lactantes con LLA caracterizada por translocaciones del *MLL*. Los lactantes diagnosticados en el primer mes de vida tienen recuentos de GB más altos, mayor incidencia de translocaciones del *MLL*, tasa de recaída significativamente más alta y supervivencia general

más precaria en comparación con los lactantes mayores de 1 mes en el momento del diagnóstico.

2.4.2 Recuento de GB en el momento del diagnóstico

Los pacientes de LLA de células B precursoras y recuentos de GB altos en el momento del diagnóstico tienen un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con los pacientes con recuentos iniciales bajos de GB. Generalmente se usa un recuento de GB de 50.000/ μ l como punto operativo de corte entre un mejor pronóstico y un pronóstico más precario, aunque la relación entre recuento de GB y pronóstico es más una función continua que un paso funcional. La mediana del recuento de GB en el momento del diagnóstico es mucho más alta para la LLA de células T (>50,000/ μ l) que para la LLA de células B precursoras (<10,000/ μ l) y no hay un efecto uniforme del recuento de GB en el momento del diagnóstico sobre el pronóstico de la LLA de células T. (11) Un factor que podría explicar la falta de efecto pronóstico del recuento de GB en el momento del diagnóstico puede ser el precario desenlace observado para la LLA de células T con el fenotipo temprano de células T precursoras, dado que los pacientes con este subtipo parecen tener un recuento más bajo de GB en el momento del diagnóstico (mediana <50,000/ μ l) en comparación con otros pacientes de LLA de células T. (10,11)

2.4.3 Compromiso del SNC en el momento del diagnóstico

La presencia o ausencia de leucemia del SNC en el momento del diagnóstico tiene significado pronóstico. Los pacientes con diagnóstico de punción lumbar no traumática, se pueden ubicar en una de las tres categorías siguientes de acuerdo con la cantidad de GB/ μ l y la presencia o ausencia de blastocitos en la citospina:

SNC1: líquido cefalorraquídeo (LCR) que resulta negativo para la presencia de blastocitos en la citospina, independientemente del recuento de GB.

SNC2: LCR con menos de 5 GB/ μ l y citospina positiva para blastocitos.

SNC3 (enfermedad del SNC): LCR con 5 GB/ μ l o más y citospina positiva para blastocitos.

En comparación con los pacientes clasificados como SNC1 o SNC2, los niños con LLA que presentan enfermedad del sistema nervioso central (es decir, SNC3) en el momento del diagnóstico, corren un mayor riesgo de fracasar ante el tratamiento (tanto dentro del SNC como sistémicamente). La importancia pronóstica adversa relacionada con el estado SNC2,

si lo hubiera, se puede superar mediante la aplicación de terapia intratecal más intensiva, especialmente durante la fase de inducción. Una punción lumbar traumática (≥ 10 eritrocitos/ μl) que incluya blastocitos en el momento del diagnóstico parece relacionarse con un aumento del riesgo de recaída en el SNC e indica un desenlace general más precario. Para determinar si un paciente con punción lumbar traumática (con blastocitos) se debería tratar como SNC3, el Children Oncology Group (COG) utiliza un algoritmo en que se relaciona el recuento de GB y glóbulos rojos en el líquido cefalorraquídeo y la sangre periférica.

2.4.4 Compromiso testicular en el momento del diagnóstico

El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones, generalmente en la LLA de células T. (12) En los ensayos de LLA tempranos, el compromiso testicular en el momento del diagnóstico era un factor pronóstico adverso. Sin embargo, con la terapia inicial más enérgica, no parece que el compromiso testicular en el momento del diagnóstico tenga importancia pronóstica. Por ejemplo, en el estudio de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC, [EORTC-58881]) no se notificó una importancia pronóstica adversa al compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico. El papel de la radioterapia en el compromiso testicular no está claro. En un estudio del St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH), se indica que se puede lograr un buen resultado con quimioterapia convencional enérgica sin radiación. El COG también adoptó esta estrategia para los muchachos con leucemia testicular que se resuelve totalmente al finalizar el tratamiento de inducción. El COG considera que los pacientes con compromiso testicular corren un mayor riesgo independientemente de la presentación de otras características, pero la mayoría de los otros grupos de ensayos clínicos grandes en los Estados Unidos y Europa, no consideran la enfermedad testicular como una característica de riesgo alto. (12)

2.4.5 Asociación con Síndrome de Down (trisomía 21)

El desenlace para los niños con síndrome de Down y LLA generalmente se notificó como algo inferior a los desenlaces observados en los niños sin síndrome de Down. La supervivencia sin complicaciones (SSC) y la supervivencia general (SG) más bajas de los niños con síndrome de Down parecen relacionarse con tasas más altas de mortalidad relacionada con el tratamiento y con la ausencia de características biológicas favorables. Los pacientes con síndrome de Down y LLA tienen una incidencia significativamente más baja de

anomalías citogenéticas favorables tales como el *ETV6-RUNX1* o trisomías de los cromosomas 4 y 10. En un informe del COG, entre los pacientes de LLA de células B precursoras que carecían de translocaciones del *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.n (8,9,12)

2.4.6 Sexo

En algunos estudios, el pronóstico de las niñas con LLA es ligeramente mejor que el de los niños con LLA. Una de las razones del mejor pronóstico para las niñas es la presentación de recaídas testiculares en los niños, pero los niños también parecen tener un riesgo mayor de recaída de médula ósea y de SNC debido a factores que todavía no se entienden bien. No obstante, en ensayos clínicos con tasas altas de SSC a los cinco años (>80%), los resultados en los niños está acercándose al resultado en la niñas. (13)

2.4.7 Raza

Las tasas de supervivencia de niños negros e hispanos con LLA fueron ligeramente más bajas que las tasas de niños blancos con LLA. (13) Esta diferencia puede depender del tratamiento. En un informe del SJCRH (San Jude's Childrens Hospital) no se encontró diferencia en los desenlaces por grupos raciales. A los niños asiáticos con LLA les va un poco mejor que a los niños blancos. La razón por la que los niños blancos y asiáticos tienen un mejor desenlace que los niños negros e hispanos, se puede explicar de manera parcial por los diferentes espectros de los subtipos de LLA. Por ejemplo, los negros tienen una mayor incidencia de LLA de células T y tasas menores de subtipos genéticos favorables de LLA. Sin embargo, estas diferencias no explican en su totalidad las diferencias raciales que se observan en los desenlaces.

2.5 Características de las células leucémicas en el momento del diagnóstico

2.5.1 Morfología

En el pasado, los linfoblastos de la LLA se clasificaban según los criterios del French-American-British (FAB) como de morfología, incluyendo tamaño, cantidad de citoplasma y núcleo prominente en el aspirado de médula ósea. Mientras muchos clínicos aun utilizan esta clasificación clasificándose como: L1, morfología L2 o morfología L3. Sin embargo, debido a la falta de una importancia pronóstica independiente y a la naturaleza subjetiva de este

sistema de clasificación, la cual es de suma importancia para evaluación terapéutica, la clasificación FAB actualmente no se utiliza para decisiones diagnósticas o terapéuticas. (26) La mayoría de los casos de LLA que exhiben morfología L3 expresan inmunoglobulina (Ig) de superficie y tienen una translocación del gen *C-MYC* idéntico al visto en el linfoma de Burkitt (es decir, t(8;14)). Los pacientes con esta forma específica y poco frecuente de leucemia (células B maduras o leucemia de Burkitt) se deberán tratar de acuerdo con los protocolos para el linfoma de Burkitt. (2, 10)

2.5.2 Inmunofenotipo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las LLA como *leucemia linfoblástica de células B* o *leucemia linfoblástica de células T*. La leucemia linfoblástica de células B se subdivide por la presencia o ausencia de anomalías genéticas específicas recidivantes (t(9;22)), reordenamiento del gen *MLL* t(12;21)), hiperdiploidía, hipodiploidía, t(5;14) y t(1;19). (2,10)

Antes de 2008, la OMS clasificaba la leucemia linfoblástica de células B como *leucemia linfoblástica de células B precursoras*; esta terminología todavía se usa con frecuencia en la bibliografía sobre la LLA infantil para distinguirla de la LLA de células B maduras, que ahora se llama leucemia de Burkitt y que exige un tratamiento distinto del administrado para la LLA de células B precursoras. En todo este texto, se seguirá usando la terminología antigua.

LLA de células B precursoras (leucemia linfoblástica B de la OMS): la LLA de células B precursoras, definidas por la expresión citoplásmica CD79a, CD19, HLA-DR y otros antígenos relacionados con las células B, representan de 80 a 85% de los casos de la LLA infantil. Aproximadamente 90% de la LLA de células B precursoras expresan el antígeno de superficie CD10 (antiguamente conocido como antígeno LLA común [cALLa]). La ausencia de CD10 se relaciona con translocaciones del *MLL*, particularmente el t(4;11), y un desenlace precario. No resulta claro si la negatividad de CD10 tiene alguna importancia pronóstica independiente en ausencia de un reordenamiento del gen *MLL*. (12)

Hay tres subtipos principales de LLA de células B precursoras (11):

LLA Pro-B-CD10 negativa y sin IG de superficie o citoplasmática.

Aproximadamente 5% de los pacientes tienen el inmunofenotipo Pro-B. Pro-B es el inmunofenotipo más común que se observa en lactantes y se relaciona a menudo con una translocación t(4;11).

LLA Pre-B común-CD10 positiva y sin IG de superficie o citoplasmática.

Aproximadamente tres cuartos de los pacientes de LLA Pre-B tienen el inmunofenotipo común de células B precursoras y gozan del mejor pronóstico. Los pacientes con características citogenéticas favorables casi siempre exhiben un inmunofenotipo de células B precursoras.

LLA Pre-B con presencia de IG citoplasmática.

Las células leucémicas de los pacientes de LLA Pre-B contienen IG citoplasmática y 25% de los pacientes de LLA-Pre-B presentan la translocación t(1;19) con fusión de *TCF3-PBX1* (que también se conoce como *E2A-PBX1*). (2)

Aproximadamente 3% de los pacientes presentan LLA Pre-B transicional con expresión de superficie de Ig de cadena pesada sin expresión de cadena liviana, compromiso del gen *C-MYC* o morfología L3. (2) Los pacientes con este fenotipo responden bien al tratamiento de la LLA de células B precursoras.

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

LLA de células T: la LLA de células T se define por la expresión de antígenos relacionados con las células T (CD3 citoplásmico, con CD7 más CD2 o CD5) en los blastocitos leucémicos y se relaciona con frecuencia con una constelación de características clínicas entre las que se incluyen el género masculino, la edad avanzada, la leucocitosis y una masa mediastínica. Con una terapia intensiva apropiada, los niños con LLA de células T tienen un desenlace similar al de los niños con LLA de linaje B.

Hay pocos factores pronósticos habitualmente aceptados para los pacientes de LLA de células T. Hay datos conflictivos con relación a la importancia pronóstica de la presencia de leucocitos en la LLA de células T. La presencia o ausencia de una masa mediastínica en el momento del diagnóstico no tiene importancia pronóstica. En los pacientes con una masa mediastínica, la tasa de regresión de la masa carece de importancia pronóstica.

Se identificó un subconjunto diferenciado de LLA de células T infantil, denominada antes LLA de células T precursoras, mediante la identificación del perfil de expresión génica, citometría de flujo y análisis de una variedad de polimorfismos de un solo nucleótido. Este subconjunto, identificado en 13% de los casos de LLA de células T, se caracteriza por un inmunofenotipo distintivo (negatividad para CD1a y CD8, con expresión débil de CD5 y coexpresión de células madre o marcadores mieloides). Una caracterización molecular de la LLA de células T precursoras temprana mostró que esta entidad es altamente heterogénea en el nivel molecular, sin un gen único afectado o alteración del número de copias en más de un tercio de los casos. (2,13,) En comparación con otros casos de LLA-T, el grupo de células T precursoras temprano tuvo significativamente más altas de alteraciones en los genes que regulan el receptor de citocina y la señalización de RAS, desarrollo hematopoyético y modificación de la histona.

El perfil de transcripción de la LLA de células T precursoras temprana muestra semejanzas con el de las células madre hematopoyéticas normales y las células madre mieloides de la leucemia. En un análisis retrospectivo se indicó que este subconjunto podría tener un pronóstico más precario que otros casos de LLA de células T. En otro estudio retrospectivo se encontró que la ausencia de la eliminación bialélica del locus TRC γ (un hallazgo característico de células tímicas precursoras tempranas), detectada mediante hibridación genómica comparativa (HGC) y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para el ADN (RCP-ADN), se relacionó con el fracaso temprano del tratamiento en pacientes de LLA de células T.

Las anomalías citogenéticas comunes en la LLA de linaje B (por ejemplo, hiperdiploidía) son poco frecuentes en la LLA de células T. Se identificaron múltiples translocaciones cromosómicas en la LLA de células T, con muchas codificaciones genéticas para los factores de transcripción (por ejemplo, TAL1, LMO1 y LMO2, LYL1, TLX1/HOX11 y TLX3/HOX11L2) fusionándose con uno de los locus de receptores celulares T (RCT) lo que resulta en una expresión aberrante de estos factores de transcripción en las células leucémicas.

Con frecuencia, estas translocaciones no son evidentes al examinar el cariotipo estándar, pero se identifican utilizando técnicas de detección más sensibles, como la hibridación por fluorescencia in situ (HFIS) o la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La expresión alta de TLX1/HOX11 que resulta de las translocaciones que afectan este gen se presenta en 5 a 10% de los casos pediátricos de LLA de células T y se relacionan con un desenlace más favorable, tanto en adultos como en niños con LLA de células T. (12) La sobreexpresión del TLX3/HOX11L2 que resulta de la translocación t(5;14)(q35;q32) se presenta en aproximadamente 20% de los casos pediátricos de LLA de células T y parece relacionarse con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento, aunque no en todos los estudios.

Las mutaciones del gen *NOTCH1* se presentan en aproximadamente 50% de los casos de LLA de células T, pero su importancia pronóstica no se ha establecido.

Se notó una fusión del *NUP214-ABL1* en 4 a 6% de los adultos con LLA de células T. Habitualmente, la fusión no se puede detectar mediante estudios citogenéticos estándar. Los inhibidores de la tirosina cinasa pueden ofrecer un beneficio terapéutico para este tipo de LLA de células T. (2,12)

Expresión del antígeno mielóide: hasta un tercio de los casos de LLA infantil tienen células leucémicas que expresan antígenos de superficie de linaje mielóide. La expresión del antígenos de superficie de linaje mielóide parece estar vinculado con subgrupos específicos de LLA, particularmente con aquellos con translocaciones en *MLL* y aquellos con reordenamientos del gen *ETV6-RUNX1*. No hay un pronóstico independiente adverso significativo para la expresión del antígeno mielóide de superficie.

Linaje ambiguo: menos de 5% de los casos de leucemia aguda infantil tienen un linaje ambiguo, que expresa características tanto de linaje mielóide como linfoide. Estos casos se diferencian de la LLA con coexpresión mielóide porque el linaje predominante no se puede determinar mediante estudios inmunofenotípicos o histoquímicos. La definición de leucemia de linaje ambiguo varía entre los estudios, aunque la mayoría de los investigadores utilizan ahora los criterios establecidos por el European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) o los criterios más estrictos de la OMS. (2,12,13)

En la clasificación de la OMS, se exige la presencia de mieloperoxidasa para establecer un linaje mielóide. Este no es el caso para la clasificación de EGIL. Las leucemias de fenotipo mixto comprenden a dos grupos de pacientes: 1) leucemias bilineales en las cuales hay dos

poblaciones diferenciadas de células, generalmente una linfoide y una mieloide y 2) leucemias bifenóticas en las que las células blásticas individuales muestran características tanto de linaje linfoide como mieloide. Los casos bifenóticos representan la mayoría de las leucemias de fenotipo mixto. Las leucemias bifenóticas de células B mieloides que carecen de la fusión *ETV6-RUNX1* tienen una tasa más baja de remisión completa y una SSC significativamente peor que la de los pacientes de LLA de células B precursoras. Algunos estudios indican que los pacientes de leucemia bifenótica pueden prosperar mejor con un régimen de tratamiento linfoide que con uno mieloide, aunque el tratamiento óptimo para los pacientes permanece sin quedar claro.

2.5.3 Citogenética

Hay una cantidad de anomalías cromosómicas recurrentes que mostraron tener importancia pronóstica, especialmente en el caso de la LLA de células B precursoras. Algunas anomalías cromosómicas, como la hiperdiploidía alta (51–65 cromosomas) y la fusión del *ETV6-RUNX1* se relacionan con desenlaces más favorables, mientras que otras, incluso el cromosoma Filadelfia (t(9;22)), los reordenamientos del gen *MLL* (cromosoma 11q23) y la multiplicación intracromosómica del gen *AML1* (iAMP21) se relacionan con un pronóstico más precario.

Entre las anomalías pronósticas cromosómicas significativas de la LLA infantil se incluyen las siguientes:

2.5.4 Número de cromosomas

Hiperdiploidía alta: la hiperdiploidía alta, que se define como aquella que presenta 51 a 65 cromosomas por célula o un índice de ADN mayor de 1,16), se observa en 20 a 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con muy poca frecuencia en los casos de LLA de células T. (2,11,12) La hiperdiploidía se puede evaluar midiendo el contenido celular de ADN (índice ADN) o mediante un examen del cariotipo. El HFIS de interfase puede detectar hiperdiploidía oculta en casos con un cariotipo normal o en los que falló el análisis citogenético estándar. La hiperdiploidía alta generalmente se presenta en casos con factores pronósticos clínicamente favorables (pacientes de 1 a 9 años con recuento de GB bajo) y es en sí un factor pronóstico independiente favorable. Las células leucémicas hiperdiploides son particularmente susceptibles de experimentar apoptosis y acumular concentraciones más

altas de metotrexato y sus metabolitos activos de poliglutamato, lo que puede explicar los resultados favorables observados habitualmente en estos casos.

Si bien el resultado general para pacientes con hiperdiploidía alta se considera favorable, se ha observado que factores como la edad, el sexo, el recuento de GB y trisomías específicas modifican su importancia pronóstica. Por ejemplo, se observó que los pacientes con trisomías de los cromosomas 4, 10 y 17 (trisomías triples) tienen un desenlace particularmente favorable, como lo demostraron tanto los análisis de la LLA de riesgo estándar según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) realizados tanto por el Pediatric Oncology Group (POG) como por el Children's Cancer Group (CCG). Los datos del POG indican que los pacientes de la LLA de riesgo estándar según el NCI con trisomías de 4 y 10 tienen un pronóstico excelente, independientemente del estado del cromosoma 17. (2,11,12)

Las translocaciones cromosómicas se pueden ver con hiperdiploidía alta y, en esos casos, el riesgo de los pacientes se clasifica más apropiadamente con base en la importancia pronóstica de la translocación. Por ejemplo, 8% de los pacientes con el cromosoma Filadelfia (t(9;22)) en un estudio también tenían hiperdiploidía alta y el resultado para estos pacientes (tratados sin inhibidores de la tirosina cinasa) fue inferior al de los pacientes sin el cromosoma Filadelfia con hiperdiploidía alta. (2,11, 12)

Ciertos pacientes de LLA hiperdiploide pueden tener un clon hipodiploide que se duplicó (hipodiploidía enmascarada). Estos casos se pueden interpretar con base en el modelo de ganancias y pérdidas de cromosomas específicos. Estos pacientes tienen un desenlace desfavorable, similar a aquellos con hipodiploidía.

La casi triploidía (68 a 80 cromosomas) y la casi tetraploidía (>80 cromosomas) son mucho menos comunes y parecen ser biológicamente diferentes de la hiperdiploidía alta. A diferencia de la hiperdiploidía alta, una gran proporción de casos de casi tetraploidía hospedan una fusión críptica de *ETV6-RUNX1*. Con anterioridad, se pensaba que la casi triploidía y la tetraploidía se relacionaban con un pronóstico desfavorable, pero en estudios posteriores se indicó que este puede no ser el caso.

Hipodiploidía (<44 cromosomas): se observa una tendencia significativa hacia un desenlace progresivamente peor con una disminución en el número de cromosomas. Los casos con 24 a 28 cromosomas (casi haploidía) presentan el peor desenlace. Los pacientes con menos de

44 cromosomas tienen un desenlace más precario que los pacientes con 44 o 45 cromosomas en sus células leucémicas. Translocaciones cromosómicas: *ETV6-RUNX1* (translocación críptica $t(12;21)$ antiguamente conocida como *TEL-AML1*): la fusión del gen (*ETV6* del cromosoma 12 con el gen *RUNX1* del cromosoma 21 se puede detectar en 20 al 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero se observa con poca frecuencia en la LLA de células T. El $t(12;21)$ se presenta más habitualmente en niños de 2 a 9 años de edad. Los niños hispanos con LLA tienen una incidencia más baja de $t(12;21)$ en comparación con los niños blancos. Los informes generalmente indican SSC y SG favorables en niños con la fusión *ETV6-RUNX1*; sin embargo, el efecto pronóstico de esta característica genética se modifica por factores tales como una respuesta temprana al tratamiento, categoría de riesgo del NCI y régimen de tratamiento.

En un estudio sobre el tratamiento de niños recién diagnosticados con LLA, un análisis multivariado de factores pronósticos encontró que la edad y el recuento de leucocitos eran factores pronósticos independientes, pero no el *ETV6-RUNX1*. Hay una frecuencia más alta de recaídas tardías en los pacientes con la fusión *ETV6-RUNX1* en comparación con otras LLA de células B precursoras. Los pacientes con la fusión *ETV6-RUNX1* que recaen parecen tener un mejor desenlace que otros pacientes que recaen. Algunas recaídas en pacientes con $t(12;21)$ pueden representar una segunda manifestación nueva e independiente en un clon preleucémico persistente (la primera manifestación es la translocación en *ETV6-RUNX1*).

Cromosoma Filadelfia (translocación $t(9;22)$): el cromosoma Filadelfia $t(9;22)$ está presente aproximadamente en 3% de los niños con LLA y conlleva a la producción de una proteína de fusión BCR-ABL1 con actividad de tirosina cinasa. Este subtipo de LLA es más común en pacientes de más edad con LLA de células B precursoras y recuento alto de GB. Tradicionalmente, se relacionó con un pronóstico extremadamente precario (especialmente para aquellos que presentaban un recuento alto de GB o una respuesta inicial lenta a la terapia inicial) y su presencia se consideraba una indicación para un trasplante alogénico de células madre en la primera remisión de los pacientes. Los inhibidores de la tirosina cinasa BCR-ABL, como el imatinib, son eficaces para pacientes de LLA positivos para el cromosoma Filadelfia. En un estudio del COG, en el que se usó quimioterapia intensiva y administración simultánea diaria de imatinib, se demostró una tasa de SSC de 80,5% que fue superior a la tasa de SSC de los controles históricos de la era del inhibidor de la pretirosina

cinasa (imatinib). Se necesita un seguimiento más prolongado para determinar si estos tratamientos mejoran la tasa de curación o meramente prolonga la SSE. (2,11,12)

translocación del gen MLL: las translocaciones relacionadas con el gen *MLL* (11q23) se presentan hasta en 5% de los casos de LLA infantil y generalmente se relacionan con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento. La t(4;11) es la translocación más común relacionada con el gen *MLL* en niños con LLA y se presenta en aproximadamente 2% de los casos. (2,10) Los pacientes con t(4;11) habitualmente son lactantes con recuentos altos de GB; ellos son más propensos que otros niños con LLA a sufrir de una enfermedad del SNC y tener una respuesta precaria al tratamiento inicial. Si bien tanto los lactantes como los adultos con t(4;11) tienen un riesgo alto de fracaso del tratamiento, los niños con t(4;11) parecen tener un mejor desenlace que los lactantes o los adultos. Independientemente del tipo de anomalía del 11q23, los lactantes con células leucémicas que tienen anomalías 11q23 tienen un resultado más precario del tratamiento que los pacientes mayores cuyas células leucémicas tienen una anomalía 11q23. Es interesante señalar que el t(11;19) se presenta en aproximadamente 1% de los casos, tanto de linajes tempranos de células B como en la LLA de células T. El desenlace para los lactantes con t(11;19) es precario, pero el resultado parece relativamente favorable en los niños mayores con LLA de células T y la translocación t(11;19).

TCF3-PBX1 (E2A-PBX1; translocación t(1;19)): la translocación t(1;19) se presenta en aproximadamente 5% de los casos de LLA infantil y supone la fusión del gen *E2A* en el cromosoma 19 con el gen *PBX1* en el cromosoma 1. El t(1;19) se puede presentar como una translocación equilibrada o desequilibrada, y se relaciona principalmente con el inmunofenotipo de la LLA Pre-B (Ig citoplásmica positiva). Los niños negros tienen más probabilidades que los niños blancos de presentar LLA Pre B con el t(1;19). La translocación t(1;19) se relacionó con un desenlace inferior en el contexto de una terapia con base en antimetabolitos, pero la importancia pronóstica adversa ha sido grandemente negada mediante tratamientos multifarmacológicos más dinámicos. Sin embargo, en un ensayo realizado por SJCRH en el que todos los pacientes se trataron sin radiación craneal, el t(1;19) se relacionó con un riesgo más alto de recaída del SNC. (2,10,11,12)

Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) iAMP21 con múltiples copias extras del gen *RUNX1 (AML1)* se presenta en 1 a 2% de los casos de LLA de células B precursoras y se puede relacionar con un desenlace precario.

2.5.5 Otras anomalías genéticas moleculares

La reciente aplicación del análisis de micromatriz de alcance genómico amplio de la expresión génica y el número de copias del ADN, complementada con perfiles de transcripción, enfoques de resecuenciación y epigenéticos, identificó un subconjunto específico de pacientes con LLA de células B precursoras de riesgo alto con un pronóstico muy precario. Estos pacientes tienen una expresión génica distintiva similar a la de los pacientes de LLA positiva para *BCR-ABL*, pero carecen de esa translocación. Las eliminaciones de *IKZF1* se identificaron en cerca de 30% de los casos de LLA de células B precursoras de riesgo alto y se relacionaron significativamente con un resultado muy deficiente. Se encontró que un subconjunto de pacientes con eliminaciones de *IKZF1* tenían mutaciones de la cinasa *JAK* (alrededor de 10% de todos los casos de riesgo alto), lo que indica un posible objetivo terapéutico futuro.

La sobreexpresión del *CRLF2*, un gen receptor de citocina localizado en las regiones pseudoautosómicas (PAR) de los cromosomas sexuales, esta se ha identificado en 5 a 10% de los casos de LLA de células B precursoras. Las anomalías cromosómicas que se describen en los casos de sobreexpresión del *CRLF2* incluyen la translocación del locus IgH (cromosoma 14) al *CRLF2* y las eliminaciones PAR1 intersticiales lo que resulta en una fusión de *PDRY8-CRLF2*. Las anomalías *CRLF2* están poderosamente relacionadas con la presencia de las eliminaciones *IKZF1* y las mutaciones *JAK*; también son más comunes en los niños con síndrome de Down. Los resultados de varios estudios retrospectivos indican que las anomalías *CRLF2* podrían presentar importancia pronóstica adversa, aun cuando ninguno lo ha establecido como factor pronóstico independiente de los resultados obtenidos.

En otro estudio retrospectivo de clasificación de las expresiones génicas en la LLA, los niños se podrían clasificar como de riesgo bajo, intermedio y alto con base en una combinación de expresión génica y mediciones citométricas de flujo de la enfermedad residual mínima (ERM). Estos grupos pronósticos todavía no se probaron en un estudio prospectivo. (2,10)

2.5.5.1 Polimorfismos genéticos en las vías metabólicas de los medicamentos

Se informó que varios polimorfismos de los genes que participan en el metabolismo de las sustancias quimioterapéuticas tienen importancia pronóstica en la LLA infantil. Por ejemplo, los pacientes con fenotipos mutantes de tiopurina metiltransferasa (un gen que participa en el metabolismo de las tiopurinas, como la 6-mercaptopurina), parecen tener desenlaces más

favorables, aunque tales pacientes también pueden tener un riesgo mayor de presentar toxicidades significativas relacionadas con el tratamiento, incluso mielodepresión e infecciones.

Mediante el análisis de los polimorfismos de todo el genoma, se identificaron polimorfismos específicos de un solo nucleótido relacionados con ERM alta al final de la inducción y riesgo de recaída. Los polimorfismos de IL-15, así como los genes relacionados con el metabolismo del etopósido y el metotrexato, se relacionaron significativamente con la respuesta al tratamiento en dos cohortes grandes de pacientes de LLA tratados con los protocolos del SJCRH y el COG. Las variantes polimórficas que incluyen el portador reducido de folato se vincularon con el metabolismo del metotrexato, la toxicidad y el desenlace. Si bien estas relaciones indican que las variaciones individuales del metabolismo de los medicamentos pueden afectar el desenlace, en pocos estudios se intentó hacer un ajuste para estas variaciones; no se sabe si la modificación individualizada de las dosis con base en estos hallazgos mejorará el desenlace.

2.5.6 Respuesta al tratamiento inicial

La rapidez con que se eliminan las células leucémicas después de iniciado el tratamiento se relaciona con el desenlace a largo plazo, al igual que el índice de enfermedad residual al final de la inducción. Esta medida tiene un fuerte importancia pronóstica debido a que la sensibilidad de las células leucémicas a los fármacos, y la farmacodinamia y farmacogenómica del huésped influyen en la respuesta al tratamiento. Se utilizaron varias maneras de evaluar la respuesta de las células leucémicas al tratamiento, entre ellas las siguientes:

2.5.7 Respuesta de la médula ósea en el día 7 y el día 14:

Los pacientes con una reducción rápida de células leucémicas a menos de 5% en su médula ósea en un plazo de 7 o 14 días después de iniciarse una quimioterapia multifarmacológica, tienen un pronóstico más favorable que los pacientes que eliminan las células leucémicas de la médula ósea más lentamente. (14)

2.5.8 Respuesta de la sangre periférica a la profase esteroide:

Los pacientes con una reducción del recuento de blastocitos periféricos a menos de 1.000/ μ l después de una profase de inducción de siete días con prednisona y una dosis de

metotrexato intratecal (buena respuesta a la prednisona) tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo recuento de blastocitos periféricos permanece por encima de 1.000/ μ l (respuesta precaria a la prednisona). Una respuesta precaria de la prednisona se observa en menos de 10% de los pacientes. La estratificación de tratamientos para los protocolos del grupo alemán de ensayos clínicos Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) se basa parcialmente en la respuesta temprana a la profase de inducción de siete días con prednisona (administrada inmediatamente antes de iniciar la inducción multifarmacológica de la remisión). Los pacientes sin blastocitos circulantes el día 7 tienen un desenlace mejor que aquellos pacientes cuyas concentraciones de blastocitos oscilan entre 1 y 999/ μ l. (11, 13)

2.5.9 Respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción:

Los pacientes con circulación persistente de células leucémicas después de 7 a 10 días de iniciada la quimioterapia multifarmacológica tienen un aumento del riesgo de recaída en comparación con los pacientes que eliminan los blastocitos periféricos en la semana inicial de la terapia. Se halló que la tasa de eliminación de los blastocitos periféricos tiene importancia pronóstica para las LLA, tanto de linaje T como de linaje B. (2,13)

Fracaso de la inducción: La vasta mayoría de niños con LLA logran una remisión morfológica completa al final del primer mes de tratamiento. La presencia de más de 5% de linfoblastos al final de la fase de inducción se observa hasta en 5% de los niños con LLA. Los pacientes con riesgo alto de fracaso son aquellos con el fenotipo de células T (especialmente sin una masa mediastínica) y los pacientes que padecen de LLA de células B precursoras con un recuento muy alto de leucocitos o cromosoma Filadelfia. El fracaso de la inducción presagia un desenlace muy precario. En el estudio francés FRALLE 93, la tasa de SG a cinco años de los pacientes cuya inducción fracasó fue de 30%. (2,11,12)

Determinación de la ERM: La evaluación morfológica de la leucemia residual en la sangre o la médula ósea es a menudo difícil y es relativamente insensible. Tradicionalmente, se usó un límite de 5% de blastocitos en la médula ósea (detectados mediante microscopía óptica) para determinar el estado de la remisión. (11) Esto corresponde a una concentración de 1 en 20 células malignas. Si se desea detectar concentraciones más bajas de células leucémicas en la sangre o la médula ósea, es necesario utilizar técnicas especializadas tales como los ensayos de RCP, que determinan reordenamientos únicos de genes *Ig/TCR*, transcripción de fusiones producida mediante translocaciones cromosómicas o ensayos de citometría de flujo, que detectan inmunofenotipos específicos de leucemia. Con estas técnicas, es posible

detectar tan poco como una sola célula leucémica en 100.000 células normales, y ERM en concentraciones de una en 10,000 células de forma rutinaria.

En múltiples estudios se demostró que la ERM al final de la inducción es un factor pronóstico importante e independiente del desenlace en niños y adolescentes con LLA de linaje B. La respuesta de la ERM discrimina el desenlace en subgrupos de pacientes definidos por edad, recuento de leucocitos y anomalías citogenéticas. Los pacientes con índices más altos de ERM al final de la inducción tienen pronósticos más precarios que aquellos con índices más bajos o indetectables. Casi todos los grupos utilizan la ERM al final de la inducción como factor determinante de la intensidad del tratamiento de posinducción: los pacientes con índices más altos se asignan a terapias más intensivas. Los índices tempranos de ERM (por ejemplo en los días 8 y 15 de la inducción) y posteriores (por ejemplo, en la semana 12 de la terapia) también predicen el desenlace.

También se usaron las mediciones de ERM junto con otras características presentes para identificar subgrupos de pacientes con un riesgo de recaída extremadamente bajo. El COG notificó un pronóstico muy favorable (SSC a cinco 5 años de $97\% \pm 1\%$) para pacientes con fenotipo de células B precursoras, categoría de riesgo estándar de edad y recuento de leucocitos del NCI, estado SNC 1 y anomalías citogenéticas favorables (hiperdiploidía alta con trisomías favorables o fusión del *ETV6-RUNX1*) que tenían índices de ERM de menos de 0,01% tanto en el día 8 (en la sangre periférica) como al final de la inducción (en la médula ósea) (2,12)

Hay menos estudios que documenten la importancia pronóstica de la ERM en la LLA de células T. En el ensayo AIEOP-BFM ALL 2000, el estado de la ERM el día 78 (semana 12) fue el factor pronóstico más importante de la recaída en los pacientes de LLA de células T. A los pacientes con ERM detectable al final de la inducción que tenían ERM negativa el día 78 les fue tan bien como a los pacientes que tuvieron ERM negativa en el momento más temprano del final de la inducción. Por lo tanto, a diferencia de la LLA de células B precursoras, los índices de ERM al final de la inducción fueron irrelevantes en aquellos pacientes cuya ERM fue negativa el día 78. Un índice alto de ERM el día 78 se relacionó con un riesgo significativamente mayor de recaída.

Aunque la ERM es el factor pronóstico más importante para determinar el desenlace, no hay datos que muestren de modo concluyente que la terapia sustentada en la determinación de la ERM mejore significativamente el desenlace en la LLA recién diagnosticada.

2.6 Grupos pronósticos

En los estudios conducidos por el antiguo CCG se realizaba una asignación de riesgo inicial de los pacientes mayores de 1 año de edad como de riesgo estándar o de riesgo alto, de acuerdo con el consenso de edad y los criterios de GB del NCI, independientemente del fenotipo. La categoría de riesgo estándar incluía a pacientes de 1 a 9 años con un recuento de GB de menos de 50.000/ μ l en el momento del diagnóstico. (13) El resto de los pacientes se clasificaban como de riesgo alto. La asignación final de tratamiento para los protocolos del CCG se fundamentó en la respuesta temprana al tratamiento clasificando a los que respondían temprano y de forma lenta como pacientes de riesgo alto.

En los estudios realizados por el antiguo POG, se definió el grupo de riesgo bajo según el consenso de edad del NCI y los criterios de GB para el riesgo bajo; además, fue necesaria la ausencia de translocaciones adversas, ausencia de enfermedad del SNC y testicular, y presencia de la translocación *ETV6-RUNX1* o trisomía de los cromosomas 4 y 10. En el grupo de riesgo alto era necesaria la ausencia de translocaciones favorables y la presencia de leucemia del SNC o testicular, o la presencia del reordenamiento del gen *MLL*, o edad y recuento de GB desfavorables. En la categoría de riesgo estándar se incluía a los pacientes que no satisfacían los criterios de inclusión en ninguna de las otras categorías de grupos de riesgo. En los estudios del POG, los pacientes de LLA de células T se trataban con protocolos diferentes que los pacientes de LLA de células B precursoras. (11)

La categoría de riesgo muy alto para el CCG y el POG se definía mediante uno de los siguientes factores que tomaban precedencia sobre todas las demás consideraciones: presencia de t(9;22), médula M3 el día 29, o médula M2 o M3 el día 43, o hipodiplodía (índice ADN <0,95). (11,12)

Desde el año 2000, la estratificación del riesgo en los protocolos del BFM se basó casi exclusivamente en los criterios de respuesta al tratamiento. Además de la respuesta a la profase de prednisona, la respuesta al tratamiento se evalúa mediante mediciones de la ERM en dos momentos: al final de la inducción (semana 5) al final de la consolidación (semana 12). (15) Los pacientes con ERM negativa en ambos momentos se clasifican como de riesgo estándar, los que tienen una ERM positiva en la semana 5 y una ERM baja ($<10^{-3}$) en la semana 12 se consideran de riesgo intermedio y los que tienen una ERM alta ($\geq 10^{-3}$) en la semana 12 se consideran de riesgo alto. Los pacientes con una respuesta precaria a la profase de prednisona también se consideran de riesgo alto, independientemente de la ERM

subsiguiente. El fenotipo, el cálculo de masa celular leucémica, también conocida como factor de riesgo BFM, y el estado del SNC en el momento del diagnóstico no cuentan en el esquema actual de clasificación de riesgo. Sin embargo, los pacientes con t(9;22) o t(4;11) se consideran de riesgo alto, independientemente de las mediciones de la respuesta temprana. (15,16)

2.6.1 Grupos pronósticos bajo evaluación clínica

COG AALL08B1 (Clasificación de la LLA recién diagnosticada): en el protocolo AALL08B1 del COG se definen cuatro grupos de riesgo para pacientes de LLA de células B precursoras (riesgo bajo, riesgo promedio, riesgo alto y riesgo muy alto) sobre la base de la edad y el recuento de leucocitos en la presentación (usando los criterios de grupos de riesgo del NCI, el estado inicial del SNC, anomalías genéticas, ERM en la sangre periférica el día 8, y la respuesta morfológica y la ERM el día 29. Ya no se realiza la evaluación morfológica de la respuesta temprana de la médula ósea los días 8 y 15 de la inducción como parte de la estratificación del riesgo. Los pacientes con el fenotipo de células T se tratan en un estudio separado y su riesgo no se clasifica de esta manera. (12,18)

2.6.2 Para los pacientes de LLA de células B precursoras

Las características genéticas favorables se definen como la presencia de hiperdiploidía con trisomías en los cromosomas 4 y 10 (trisomía doble) o la fusión *ETV6-RUNX1*.

Las características desfavorables se definen como estado SNC3 en el momento del diagnóstico, fracaso de la inducción (médula M3 el día 29), ser mayor de 13 años y las siguientes anomalías genéticas desfavorables: hipodiploidía baja (<44 cromosomas), reordenamiento *MLL* y *iAMP21*. La presencia de cualquiera de estas características desfavorables es suficiente para clasificar al paciente como de riesgo muy alto, independientemente de otras características presentes. Los pacientes con *BCR-ABL* (LLA positiva para el cromosoma Filadelfia (F+)) se tratan en un ensayo clínico separado. (19)

La ERM se evalúa con citometría de flujo. Una concentración de menos de 0,01% el día 29 se considera riesgo bajo.

En la siguiente tabla se definen los cuatro grupos de riesgo de la LLA de células B precursoras.

Tabla No.1

GRUPOS DE RIESGO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B PRECURSORAS.

	Riesgo bajo	Riesgo promedio			Riesgo alto		Riesgo muy alto			
<p><i>ERM = enfermedad residual mínima; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; RA = edad/recuento de GB, el grupo de riesgo es alto; RGB = recuento de glóbulos blancos; RP = edad/recuento de GB, el grupo de riesgo es promedio; SP = sangre periférica; SSC = supervivencia sin complicaciones.</i></p>										
Riesgo NCI (edad/RC B)	RP	RP	RP	RP	RP	RA (edad <13 años)	RP	RH	HR (edad ≥13 y)	RP o RA
Genética favorable	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí o No	No	Sí o No	Sí o No	Sí o No
Características desfavorables	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Sí
Día 8 SP ERM	<0,01 %	≥0,01 %	<1%	Cualquier índice	≥1%	Cualquier índice	Cualquier índice	Cualquier índice	Cualquier índice	Cualquier índice

	Riesgo bajo	Riesgo promedio		Riesgo alto			Riesgo muy alto			
Día 29 Médula ERM	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Alto	<0,01 %	Cualquier índice
% de pacientes (calculado)	15%	36%		25%			24%			
SSC anticipada a 5 años	>95%	90–95%		88–90%			<80%			

Fuente: 11. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, et al.: "Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology" (Am Soc Hematol Educ Program) : 102-31, 2003.

El Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium (protocolo 11-001) también está probando un nuevo sistema de clasificación del riesgo para pacientes de LLA de células B precursoras. (12, 20) Todos los pacientes se clasifican inicialmente como de riesgo estándar o de riesgo alto con base en la edad, el recuento de leucocitos presente y la presencia o ausencia de enfermedad del SNC3. Al completarse el régimen de inducción para la remisión con cinco fármacos (cuatro semanas a partir del diagnóstico), se determina el índice de ERM. Los pacientes con ERM alta ($\geq 0,001\%$) se clasifican como de riesgo muy alto y reciben una terapia de consolidación posremisión más intensiva. Los pacientes con ERM baja ($< 0,001\%$) continúan recibiendo tratamiento con base en su clasificación inicial del riesgo. (21,22) La meta de este esquema nuevo de clasificación es determinar si la intensificación del tratamiento mejorará el desenlace de los pacientes con ERM alta al final de la inducción para la remisión. Los pacientes de LLA de células T se tratan como de riesgo alto, independientemente del índice de la ERM. Todos los pacientes con translocaciones en

el *MLL* o hipodiploidía (<44 cromosomas) se clasifican como de riesgo muy alto, independientemente del índice de la ERM o el fenotipo. Los pacientes F+ se eliminan de la inducción media del estudio y pueden participar en el protocolo COG para pacientes con LLA F+. (2,12,22)

En el SJCRH, la clasificación de riesgo se basa principalmente en el índice de ERM (evaluado mediante citometría de flujo) después de seis semanas de terapia de inducción para la remisión, de la siguiente manera: riesgo bajo (<0,01%), riesgo estándar (0,01% a <1%) y riesgo alto (\geq 1%). Los pacientes de LLA temprana de células T precursoras se consideran de riesgo alto. (2,12,23)

2.7 Lactantes con LLA

La LLA en lactantes es poco frecuente: representa alrededor de 2 a 4% de los casos de LLA infantil. Debido a sus características biológicas distintivas y el riesgo alto de recidivas leucémicas, los lactantes con LLA se tratan en el marco de protocolos diseñados específicamente para esta población de pacientes. Los aspectos terapéuticos comunes de los regímenes intensivos de quimioterapia que se usan para tratar a los lactantes con LLA incluyen ciclos de intensificación de la posinducción con dosis altas de citarabina y metotrexato. (23) A pesar de la intensificación de la terapia, las tasas SSC a largo plazo permanecen por debajo de 50% y, para los lactantes con reordenamiento del gen *MLL*, las tasas de SSC continúan oscilando entre 17 y 40%. (19) Entre los factores que predicen un desenlace precario para los lactantes con translocaciones en *MLL*, se incluyen una edad muy temprana (<6 meses), un recuento extremadamente alto de leucocitos en la presentación (\geq 200.000–300.000/ μ l) e índices altos de ERM al final de las fases de inducción y consolidación del tratamiento. (24) Los lactantes con leucemia congénita (diagnosticada durante el primer mes del nacimiento) tienen un desenlace particularmente precario (17% de supervivencia general). (25)

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Describir el comportamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda en niños guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato -Oncología del Hospital General San Juan de Dios de Enero de 2008 a Diciembre de 2013 en niños menores de 18 años.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Describir características clínicas, biológicas, asociadas al diagnóstico de los subtipos de Leucemia Linfocítica Aguda de acuerdo a la clasificación morfológica e inmunofenotípica.

3.2.2 Describir la frecuencia de Leucemia Linfocítica Aguda y los diferentes subtipos.

3.2.3 Dar a conocer los factores pronósticos detectados en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda.

3.2.4 Describir la evolución y sobrevida de los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda y detectar los factores que puedan influir en la misma.

3.2.5 Dar a conocer la presentación clínica de los diferentes subtipos de Leucemia Linfocítica Aguda de acuerdo a la clasificación inmunofenotípica y morfológica.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo de Estudio

Estudio Descriptivo, retrospectivo, transversal

4.2 Población

Población: 190 expedientes clínicos de los niños con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el servicio de Hematooncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios del 1 de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2013.

4.3 Selección y tamaño de la muestra

Muestra: no probabilística de tipo consecutivo. Total de 91 pacientes con para obtener un 95% de nivel de confianza.

4.4 Unidad de Análisis

Unidad Primaria de Muestreo: Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el servicio de Hematooncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios del 1 de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2013.

Unidad de Análisis: Datos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

Unidad de Información: Expedientes clínicos de los niños con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el servicio de Hematooncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios del 1 de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2013.

4.5 Criterios de Inclusión y de exclusión

4.5.1 Criterios de Inclusión:

Paciente con edad menor de 18 años al diagnóstico, hombre o mujer, con diagnóstico establecido de Leucemia Linfocítica Aguda, atendidos en el servicio de Hemato- Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios del 1 de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2013, cuyo expediente se encuentre disponible.

4.5.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes a quienes no se les realizó estudio de inmunofenotipo.
- Pacientes cuyos expedientes no cuenten con los datos requeridos para el estudio.

4.6 Variables estudiadas

Leucemia Aguda:

Proliferación maligna de células hematopoyéticas caracterizada por un predominio de células inmaduras (blásticas) o precursores linfoides, cuya acumulación progresiva se acompaña de disminución en la producción de elementos mieloides normales.

Diagnóstico de Leucemia Aguda:

Observación de 30% o más blastos en médula ósea, los cuales pueden ser de características linfoides o mieloides.

Leucemia Linfocítica Aguda:

Grupo heterogéneo de malignidades de la médula ósea caracterizado por la acumulación de las células hematopoyéticas de tipo linfoblasto en sitios medulares y extramedulares, que se clasifican en subgrupos de acuerdo a la clasificación de la FAB e inmunofenotípica.

Clasificación Franco. Americano. Británica (FAB)

Sistema de clasificación uniforme para las leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos desarrollado por un grupo internacional de investigadores en 1976, este sistema se basa en la morfología de los blastos por tinción de Romanovsky y tinciones citoquímicas.

LLA L1: Células pequeñas, uniformes con citoplasma escaso, basofilia moderada, núcleo de forma regular nucléolos casi imperceptibles 85% en niños.

LLA L2: Células grandes, no uniformes, cantidad y grado de basofilia en citoplasma variables, núcleo con forma irregular con nucléolos muy notables. 14 % en niños.

LAL L3: Células grandes, uniformes, citoplasma moderadamente abundante, vacuolas muy notables, núcleo con forma regular con nucléolos sobresalientes. 1% en niños.

Clasificación Inmunológica:

Esta es la clasificación clínicamente más relevante de la LLA y está basada en la expresión de ciertos antígenos en la superficie de las células leucémicas.

LLA de células Pre B Temprana

Cerca de 70% de casos de LLA en niños y adultos caen dentro de esta categoría. El inmunofenotipo es caracterizado por carecer de la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas o de superficie. Los pacientes son también jóvenes (1-9 años de edad) y tienen conteo de leucocitos bajo. Cerca de la mitad de niños menores de 1 año de edad, 10% de niños mayores y 10-40% de adultos no expresan CD10.

LLA de células PreB:

Este grupo es definido por la expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas citoplasmáticas. Representa aproximadamente 20% de todos los casos de LLA y a menudo expresan CD10 con una frecuencia similar a la LLA de células Pre B Temprana.

LLA de células Pre B Transicional: Se presenta en 1% de todos los casos. La marca distintiva es la expresión de cadenas pesadas "mu" en la superficie, pero sin cadenas ligeras. Estos pacientes tienen hallazgos de morfología L1 o L2, LLA de células B Madura.

LLA de células T:

Este subtipo está presente en cerca de 13-15% de casos de LLA en la niñez y 25% de LLA en adultos. Se asocia con el sexo masculino, mayor edad, alto conteo de leucocitos, afectación del SNC y masa mediastinal. Se ha asociado con fenotipo de timocitos maduros. Los pacientes sin expresión de CD10 tienen un peor pronóstico.

LLA Nula:

Este grupo es definido por la ausencia de expresión de marcadores en los linfoblastos.

Conteo de leucocitos:

Número de células de serie blanca detectadas en el recuento de sangre periférica en pacientes con leucemia aguda.

Hiperleucocitosis:

Número incrementado de células en sangre periférica, consideradas mayor de 100,000/L.

Anemia:

Disminución de los niveles de hemoglobina considerados a más de 2 variantes de las cifras consideradas como normales para edad, sexo y hábitat.

Leucopenia:

Disminución del recuento periférico de leucocitos a cifras menores de 4,500/L

Trombocitopenia:

Reducción del recuento plaquetario sérico, en cifras menores a 150,000 plaq/L, clasificada en grados relacionados con la severidad de la misma.

Infiltración a SNC:

Presencia de linfoblastos en LCR con o sin síntomas de hipertensión intracraneana o afección de pares craneales.

Infiltración a testículo:

Hinchazón indolora de uno o ambos testículos, los cuales son firmes y duros en consistencia, demostrando por biopsia infiltración leucémica.

Recaída:

Reaparecimiento de células leucémicas en cualquier sitio del cuerpo.

Recaída Temprana:

Recaída durante el tratamiento o durante los primeros 6 meses después del cese de quimioterapia.

Recaída Tardía:

Recaída después de 6 meses del cese de quimioterapia.

Remisión completa continúa:

Menos de 5% de células blásticas en el aspirado de médula ósea después de completado el período de inducción con quimioterapia.

Tabla No.2

LEUCEMIA RIESGO HABITUAL Y LEUCEMIA DE ALTO RIESGO:

RIESGO	VARIABLE	PUNTOS
Edad	1 a 10 años	0
	<1 ó >10 años	3
Conteo de leucocitos al diagnóstico	<10,000	0
	10000-24999	1
	25000-49999	2
	➤ Ó = 50,000	3
Clasificación FAB	L1	0
	L2	1
	L3	3
Clasificación inmunológica	Común (Pre B Temprana, Pre B Transicional)	0
	T y B	3
Organomegalias	Hepatoesplenomegalia	1
	Debajo del ombligo Adenomegalia >3 cms en tres regiones	1
Infiltración extramedular	SNC	3
	Testículo	3
	Riñón	3

Riesgo Habitual: 0 puntos Riesgo Intermedio: 2 puntos Riesgo Alto: 3 o más punto44

Fuente: Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al.: "Risk- And Response-Based Classification Of Childhood B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Combined Analysis Of Prognostic Markers From The Pediatric Oncology Group (Pog) And Children's Cancer Group (Ccg)". Blood 109 (3): 926-35, 2007.

4.7 Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Condición orgánico obtenido de la boleta de recolección de datos según género del paciente (masculino/ femenino)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Boleta de recolección de datos
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad.	Dato de edad en años en la boleta de recolección de datos	Cuantitativa	Razón discreta	Boleta de recolección de datos
Etnia	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas, culturales	Datos obtenidos en la boleta de recolección de datos. Indígena No indígena Otra	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Boleta de recolección de datos
Fecha del Diagnóstico	Indicación de tiempo orientada a definir un día único en el cual se realiza diagnóstico, en general en referencia al calendario gregoriano.	Dato obtenido en la boleta de recolección de datos. En día, mes y año.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Hepatome	Aumento del tamaño del hígado, por	Dato obtenido de la boleta	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección

<p>galia</p>	<p>sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad.</p> <table border="1" data-bbox="272 478 500 1163"> <thead> <tr> <th data-bbox="272 478 363 667">Grupo de edad</th> <th data-bbox="363 478 500 667">Proyección hepática (cm +/- 2 DS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="272 667 363 762">Recién nacidos</td> <td data-bbox="363 667 500 762">7; 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 762 363 814">1 año</td> <td data-bbox="363 762 500 814">9; 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 814 363 867">2 años</td> <td data-bbox="363 814 500 867">10; 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 867 363 972">3-4 años</td> <td data-bbox="363 867 500 972">12; 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 972 363 1066">5-9 años</td> <td data-bbox="363 972 500 1066">14; 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1066 363 1163">10-18 años</td> <td data-bbox="363 1066 500 1163">16; 2</td> </tr> </tbody> </table>	Grupo de edad	Proyección hepática (cm +/- 2 DS)	Recién nacidos	7; 1	1 año	9; 1	2 años	10; 1	3-4 años	12; 2	5-9 años	14; 2	10-18 años	16; 2	<p>de recolección de datos, del registro clínico, en centímetros</p>			<p>de datos.</p>
Grupo de edad	Proyección hepática (cm +/- 2 DS)																		
Recién nacidos	7; 1																		
1 año	9; 1																		
2 años	10; 1																		
3-4 años	12; 2																		
5-9 años	14; 2																		
10-18 años	16; 2																		
<p>Esplenomegalia</p>	<p>Aumento del tamaño del bazo palpándose 2 cm o más por debajo del reborde costal izquierdo</p>	<p>Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, del registro clínico, con o sin esplenomegalia.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>	<p>Boleta de recolección de datos.</p>														
<p>Infiltración a Testículo</p>	<p>Compromiso testicular manifiesto por clínica en el momento del diagnóstico de LLA, como hinchazón indolora de uno o ambos testículos, los cuales son firmes y duros en consistencia.</p>	<p>Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, del registro clínico, con o sin infiltración testicular</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>	<p>Boleta de recolección de datos.</p>														
<p>Infiltración a Sistema Nervioso</p>	<p>La presencia o ausencia de leucemia del Sistema Nervioso en el momento del diagnóstico de punción lumbar no traumática, se pueden ubicar en una</p>	<p>Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, del registro clínico, con o sin infiltración al sistema</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>	<p>Boleta de recolección de datos.</p>														

Central	<p>de las tres categorías siguientes de acuerdo con la cantidad de GB/μl y la presencia o ausencia de blastocitos en la citospina:</p> <p>SNC1: líquido cefalorraquídeo (LCR) que resulta negativo para la presencia de blastocitos en la citospina, independientemente del recuento de GB.</p> <p>SNC2: LCR con menos de 5 GB/μl y citospina positiva para blastocitos.</p> <p>SNC3 (enfermedad del SNC): LCR con 5 GB/μl o más y citospina positiva para blastocitos.</p>	nervioso central			
Presencia de Masa mediastinal	Masa la cual se encuentra mediastino (espacio localizado en la porción central del tórax, entre ambas cavidades pleurales) con confirmación radiológica	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, con o sin presencia de masa mediastinal asociada.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
Clasificación Fab	<p>Criterios del French-American-British (FAB) como de morfología L1, morfología L2 o morfología L3.</p> <p>LLA L1: Células pequeñas, uniformes con citoplasma escaso, basofilia moderada, núcleo de forma regular nucléolos casi imperceptibles 85% en</p>	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, del registro clínico, L1, L2, L3	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

	<p>niños.</p> <p>LLA L2: Células grandes, no uniformes, cantidad y grado de basofilia en citoplasma variables, núcleo con forma irregular con nucléolos muy notables. 14 % en niños.</p> <p>LAL L3: Células grandes, uniformes, citoplasma moderadamente abundante, vacuolas muy notables, núcleo con forma regular con nucléolos sobresalientes. 1% en niños.</p>				
<p>Clasificación Inmunofenotípica</p>	<p><i>Leucemia linfoblástica de células B</i> o <i>leucemia linfoblástica de células T</i>. La leucemia linfoblástica de células B se subdivide por la presencia o ausencia de anomalías genéticas específicas recidivantes (t(9;22)), reordenamiento del gen <i>MLL</i> t(12;21)), hiperdiploidía, hipodiploidía, t(5;14) y t(1;19).</p> <p><u>LLA de células Pre B Temprana</u></p> <p>Caracterizado por carecer de la</p>	<p>Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, como: PreB temprana, PreB, PreB transicional, B Madura, Celulas T, Nula e Indiferenciada.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Boleta de Recolección de Datos</p>

	<p>expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas o de superficie.</p> <p><u>LLA de células PreB:</u></p> <p>Este grupo es definido por la expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas citoplasmáticas.</p> <p><u>LLA de células Pre B Transicional:</u> La marca distintiva es la expresión de cadenas pesadas "mu" en la superficie, pero sin cadenas ligeras. Estos pacientes tienen hallazgos de morfología L1 o L2, <u>LLA de células B Madura.</u></p> <p><u>LLA de células T:</u></p> <p>Alto conteo de leucocitos, afectación del SNC y masa mediastinal. Se ha asociado con fenotipo de timocitos maduros.</p> <p><u>LLA Nula:</u></p> <p>Este grupo es definido por la ausencia de expresión de marcadores en los linfoblastos.</p>				
Clasificación de Riesgo	De acuerdo a factores tales como edad, conteo de leucocitos al diagnóstico, Clasificación FAB, Clasificación Inmunológica,	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, realizando la escala de clasificación de riesgo y	Cualitativa	Nominal	Boleta de Recolección de Datos

	Organomegalia, Infiltración extramedular. Con una escala establecida como: Riesgo habitual 0 puntos Riesgo intermedio 2 puntos Riesgo alto 3 o mas puntos	determinando el puntaje de riesgo clasificándolo en: Riesgo habitual Riesgo Intermedio Riesgo Alto			
Patología Asociada	Enfermedad concomitante asociada a LLA	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, con enfermedad asociada o no.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
Fecha de inicio de tratamiento	Indicación de tiempo orientada a definir un día único en el cual se inicia tratamiento, en general en referencia al calendario gregoriano.	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos,	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Fecha de remisión	Indicación de tiempo orientada a definir un día único en el cual se considera que paciente remite la enfermedad, en general en referencia al calendario gregoriano.	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Evolución	Desenlace de la enfermedad, clasificándose en Recaída: Reaparecimiento de células leucémicas en cualquier sitio del cuerpo.	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos. Clasificándose como recaída, recaída temprana, tardía, remisión completa, muerte y	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.

<p>Recaída Temprana: Recaída durante el tratamiento o durante los primeros 6 meses después del cese de quimioterapia.</p> <p>Recaída Tardía: Recaída después de 6 meses del cese de quimioterapia.</p> <p>Remisión completa continúa: Menos de 5% de células blásticas en el aspirado de médula ósea después de completado el período de inducción con quimioterapia.</p> <p>Muerte: fallecimiento del paciente</p> <p>Abandono: Falta de cumplimiento por parte del paciente tratamiento, cesando de asistir.</p>	<p>abandono.</p>			
--	------------------	--	--	--

4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información

Se realizó un formato especial para la recolección de datos (ver anexo). Implementando una base de datos en el programa de computo Excel; codificando los datos utilizando DATA DICTIONARY; se realizó con software EPI INFO.

4.9 Procedimientos para la recolección de información

Los datos de cada paciente serán recolectados en formatos especiales (ver Instrumento de recolección de datos, en anexo) que incluye nombre, registro, edad, sexo, tipo de LLA de acuerdo a la clasificación de la FAB y clasificación inmunofenotípica, hallazgos clínicos a su ingreso. Niveles de hemoglobina, recuento de leucocitos y plaquetas al diagnóstico. Fecha de remisión y evolución de cada caso. Posteriormente los datos serán tabulados en sistema de cómputo con el programa Excel. Creando una base de datos DE IDENTITY LLA. Codificando todos los datos. Realizando para la codificación de los datos el archivo, DATA DICTIONARY, siendo los códigos: SEX – Genero. ETHN – Etnia. ORIGIN – Lugar de origen. DXR – Año de Diagnostico. RKF - Factores de riesgo asociados a Leucemia. FAB - Clasificación FAB. IMFT - Clasificación por inmunofenotipo. RISK - Clasificación De Riesgo. WBC- Recuento Total de Leucocitos. EVLC – Evolución. HB – Hemoglobina. PLQ PLQ – Plaquetas. IQX - Inicio de Quimioterapia. RMS – Remisión.

4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

Se sometió inicialmente a evaluación el Protocolo de Investigación al Comité de Ética e Investigación del Hospital General San Juan de Dios, para la aprobación. Se solicitó la autorización para la evaluación de papeletas de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, por parte del Departamento de Registros Médicos. Luego de la recopilación de datos, se ingresó el Informe Final para la aprobación por parte de Subdirección Médica y Comité de Ética e Investigación de Hospital General San Juan de Dios.

4.11 Procedimientos de análisis de la información

Utilizando el programa de codificación se logra obtener los datos estadísticos, utilizando el software EPI INFO tabulaciones de suma, desviación estándar, dentro de diferentes variables, en distintos pasos. Teniendo la necesidad de crear variables de riesgo para el análisis estadístico final.

Para evaluar la supervivencia con asesoramiento se decide la realización de una tabla de vida o tabla de mortalidad, es un modelo teórico que describe la extinción de una cohorte hipotética o ficticia. Permite determinar las probabilidades de sobrevivir o de morir a una edad exacta "x" o entre edades "x" y "x+n". Se considera como la herramienta más completa para el análisis de la mortalidad de una población en un momento dado. Los supuestos fundamentales para la creación de una tabla de vida son: Es un modelo teórico que describe, numéricamente, el proceso de extinción por muerte de un grupo inicial, generalmente una cohorte de recién nacidos (base de la tabla). La ley de extinción, corresponde a la mortalidad experimentada por una población durante un período de tiempo específico, relativamente corto (generalmente un año). La mortalidad se plantea en función de la edad y sus patrones (m_x) se consideran constantes en el tiempo.

V. RESULTADOS

Tabla No. 3

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

FAB	Edad				Recuento de Globulos Blancos				Hemoglobina				Plaquetas			
	Mea n	Std. Dev.	Mi n.	Ma x.	Mea n	Std. Dev.	Min .	Max .	Mea n	Std. Dev.	Mi n.	Ma x.	Me an	Std. Dev.	Mi n.	Ma x.
L1 (N=180)	6.6	2.5	1	12	43.05	18.3	1	76	9.98	1.6	4.4	13.1	51.1	31	1	111
L2 (N=5)	5.6	1.95	3	8	27.2	14.6	6	44	10.4	1.63	8.4	12.8	60.6	34.5	19	108
L3 (N=2)	6	0	6	6	57	18.38	44	70	9.75	0.21	9.6	9.9	47.5	4.9	44	51
INMUNOFENOTIPO																
Pre B temprana (N=156)	6.27	2.52	1	12	42.39	18.3	1	76	9.99	1.69	4.4	13.1	51.6	29.7	2	110
Pre B (N=23)	7.89	1.94	1	11	47.48	16.6	22	74	10.2	1.32	7.4	11.9	45.74	33.19	7	110
Pre B transicional	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(N=0)																
B Madura (N=6)	7.83	2.04	5	11	40.3 3	22.3	11	67	9.02	0.8	8	10. 3	48	45.98	1	10 6
Células T (N=2)	8	2.83	6	10	26.5	34.6	2	51	10.0	0.56	10. 2	11	100	15.56	89	11 1
Nula (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Indiferenciad a (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013

Tabla No. 4

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

Sexo

FAB (N=187)	MASCULINO		FEMENINO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
L1	93	52%	87	48.30%
L2	2	40%	3	60%
L3	1	50	1	50%

Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013

Tabla No. 5

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

Etnia

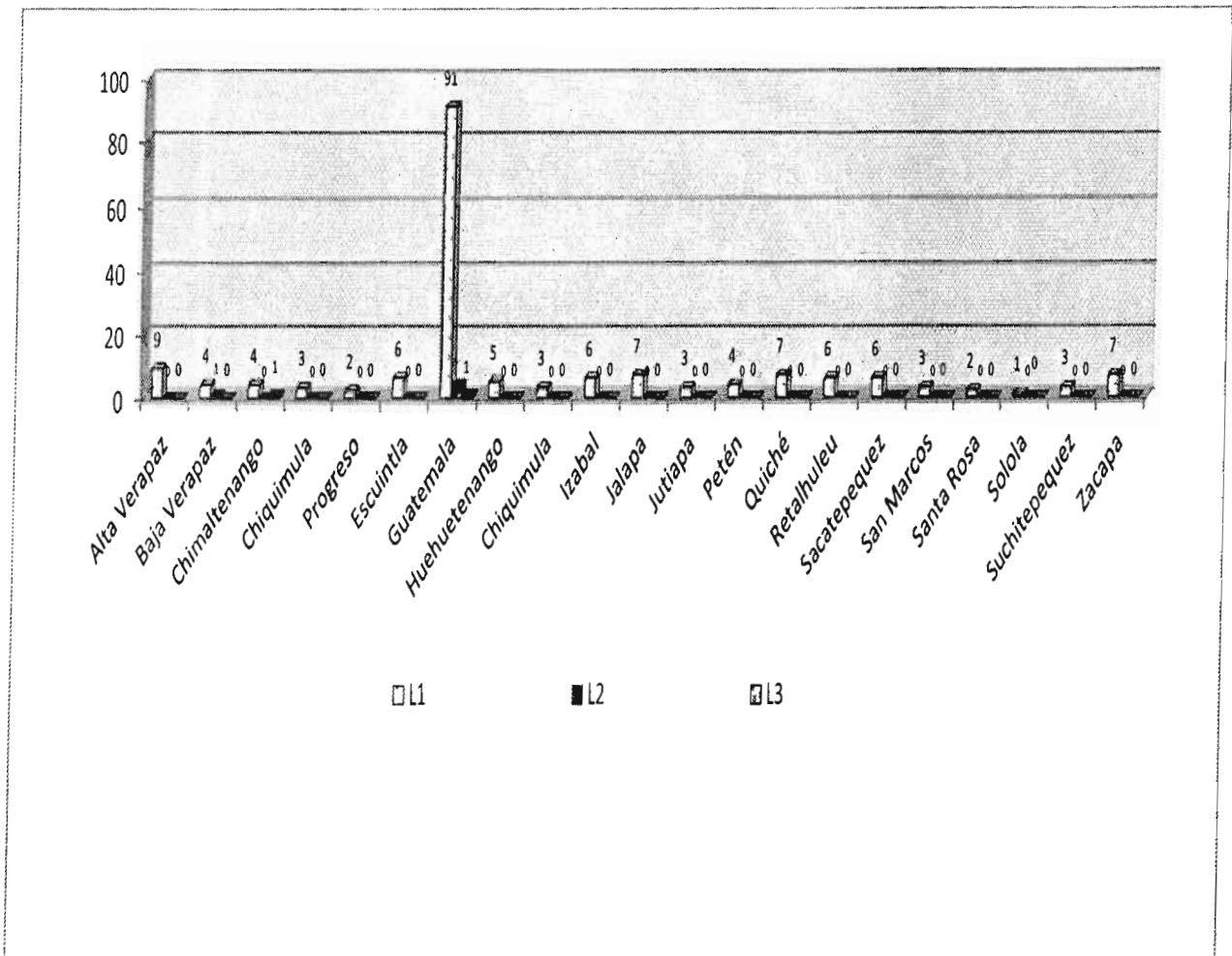
FAB (N=187)	INDÍGENA		LADINO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
L1	17	9.44%	163	90.56%
L2	1	20%	4	80%
L3	0	0%	2	100%

Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Gráfica No. 1

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

Origen

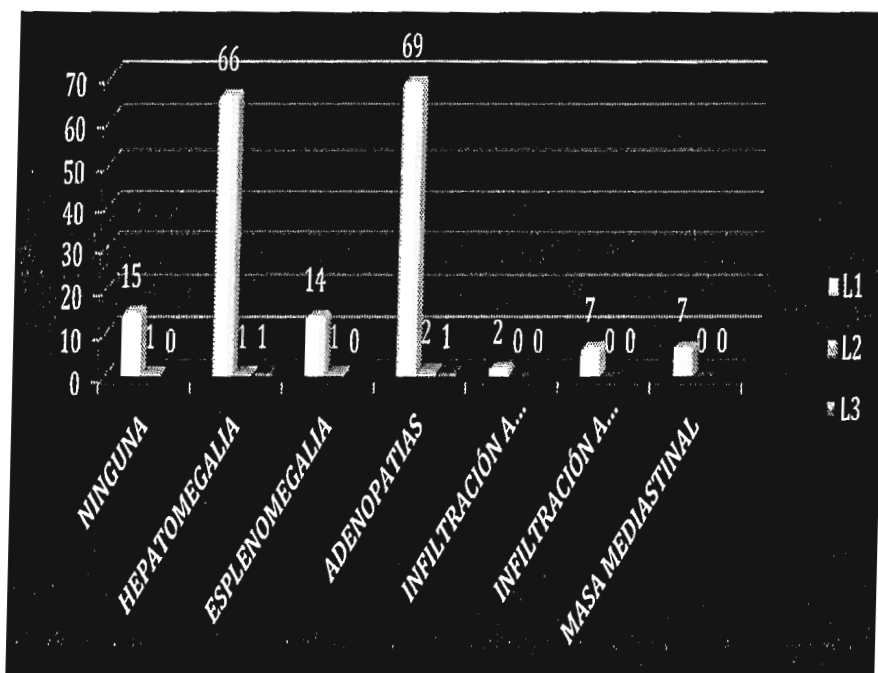


Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Gráfica No. 2

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

Factores de Riesgo Asociados



Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Tabla No. 6

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN INMUNOFENOTÍPICA

Sexo

IMFT	MASCULINO		FEMENINO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Pre B temprana (N=156)	85	54.49%	71	45.51%
Pre B (N=23)	7	30.43%	16	69.57%
Pre B transicional (N=0)	0	0.00%	0	0.00%
B Madura (N=6)	2	33.33%	4	66.67%
Células T (N=2)	2	100.00%	0	0.00%
Nula (N=0)	0	0.00%	0	0.00%
Indiferenciada (N=0)	0	0.00%	0	0.00%

Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Tabla No. 7

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN INMUNOFENOTÍPICA

Etnia

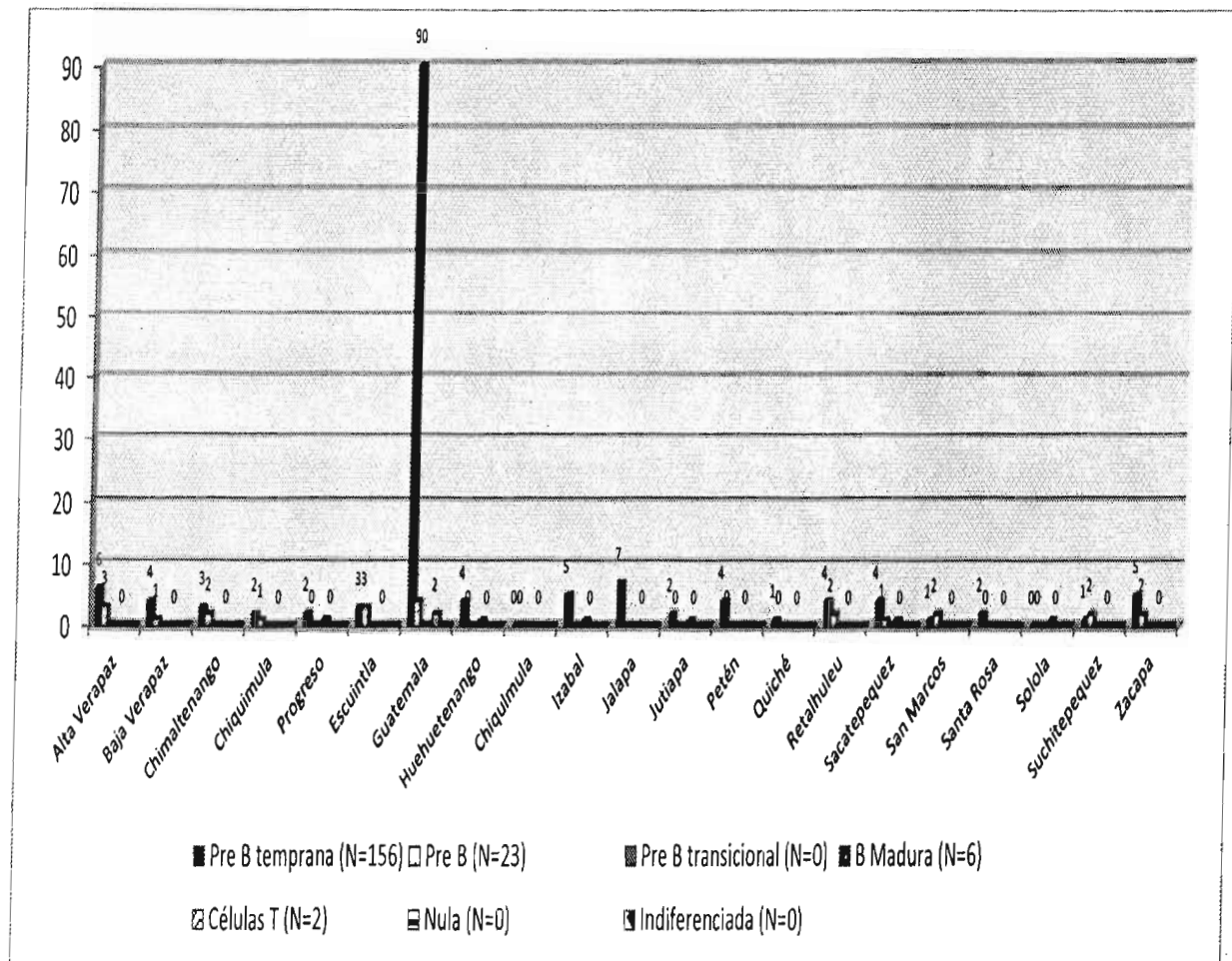
IMFT	INDÍGENA		LADINO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Pre B temprana (N=156)	15	9.62%	141	90.38%
Pre B (N=23)	2	8.70%	21	91.30%
Pre B transicional (N=0)	0	0.00%	0	0.00%
B Madura (N=6)	1	16.67%	5	83.33%
Células T (N=2)	0	0.00%	2	100.00%
Nula (N=0)	0	0.00%	0	0.00%
Indiferenciada (N=0)	0	0.00%	0	0.00%

Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el periodo de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Gráfica No. 3

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN INMUNOFENOTÍPICA

Origen

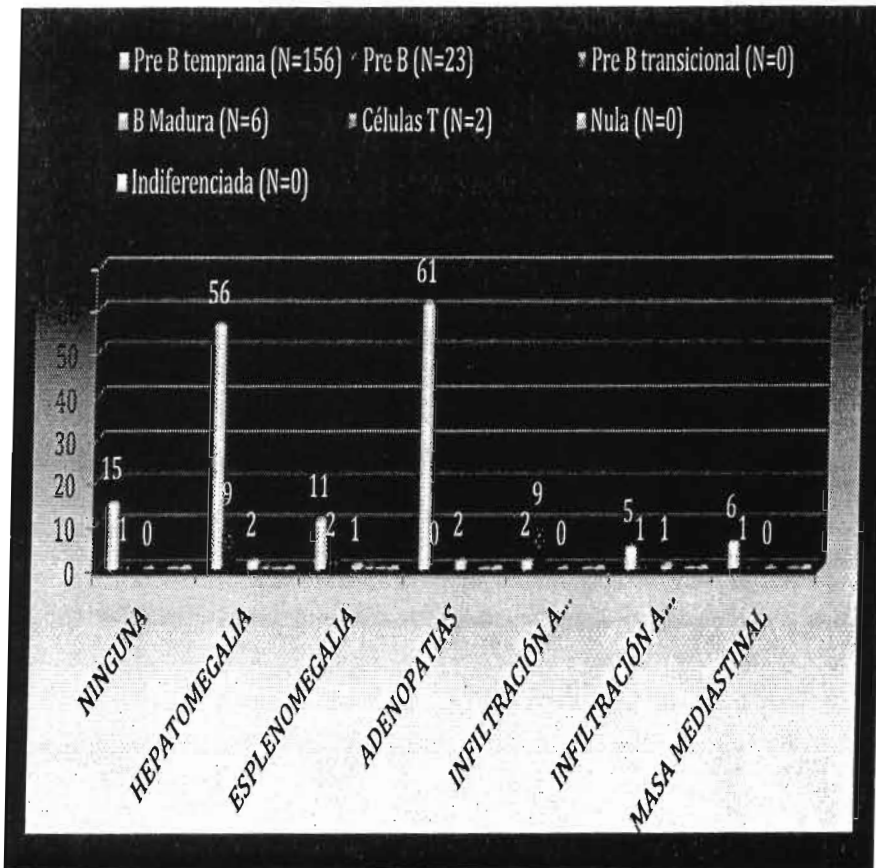


Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el periodo de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Gráfica No. 4

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA, ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN INMUNOFENOTÍPICA

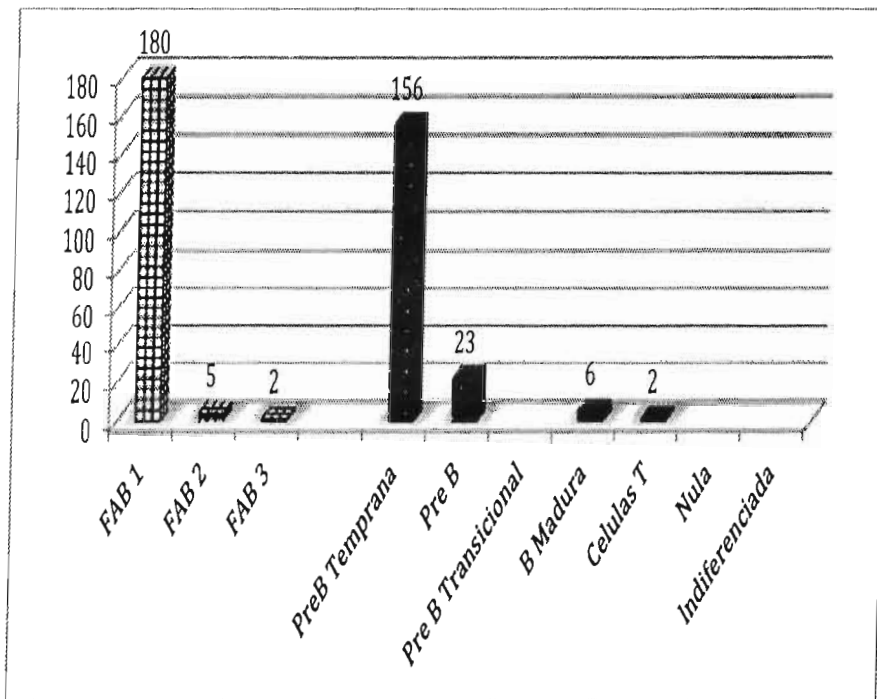
Factores de Riesgo Asociados



Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Gráfica No. 5

FRECUENCIA DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA Y LOS DIFERENTES SUBTIPOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN FAB Y POR INMUNOFENOTIPO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADO EN EL SERVICIO DE HEMATO – ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.



Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Tabla No. 8

DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DETECTADOS EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

FACTORES PRONOSTICO	FRECUENCIA
MASCULINOS	97
MENORES DE 1 AÑO MAYORES DE 10 AÑOS	17
LEUCOCITOSIS MAYOR DE 50,000	10
FAB 3	2
Clasificación de Inmunofenotipo PreB transicional, B Madura, Células T	8
Infiltración a Testículo	17
Infiltración a Sistema Nervioso Central	
Masa mediastinal	

Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Tabla No. 9

TABLA DE VIDA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA SERVICIO DE HEMATO – ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.

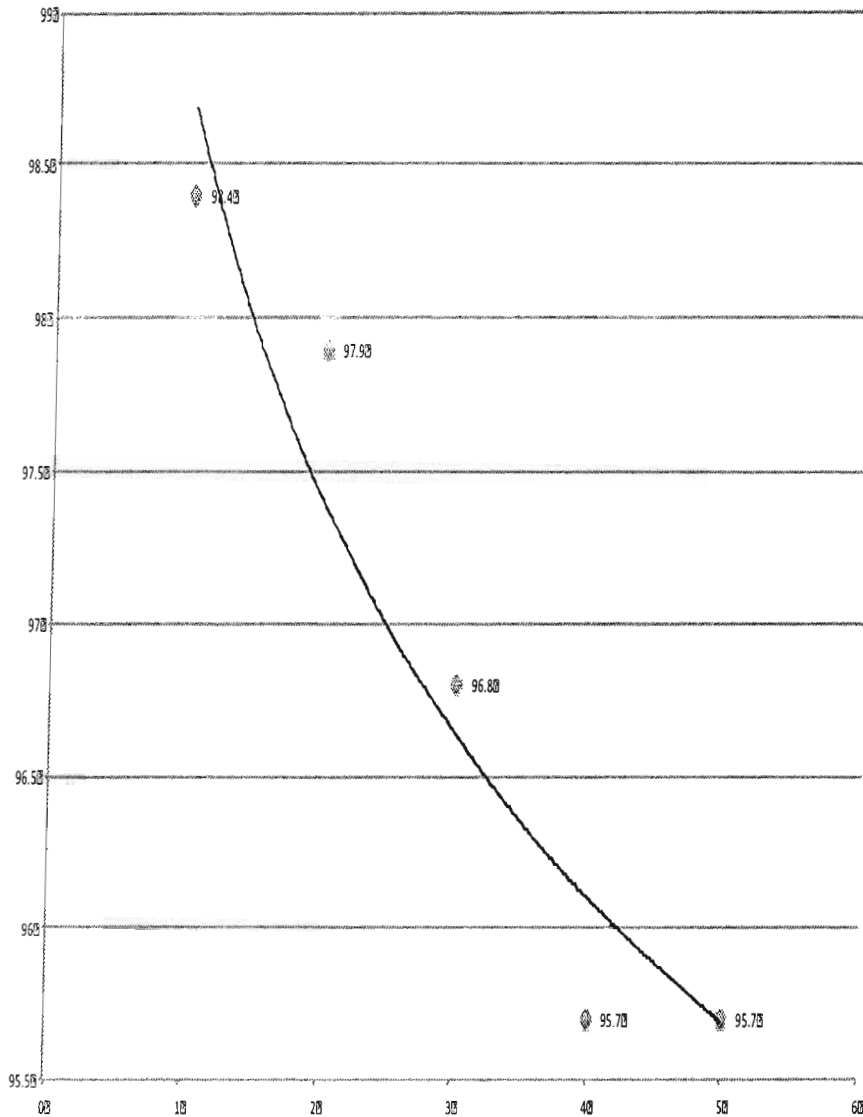
AÑOS 2008 AL 2013

(1)Intervalo desde el comienzo del tratamiento	(2) Vivo al comienzo del intervalo	(3) Fallecido durante el intervalo	(4) Retirada durante el intervalo	(5) Número efectivo expuesto a riesgo de fallecer durante el intervalo: Col (2) - 1/2 (Col 4)	(6) Proporción que falleció durante el intervalo: Col (3) - Col (5)	(7) Proporción que no falleció durante el intervalo 1- Col (6)	(8) Proporción acumulada que sobrevivió desde el reclutamiento hasta el fin del intervalo: supervivencia acumulada	PERIODO	%
2008-2009	187	3	0	187	0.016042781	0.983957219	0.983957219	2008-2009	98.4
2009-2010	184	1	0	184	0.005434783	0.994565217	0.978609626	2009-2010	97.9
2010-2011	183	2	0	183	0.010928962	0.989071038	0.967914439	2010-2011	96.8
2011-2012	181	2	1	180.5	0.011080332	0.988919668	0.957189625	2011-2012	95.7
2012-2013	178	0	3	176.5	0	1	0.957189625	2012-2013	95.7

Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Gráfica No. 6

CURVA DE SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DEL SERVICIO DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS



Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

Tabla No. 10

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

EVOLUCIÓN	SEXO		EDAD MENOR DE 1 AÑO Y MAYOR DE 10 AÑOS	GLOBULOS BLANCOS ≥ 50,000	FAB L3	INMUNOFENOTIPO			FACTORES DE RIESGO		
	Masculino	Femenino				Pre B Transicional	B Madura	Células T	Infiltración a Testículo	Infiltración a Sistema Nervioso Central	Masa Mediastinal
Activo	50	28	9	29	1	0	2	1	1	1	3
Resolución	35	55	4	38	1	0	2	1	1	5	3
Recaída Temprana	4	2	1	3	0	0	2	0	0	0	1
Recaída Tardía	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Muerte	5	3	1	2	0	0	0	0	0	1	0
Abandono	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Registros médicos de niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, en el período de Enero 2008 a Diciembre de 2013.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En la caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación morfológica en los pacientes clasificados por FAB la media de edad fue de 6.6, 5.6 y 6 años respectivamente para L1, L2, L3. En la clasificación por inmunofenotipo de los pacientes al correlacionarlo con la edad, la media fue de 6.2 y 7.8 años, lo cual implica que los pacientes en su mayoría están comprendidos en edades de riesgo estándar, ya que la categoría de riesgo estándar incluía a pacientes de 1 a 9 años con un recuento de GB de menos de 50.000/ μ l en el momento del diagnóstico.

En el caso del recuento de glóbulos blancos las medias fueron 43,27,57 para L1, L2, L3, con desviaciones estándar de 18,14,18 respectivamente. Podemos observar que los pacientes con L3 mostraban elevación de los glóbulos blancos mayor de 50,000 k/ul con una mínima de 44 y máxima de 70 el cual es un factor de alto riesgo asociado a LLA. En el caso de la clasificación inmunofenotípica los valores estaban por debajo de 50,000 k/ul. Lo cual los clasifica en riesgo estándar.

Las medias del valor de hemoglobina se encuentran alrededor de 10gr/dl con valores mínimos de hasta 4.4 en L1 y pre B temprana la cual es una anemia severa que compromete el pronóstico de los pacientes gravemente enfermos. En general las medias del recuento plaquetario son menores de 60,000 k/ul. Que son datos que en estudios futuros se podrían correlacionar con el pronóstico de los pacientes con leucemia.

En la clasificación por sexo de los pacientes con L1 predominó el sexo masculino con 52%, en los pacientes con L2 predominó el sexo femenino con un 60%, y se observa un predominio en el sexo masculino en los pacientes con Pre B temprana con un 54.4%, y en la Pre B y B madura se observa un predominio del sexo femenino 69.6 y 66.6% respectivamente; lo cual es un factor asociado a la clasificación de riesgo ya que los pacientes del género masculino tienen mayor riesgo de infiltración testicular, lo que los vuelve en un grupo expuesto.

Se observa un predominio de la etnia ladina con un 90.5, 80 y 100% para L1, L2 y L3 respectivamente con la procedencia más común en el departamento de Guatemala, seguido por Alta Verapaz, Zacapa, Quiché y Jalapa.

Los pacientes con L1 y con clasificación Pre B, son los que más presentaban hepatomegalia y adenopatías, también son los que tenían más factores de mal pronóstico como infiltración a testículo, a sistema nervioso central y masa mediastinal.

Las características de los linfoblastos, se clasifican según criterios de la French-American-British (FAB), como L1, L2, L3 según su morfología. En nuestro estudio se encontró que en la mayoría de casos la clasificación correspondería a L1 en un 96.2% (180), siendo la más frecuente hasta en un 89%. La clasificación FAB actualmente no tiene importancia para toma de decisiones ni diagnósticas ni terapéuticas, pero en el periodo del 2008 al 2013 aún se utilizaba en el Hospital General San Juan de Dios. La clasificación L3 presenta una translocación que compromete al gen *C-MYC*, que también se llama leucemia de Burkitt; tiene importancia terapéutica ya que se debe de tratar como leucemia de células B maduras, se encontraron 2 pacientes (1.07%) más sin embargo no contamos con datos de translocaciones. La clasificación por inmunofenotipo, utiliza un extenso panel de anticuerpos monoclonales en la superficie celular. El subtipo inmunológico de la célula es utilizada para la estadificación del grupo de riesgo en la infancia. Aproximadamente el 80% de los casos tiene una línea precursora B, en nuestro estudio se encontró que el 83.42% (156 pacientes). Comprendiendo dentro de un 15 al 17% de todos los casos de LLA tiene un precursor T, encontrando en el estudio 2 pacientes (1.07%) estos pacientes tienen una mayor tasa de fallo en la remisión descrita hasta un 57-75% y una pobre supervivencia.

Los protocolos actuales enfatizan una clasificación de grupo de alto riesgo debido a que se modificará el tratamiento a uno más agresivo, ciertos hallazgos clínicos y de laboratorio han sido de ayuda para aumentar las tasas de supervivencia con pacientes con LLA, los hallazgos incluyen: sexo masculino, edad: menores de un año y mayores de 10 años, leucocitosis mayor de 50,000, clasificación fab 3, Clasificación de Inmunofenotipo PreB transicional, B Madura, Células T, infiltración a testículo, infiltración a sistema nervioso central y masa mediastinal.

El conteo de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico se mantiene como uno de los criterios principales independientes de pronóstico; siendo un criterio establecido por el Instituto Nacional de Cáncer. Solamente 10 pacientes de nuestra población presentó valores de glóbulos blancos por arriba de 50,000. La clasificación por inmunofenotipo, el precursor de célula T de LLA y B madura han sido históricamente asociadas a un pobre pronóstico. Los pacientes que tienen estos tipos de LLA han sido tratados con protocolos diferentes,

encontrándose en esta revisión 8 pacientes con inmunofenotipo PreB transicional, B Madura, Células T.

Dentro de la evolución de los pacientes con leucemia linfocítica aguda, se decidió debido al cohorte de tiempo desde 2008 al 2013, la realización de una tabla de vida siendo esto un modelo teórico de la mortalidad de una población, permitiendo determinar las probabilidades de sobrevivir o morir. Siendo la tabla de vida el instrumento más completo para el análisis de la mortalidad en un momento dado. Siendo la base de la tabla: los años en los cuales se realizó el estudio, el grupo inicial de pacientes vivos al inicio del tratamiento, el modelo teórico describe numéricamente el proceso de extinción por muerte del grupo inicial; describiendo los fallecidos dentro del intervalo. Realizando un análisis transversal, dado que se basa en el patrón de mortalidad de los pacientes evaluados, se evidencia una sobrevida en el primer año de 98.4%, en el segundo año de 97.9%, en el tercer año 96.8%, en el cuarto año de 95.7% y en el último año (quinto) de 95.7% . En la curva de sobrevivencia se puede observar la evolución en un periodo a los 5 años del diagnóstico, a pesar de que se evidencia que la sobrevivencia disminuye en cada año, siendo influido por la mortalidad, recaída, o abandono de los pacientes; mas sin embargo la sobrevida es alta estimándose que es de un 95.7% siendo esta alta, y la esperada con pacientes con diagnóstico temprano e inicio de tratamiento pertinente.

Al detectar los factores que puedan influir en la sobrevida de los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda se correlaciono la evolución de los pacientes con la presentación de factores de alto riesgo entre los que estaban la edad, pacientes menores de 1 año y pacientes mayores de 10 años los cuales eran 17(9%) y 9(4.8%) de ellos aún estaban activos, de los pacientes con recuento de glóbulos blancos mayor de 50,000; 38(20%) ya estaban en resolución y 29(15%) activos, de los pacientes activos en su mayoría eran masculinos (26.7%), uno era L3, uno era de células T, uno tenía infiltración a testículo, uno infiltración a sistema nervioso central, tres con masa mediastinal. De los pacientes en resolución la mayoría eran del género femenino(29.4%), cinco tenían infiltración a sistema nervioso central y tres masa mediastinal. Pudiéndose observar que los pacientes con mayor cantidad de factores de alto riesgo se encuentran aún en tratamiento o ya en resolución y que los pacientes que fallecieron presentaban solo cuatro factores de alto riesgo.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1. En la caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación morfológica en los pacientes clasificados por FAB la media de edad fue de 6.6, 5.6 y 6 años respectivamente para L1, L2, L3. En la clasificación por inmunofenotipo de los pacientes al correlacionarlo con la edad, la media fue de 6.2 y 7.8 años, lo cual implica que los pacientes en su mayoría están comprendidos en edades de riesgo estándar. Podemos observar que los pacientes con L3 mostraban elevación de los glóbulos blancos mayor de 50,000 k/ul el cual es un factor de alto riesgo asociado a LLA. En el caso de la clasificación inmunofenotípica los valores estaban por debajo de 50,000 k/ul. Lo cual los clasifica en riesgo estándar. En la clasificación por sexo de los pacientes en los pacientes con L2 predominó el sexo femenino con un 60%, y en la Pre B y B madura se observa un predominio del sexo femenino 69.6 y 66.6% respectivamente.

Se observa un predominio de la etnia ladina con un 90.5, 80 y 100% para L1, L2 y L3 respectivamente con la procedencia más común en el departamento de Guatemala, seguido por Alta Verapaz, Zacapa, Quiché y Jalapa.

Los pacientes con L1 y con clasificación Pre B, son los que más presentaban hepatomegalia y adenopatías, también son los que tenían más factores de mal pronóstico como infiltración a testículo, a sistema nervioso central y masa mediastinal.

6.1.2. Según los criterios de la French-American-British (FAB) para clasificación morfológica de LLA son: L1, L2, L3. En nuestro estudio se encontró que en la mayoría de casos la clasificación correspondería a L1 en un 96.2% (180), siendo congruente con la bibliografía descrita en un 89%. La clasificación FAB actualmente carece de significancia para toma de decisiones clínicas o terapéuticas, mas sin embargo la clasificación L3 se encuentra asociada a translocación que compromete al gen *C-MYC*, cual esta asociada en la clasificación de inmnofenotipo a células B maduras; encontrándose solamente 2 pacientes representando 1.07%. En la clasificación por inmunofenotipo es utilizada para la estadificación. Aproximadamente el 80% de los casos tiene una línea precursora B, en nuestro estudio se encontró que el 83.42% (156 pacientes). Comprendiendo dentro de un 15 al 17% de todos los casos de LLA tiene un precursor T, encontrando en el estudio 2 pacientes (1.07%) estos pacientes tienen una mayor tasa de fallo en la remisión descrita hasta un 57-75% y una pobre supervivencia.

6.1.3. La clasificación de un paciente pediátrico con diagnóstico de LLA, en un grupo de riesgo y alto riesgo tiene significancia para la elección de protocolo de terapéutica adecuado y pronóstico. El único criterio aislado el cual continua teniendo importancia individual para pronóstico es leucocitosis por arriba de 50,000. En nuestro estudio solamente 10 pacientes se encontraron con este valor.

6.1.4. La sobrevida de los pacientes con leucemia linfocítica aguda fue de primer año de 98.4%, en el segundo año de 97.9%, en el tercer año 96.8%, en el cuarto año de 95.7% y en el último año (quinto) de 95.7%, considerándose alta en este grupo de pacientes.

6.1.5. Al detectar los factores que puedan influir en la sobrevida de los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda se correlaciono la evolución de los pacientes con la presentación de factores de alto riesgo pudiéndose observar que los pacientes con mayor cantidad de factores de alto riesgo se encuentran aún en tratamiento o ya en resolución y que los pacientes que fallecieron presentaban solo cuatro factores de alto riesgo.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1. Llevar una base de datos electrónica de todos los pacientes de hemato-oncología, incluyendo todos los datos de caracterización clínica, biológica, asociada al diagnóstico de los subtipos de leucemia linfocítica aguda de acuerdo a la clasificación inmunofenotípica y citogenética, para actualizar las formas de registro y evitar subregistro de los mismos. Así mismo incluir panel virológico al momento del diagnóstico y cultivos entre los datos a recolectar.

6.2.2. En las últimas actualizaciones de guías de tratamiento para pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda, la Clasificación FAB ha perdido su significancia para toma de decisiones clínicas o terapéuticas, teniendo mayor auge y efectividad clasificaciones por citogenética las cuales se tendrían que implementar, ya que hasta este momento no se realizan en la Unidad de Hemato – oncología del Hospital General San Juan de Dios.

6.2.3. Se recomienda a las autoridades del Ministerio de Salud que proporcionen los medios para realizar los estudios de inmunofenotipo y citogenética ya que esto depende el diagnóstico temprano y óptimo de los pacientes pediátricos con LLA, y la elección de protocolo de manejo; siendo una forma efectiva de clasificación y pronóstico.

6.2.4. Se recomienda a la Unidad de Hemato – oncología que se continúe un registro de supervivencia de los pacientes diagnosticados con LLA. Inclusive realizando idealmente un análisis de supervivencia tal como estimador de Kaplan–Meier, debiendo tener el registro de todos los fallecimientos incluyendo los que no fallecen dentro del hospital.

6.2.5. Debe darse mayor seguimiento a los pacientes que presentan factores de alto riesgo y que aún se encuentran activos en tratamiento ya que son los que están expuestos a metástasis, recaídas y mayor morbimortalidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al.: "Outcomes For Children And Adolescents With Cancer: Challenges For The Twenty-First Century". *J Clin Oncol* 28 (15): 2625-34, 2010.
2. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. "Guidelines For The Pediatric Cancer Center And Role Of Such Centers In Diagnosis And Treatment". *Pediatrics* 99 (1): 139-41, 1997.
3. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: "Seer Cancer Statistics Review", 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999. Last accessed May 18, 2012.
4. 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. Also available online. Last accessed May 09, 2012.
5. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al.: "Acute Leukemia Incidence And Patient Survival Among Children And Adults In The United States", 2001-2007. *Blood* 119 (1): 34-43, 2012.
6. Shah A, Coleman MP: "Increasing Incidence Of Childhood Leukaemia: A Controversy Re-Examined". *Br J Cancer* 97 (7): 1009-12, 2007.
7. Hasle H: "Pattern Of Malignant Disorders In Individuals With Down's Syndrome". *Lancet Oncol* 2 (7): 429-36, 2001.
8. Whitlock JA: "Down Syndrome And Acute Lymphoblastic Leukaemia". *Br J Haematol* 135 (5): 595-602, 2006.
9. 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.
10. 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.

11. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, et al.: "Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology" (Am Soc Hematol Educ Program) : 102-31, 2003.
12. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al.: "Risk- And Response-Based Classification Of Childhood B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Combined Analysis Of Prognostic Markers From The Pediatric Oncology Group (Pog) And Children's Cancer Group (Ccg)". Blood 109 (3): 926-35, 2007.
13. Vrooman LM, Silverman LB: "Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Update On Prognostic Factors". Curr Opin Pediatr 21 (1): 1-8, 2009.
14. Pui CH, Evans WE: "Treatment Of Acute Lymphoblastic Leukemia". N Engl J Med 354 (2): 166-78, 2006.
15. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al.: "Death During Induction Therapy And First Remission Of Acute Leukemia In Childhood": the St. Jude experience. Cancer 101 (7): 1677-84, 2004.
16. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, et al.: "Treatment-Related Death In Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia In The Nordic Countries": 1992-2001. Br J Haematol 131 (1): 50-8, 2005.
17. Corrigan JJ, Feig SA; American Academy of Pediatrics.: "Guidelines For Pediatric Cancer Centers". Pediatrics 113 (6): 1833-5, 2004.
18. 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.
19. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: "Risk-Adjusted Therapy Of Acute Lymphoblastic Leukemia Can Decrease Treatment Burden And Improve Survival: Treatment Results Of 2169 Unselected Pediatric And Adolescent Patients Enrolled In The Trial All-Bfm 95". Blood 111 (9): 4477-89, 2008.
20. Pui CH, Evans WE: "Treatment Of Acute Lymphoblastic Leukemia". N Engl J Med 354 (2): 166-78, 2006.
21. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al.: "Improved Outcome With Delayed Intensification For Children With Acute Lymphoblastic Leukemia And Intermediate

- Presenting Features: A Childrens Cancer Group Phase Iii Trial". J Clin Oncol 11 (3): 527-37, 1993.
22. Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, et al.: "Improved Therapy For Children With Acute Lymphoblastic Leukemia And Unfavorable Presenting Features: A Follow-Up Report Of The Childrens Cancer Group Study Ccg-106". J Clin Oncol 11 (11): 2234-42, 1993.
 23. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: "Dexamethasone-Based Therapy For Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia: Results Of The Prospective Dutch Childhood Oncology Group (Dcog) Protocol All-9 (1997-2004)". Lancet Oncol 10 (10): 957-66, 2009.
 24. Chauvenet AR, Martin PL, Devidas M, et al.: "Antimetabolite Therapy For Lesser-Risk B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Of Childhood: A Report From Children's Oncology Group Study" P9201. Blood 110 (4): 1105-11, 2007.
 25. Harrison. CJ. "Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia". Br.J Heamatol. 2009;144(2).147.
 26. Bennett. JM. "Proposals For The Classification Of The Acute Leukaemias. French – American – British (Fab) Cooperative Group." Br. J. Haetol. 1976;33(4):451

VIII. ANEXOS

8.1 Glosario De Abreviaturas

LLA- Leucemia Linfocítica Aguda

LMA- Leucemia Mieloide Aguda

PAR - Región Pseudoautosómica

SSE - Supervivencia Sin Enfermedad

GB – Globulos Blancos

SNC – Sistema Nervioso Central

LCR – Liquido Cefalorraquideo

COG - Children Oncology Group

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer

SSC - Supervivencia sin Complicaciones

SG - Supervivencia General

SJCRH – San Jude´s Childrens Hospital

FAB - French-American-British

Ig – inmunoglobulina

OMS - Organización Mundial de la Salud

HFIS - Hibridización Por Fluorescencia In Situ

RCP - Reacción En Cadena De La Polimerasa

EGIL - European Group for the Immunological Characterization of Leukemias

NCI - Instituto Nacional del Cáncer

POG - Pediatric Oncology Group

PAR - Regiones Pseudoautosómicas

ERM - enfermedad Residual Mínima

BFM - Berlin-Frankfurt-Münster

8.2 Anexo II Instrumento de Recolección de



Comportamiento de la Leucemias Linfoblasticas Agudas en niños Guatemaltecos atendidos en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS GENERALES			
Registro			
Sexo	Femenino	Masculino	
Edad		Etnia:	
Originario:			
Fecha de Diagnostico	Dia	Mes	Año

ORGANOMEGALIAS	
Higado (cm/pdrcd):	
Bazo (cm/pdrcd):	

INFILTRACIÓN EXTRAMEDULAR	SI	NO
Infiltración a testículo		
Infiltración a SNC		
Masa mediastinal		

CLASIFICACION FAB	
L1	
L2	
L3	

HALLAZGO DE LABORATORIO	
Hemoglobina (gr/dl)	
Leucocitos/L	
Plaquetas/L	

CLASIFICACION INMUNOFENOTIPICA	
Pre B temprana	
Pre B	
Pre B transicional	
B madura	
Células T	
Nula	
Indiferenciada	

Fecha de inicio de tratamiento (día/mes/año): _____

Fecha de remisión (día/mes/año): _____

Patología Asociada:

SI – NO Tipo: _____

CLASIFICACION DE RIESGO	
Habitual	
Intermedio	
Alto	

EVOLUCION	
Resolucion completa del cuadro	
Cese	
Recaída Temprana	
Recaída Tardía	
Muerte	
Abandono	

8.3 Carta de Aprobación de Informe Final Comité Hospital General San Juan de Dios

Hospital General "San Juan de Dios"
Guatemala, C.A.

Oficio CI-298/2015

1 de septiembre de 2015


Doctoras
Claudia María de León Gutiérrez
Luz Arely Elías Sierra
**MÉDICOS RESIDENTES
DEPTO. PEDIATRÍA**
Edificio

Doctoras:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, les comunica que el Informe Final de la Investigación titulada: **"CARACTERIZACIÓN DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS EN NIÑOS GUATEMALTECOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS"**, ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Atentamente,




Dra. Mayra-Esther Cifuentes Alvarado
**COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

c.c. archivo

Julia

Teléfono Planta 2321-9191 ext. 6015
Teléfono Directo 2321-9123

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Caracterización De Las Leucemias Linfoblásticas Agudas En Niños Guatemaltecos Atendidos En El Servicio De Hemato-Oncología Pediátrica Del Hospital General San Juan De Dios" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.