UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

"ANÁLISIS DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA SEGÚN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA DEL AÑO 2022 AL 2024."

POR:

ALBA ROSA BALDERRAMA VALENZUELA

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO JUNIO DE 2025

Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.

La tesis **"Análisis de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024."** que presenta Alba Rosa Balderrama Valenzuela, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Pediatría Médica ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DR. HÉCTOR JOSÉ VILLANUEVA CLIFT
Jefe de Enseñanza
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

DR. VÍCTOR MANUEL CARRILLO RODRÍGUEZ
Profesor Titular de la Especialidad
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

DRA. CLAUDIA SELENE PORTILLO ZAVALA
Directora de Tesis
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

DR. GILBERTO MOLINA TERRAZAS
Asesor clínico
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

DR. MARTÍN CISNEROS CASTOLO
Asesor metodológico
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

“Análisis de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024.”

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más frecuente en México y en el mundo. La sobrevida en países desarrollados alcanza un 90%, en nuestro medio se ve afectada por causas culturales, socioeconómicas y biológicas. Dentro de los objetos es determinar la asociación que existe entre la correcta estratificación de riesgo y la sobrevida en pacientes con LLA en el HIECH, además de describir las características clínicas y biológicas.

Es un estudio observacional con diseño cohorte prospectivo y analítico, pacientes >1 año y < 18 años con diagnóstico nuevo de LLA diagnosticado en el HIECH. De enero 2022 a diciembre del 2024. Muestra de 15 pacientes con LLA, inmunofenotipo B en el 73% e inmunofenotipo T en el 26%. Predominio del sexo masculino en el 53%, edad media de ambos sexos en 6.2 años. El 33% presentó una alteración en el FISH. La principal alteración molecular fue ETV6-RUNX1 en el 33 %. La segunda alteración fue BCR-ABL con 50% de letalidad. Dentro de la estratificación de riesgo; 1 en riesgo favorable, 6 en riesgo intermedio y 8 en riesgo alto. Se presentó una sobrevida al año del diagnóstico de 66.7% y una letalidad del 33%. La adecuada estratificación de riesgo impacta en la asignación del tratamiento y sus posibles complicaciones con menor tasa de sobrevida en los pacientes clasificados como alto riesgo.

Palabras clave: alteración molecular, citogenética, inmunofenotipo, letalidad, complicaciones.

“Survival analysis in patients with acute lymphoblastic leukemia according to risk stratification in the Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua from 2022 to 2024.”

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent childhood cancer in Mexico and the world. Survival in developed countries reaches 90%, in our environment it is influenced by cultural, socioeconomic, and biological causes. One of the objectives is to determine the association between correct risk stratification and survival in patients with ALL at HIECH, in addition to describing the clinical and biological characteristics.

Observational study with a cohort design, prospective and analytical, including patients >1 year and <18 years with newly diagnosed ALL at HIECH. From January 2022 to December 2024, 15 patients with ALL, immunophenotype B in 73% and immunophenotype T in 26%. Predominance of male sex in 53%, mean age was 6.2 years. Alteration in the FISH was observed at 33%. The most common molecular alteration was ETV6-RUNX1 in 33%. The second alteration was BCR-ABL with 50% mortality. The risk stratification; one in favorable, six in intermediate, and eight high. Survival at one year after diagnosis was 66.7% and mortality was 33%. Adequate risk stratification has an impact on treatment assignments and complications, with a lower survival rate in patients classified as high risk.

Keywords: molecular alteration, cytogenetic, immunophenotype, mortality, complications.

APROBACIÓN DE RESULTADOS DE TESIS

CHIHUAHUA, CHIH., 27 FEBRERO 2025

Por medio de la presente se tiene a bien informar que se aprobaron los resultados de la Tesis:

"Análisis de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024"

Que presenta la C.

Alba Rosa Balderrama Valenzuela

Médico Residente de la Especialidad en Pediatría Médica

Atentamente

Dr. Victor Manuel Carrillo Rodríguez
Prof. Titular de la Especialidad de Pediatría Médica

Agradecimientos y dedicatoria

“No puedes seguir adelante hasta que te des cuenta de que no puedes quedarte donde estas”.

En esta recta final quiero dedicar este gran proyecto a los pilares fundamentales en mi vida: A mis padres, mi esposo, mi hermana y mis sobrinos.

A mis padres, por siempre apoyarme en todas mis decisiones y su amor incondicional.

A mi esposo, por estar conmigo en las buenas y en las malas, por amarme y apoyarme en los días más difíciles.

A mi hermana y mis sobrinos por darme alegría en cualquier momento.

A mi abuelita Licha por darme su bendición a la distancia y a mi **abuelito Agustín** que en vida no me vio lograr mis sueños, pero siempre me motivo.

Quiero agradecer a todos los pacientes que fueron parte de este proyecto, con los cuales conviví durante estos años y me dejaron grandes enseñanzas.

Mis maestros que sembraron algo más en mí. **A mis compañeros** que a pesar de nuestras diferencias logramos juntos nuestros objetivos siendo leales a nuestros ideales.

A mi directora de tesis por su calidez en este proyecto, darme seguridad y brindarme su apoyo y amistad (por los viajes).

A pesar de las adversidades del último año, **agradezco a Dios** por estar conmigo y ponerme en el lugar donde debo de estar.

Gracias

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO 1

1.1 INTRODUCCIÓN 1
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA 2
1.1.2 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA 6
1.1.3 CARACTERISTICAS CLINICAS 8
1.1.4 DIAGNOSTICO 9
1.1.5 INMUNOFENOTIPO 10
1.1.6 ANALISIS CITOGENETICO 11
1.1.7 CLASIFICACION 13
1.1.8 FACTORES PRONÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO 16
1.1.9 BIOLOGÍA MOLECULAR 18
1.1.10 TRATAMIENTO 22
1.1.11 PROYECTO PUENTE 25
1.2 MARCO CONCEPTUAL 27

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 29

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 29

3. JUSTIFICACIÓN 29

4. HIPÓTESIS 30

4.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN 30

5. OBJETIVOS 30

5.1 GENERAL 30
5.2 ESPECÍFICOS 30

6. MATERIAL Y MÉTODOS 31

6.1 TIPO DE ESTUDIO 31
6.2 DISEÑO DE ESTUDIO 31
6.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO 31
6.4 GRUPO DE ESTUDIO 32
6.4.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN 32
6.4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 32
6.4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 32
6.4.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN 32
6.5 UBICACIÓN DEL ESTUDIO 33
6.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA 33
6.7 SELECCIÓN DE LA MUESTRA 33
6.8 TIPO DE ESTUDIO 34
6.9 VARIABLES DEL ESTUDIO 34

6.9.1 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES 35
6.10 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS 42
6.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 44
6.12 RECURSOS 46
6.12.1 HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS 46
6.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS 49
6.14 METODOLOGÍA OPERACIONAL 49
6.15 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 50
6.16 FACTIBILIDAD 51
7. RESULTADOS 51
8. DISCUSIÓN 74
9. CONCLUSIONES 77
10. RECOMENDACIONES 79
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 81
12. ANEXOS 88

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente en la infancia, representando entre el 75% y el 80% de las leucemias agudas en niños. Esta enfermedad se caracteriza por la proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos. (Brown et al., 2021) Su incidencia es más alta en niños entre los 2 y 5 años.

La causa de la LLA es compleja y resulta de una combinación de factores genéticos y ambientales. Aunque la mayoría de los casos ocurren en niños previamente saludables, existen factores de riesgo identificados, como la exposición a radiación, tratamientos previos de quimioterapia y condiciones genéticas como el síndrome de Down. Además, se ha descubierto que la enfermedad puede iniciarse durante el embarazo debido a translocaciones cromosómicas o alteraciones genéticas. (Malouf & Ottersbach, 2018).

El pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en niños ha mejorado considerablemente en las últimas décadas gracias a la estratificación del riesgo del paciente, la terapia dirigida al riesgo, los avances en el tratamiento de soporte y a las nuevas terapias con tasas de supervivencia a 5 años que superan el 90% en países con altos recursos, mientras que para países en vías de desarrollo se sitúa en menos del 60%. (Cobaleda et al., 2024).

En México existen limitaciones culturales, económicas, demográficas, que retrasan el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en estos pacientes.

1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

En México existen aproximadamente 7 mil casos nuevos de Cáncer en la infancia y adolescencia anualmente, más de la mitad (52%) son leucemias.

En América Latina y el Caribe, se estima anualmente que al menos 29,000 niñas, niños y adolescentes menores de 19 años resultarán afectados por el cáncer y cerca de 10,000 fallecerán a causa de esta enfermedad. (CENSIA, 2023).

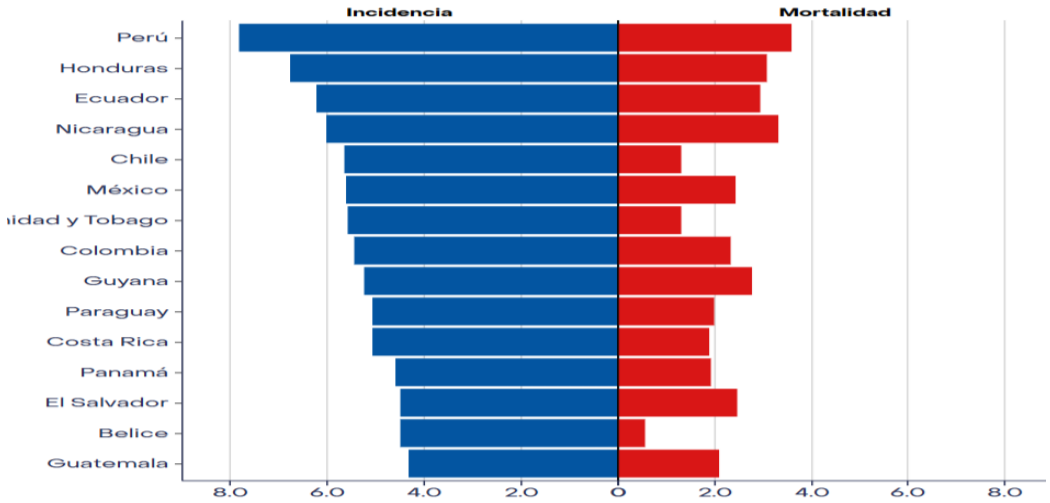
De acuerdo con el Globocan, a nivel mundial, México se encuentra en los 10 principales países que reportaron una mayor incidencia de casos de cáncer con 6,894 casos y 2,162 muertes durante el 2020, mientras que a nivel América Latina y el Caribe (ALC), México aparece como el 2° lugar, sólo precedido por Brasil, y al comparar México con Centroamérica, nuestro país se posiciona como el 1° lugar en casos de incidencia y mortalidad por cáncer en infantes 0 a 19 años en estas regiones.

Existen diferencias raciales y étnicas tanto en incidencia como en el pronóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se ha reportado que la etnia hispana tiene a nivel mundial la incidencia más alta.

En México, durante el 2022 se presentaron 20,7154 casos nuevos de leucemia y 96,210 muertes por la enfermedad (estos reportes sin diferenciar grupos de edades ni sexo). (GLOBOCAN, 2022).

En nuestro país se reporta una incidencia de 5.7 por cada 100,000 y mortalidad 2.5 por cada 100,000 en pacientes con leucemia en ambos sexos con edad de 0-19 años.

Figura 1. Incidencia y mortalidad en países de América Latina en el 2022.

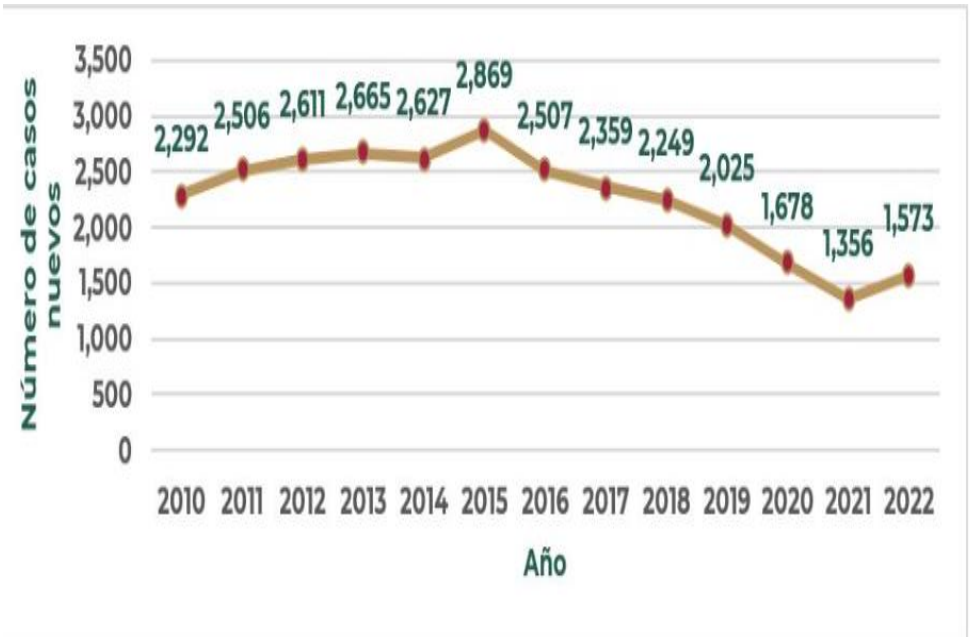


En la figura 1, observamos el reporte de incidencia y mortalidad en América Latina, en con una tasa estandarizada por edad (0 a 19 años) por 100,000. (GLOBOCAN, 2022).

Dentro de las principales causas de muerte en el país según el primer preliminar de INEGI 2024 están los tumores malignos. Por grupo de edad, de 1-4 años, los tumores malignos ocupan el 4to lugar, de 5 a 9 años el primer lugar, de 10 a 14 años el segundo lugar. Además, a nivel estatal sin contar por los grupos de edad, los tumores malignos son la tercera causa de muerte en Chihuahua durante el 2024. (INEGI, 2024)

En México se cuenta con estadísticas del total de casos nuevos de cáncer infantil por año notificados, teniendo registros desde 2010 al 2022. Podemos observar en la figura 2 como llama la atención la disminución de casos notificados durante los años 2020-2022, los cuales coinciden con el inicio de la Pandemia del COVID-19, dando como resultado el retraso en los diagnósticos oportunos y no la disminución del cáncer infantil.

Figura 2. Casos nuevos de cáncer en niños y adolescentes notificados al registro de cáncer. México 2010-2022.



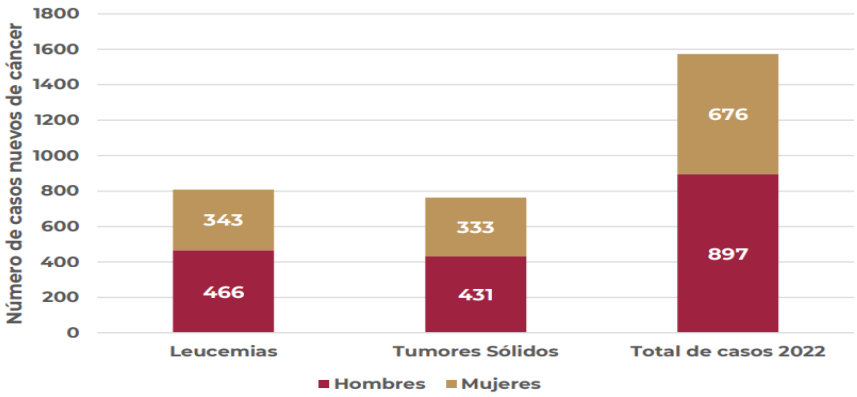
Información del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes: 10 de enero 2023.

De los tipos de leucemia, la linfoblástica es la más frecuente, tanto a nivel internacional como lo reportado en nuestro país, con aproximadamente el 80-85% de los casos de todas las leucemias agudas en niños.

Con respecto al último año de reporte (2022), podemos observar en la gráfica 2, se notificaron un total de 1,573 casos, de los cuales 809 son casos de Leucemias (51%), siendo 466 casos en hombres y 343 mujeres.

En primer lugar, de prevalencia en México se tiene la leucemia linfoblástica aguda y en segundo lugar los tumores sólidos.

Figura 3. Casos nuevos de cáncer infantil reportados en México 2022.



Información del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes: 10 de enero 2023.

Podemos observar en primer lugar el cáncer registrado es leucemia en 51% y los tumores sólidos en el 49%.

Conforme a la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil el mayor número de casos nuevos de Leucemias en menores de 19 años fue la “la Leucemia Linfoide” con el 82.4%, con un predominio en hombres. (CENSIA, 2024).

La sobrevida Nacional en niños y adolescentes registrados en el registro de cáncer en niños y adolescentes es de 57%, en comparación con la de países con altos ingresos donde la probabilidad de que una niña, niño o adolescente con cáncer sobreviva es del 90%. (CENSIA, 2019)

La sobrevida a nivel estatal en Chihuahua es del 48%, mientras que particularmente el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua registra una sobrevida del 45%. (Secretaría de Salud, 2019).

Entre los diferentes motivos de esta brecha tan grande en la supervivencia, se encuentra la etapa más avanzada de la enfermedad al momento del diagnóstico

(alrededor del 75% de los casos en México se diagnostican en etapas tardías), las características biológicas de las leucemias, las altas tasas de recaídas, el abandono de la terapia y la mortalidad por la toxicidad de la quimioterapia (Secretaría de Salud, 2018).

1.1.2 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La leucemia aguda es el tipo más común de cáncer en la infancia, con la leucemia linfoblástica aguda (LLA) siendo la más prevalente, seguida por la leucemia mieloide aguda (LMA).

La leucemia linfoblástica aguda se caracteriza por la proliferación descontrolada de linfoblastos, un tipo de célula inmadura de la médula ósea, que afecta principalmente a los linfocitos B y T. (Kato & Manabe, 2018)

El tipo de células B, que es más común, representa aproximadamente el 80 por ciento de los casos de leucemia linfoblástica aguda en niños. El tipo de células T es menos común y representa aproximadamente del 15 al 20 por ciento de todos los casos de leucemia linfoblástica aguda en niños.

La leucemia linfoblástica aguda pediátrica (LLA) representa aproximadamente el 25% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años, con un pico temprano de incidencia alrededor de los 4 a 5 años. (Florent & Mohamed, 2022). La edad al diagnóstico es un factor determinante en la supervivencia de la LLA pediátrica, con los niños de 1 a 4 años mostrando las mejores tasas de supervivencia y con los menores de 1 año y mayores de 10 años con menores tasas de supervivencia. (Hossain, Xie, & McCahan, 2014)

Es una enfermedad compleja con múltiples factores de riesgo identificados en la literatura médica. Los factores de riesgo para el desarrollo de LLA en niños incluyen tanto componentes genéticos como ambientales.

Factores genéticos: Existen varias condiciones genéticas que aumentan el riesgo de LLA en niños. Entre ellas se encuentran el síndrome de Down, el síndrome de Li-Fraumeni, la neurofibromatosis, el síndrome de Klinefelter, la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman-Diamond, el síndrome de Bloom y la ataxia telangiectasia. (Brown, Bijal, Anjali, & Aoun, 2021).

Factores ambientales: La exposición a radiación ionizante en dosis bajas durante la infancia temprana y la exposición a pesticidas durante el período de preconcepción o embarazo materno han sido asociadas de manera convincente con un mayor riesgo de LLA en niños. Además, la exposición a solventes, tráfico, humo de tabaco y otros contaminantes ambientales también ha mostrado asociaciones positivas con el riesgo de desarrollar leucemia infantil. (M . Onyije, Olsson, Baaken, Erdmann, & Stanulla, 2022).

Con respecto a los factores medioambientales no hay evidencia tan clara; se ha descrito cierto aumento del riesgo en pacientes expuestos a radiaciones ionizantes, radioterapia. (Halfon- Domenech, 2021)

Factores inmunológicos e infecciosos: La hipótesis de la infección retrasada sugiere que la falta de exposición a infecciones comunes en la infancia temprana puede predisponer a los niños a desarrollar LLA cuando se exponen a infecciones más tarde en la vida.

La evidencia sugiere que las exposiciones microbianas tempranas pueden ser protectoras, mientras que la ausencia de estas puede desencadenar mutaciones secundarias críticas. (Greaves, 2018). Incluso se ha asociado a la exposición de algunos virus por ejemplo Virus del Epstein-Barr.

Factores nutricionales y de nacimiento: La falta de lactancia materna y el parto por cesárea han sido identificados como factores de riesgo, posiblemente debido a su impacto en el desarrollo del sistema inmunológico. Además, el alto peso al nacer (≥4000 g) también se ha asociado con un mayor riesgo de LLA. (Wiemels & Gallant, 2023)

Otros factores: El consumo elevado de café y refrescos por parte de la madre durante el embarazo, así como el tabaquismo paterno durante el embarazo, han mostrado alguna evidencia de asociación con el riesgo de LLA. (M . Onyije, Olsson, Baaken, Erdmann, & Stanulla, 2022).

1.1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) son variadas y, al principio, no específicas, por lo que es fundamental contar con un buen conocimiento de la enfermedad, una historia clínica detallada y una exploración física adecuada para poder sospecharla. Los síntomas provienen de la invasión de la médula ósea y los tejidos extramedulares por los blastos leucémicos, y se pueden clasificar en diferentes síndromes. (Zapata & Arreguin, 2022).

Tabla 1. Síndromes clínicos de sospecha de LLA

Síndrome	Características
Infiltrativo	Incluye hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, masas mediastinales o infiltración del timo, infiltración ósea, en algunos pacientes se puede manifestar con dolor nocturno. En menor frecuencia puede invadir testículos, ovarios, riñón y piel
Anémico	Astenia, adinamia, taquicardia, palidez y disnea
Hemorrágico	Incluye hemorragias mucosas, petequias y equimosis.
Infeccioso	Fiebre persistente o infecciones recurrentes
Leucostasis	Leucocitosis severa que provoca hiperviscosidad, dificultad respiratoria, hipoxia y alteraciones del SNC, como convulsiones.
Invasión SNC	Signos meníngeos o compresión medular.

Principales síndromes clínicos presentes en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. (Romero, Portillo, & Gonzalez)

1.1.4 DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico, tras la sospecha clínica inicial, se necesitan corroborar algunos estudios de laboratorio, generalmente una biometría hemática con frotis de sangre periférica, donde se buscarán blastos, además de alteraciones como anemia, trombocitopenia y alteraciones en los leucocitos, se complementa con química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático. En algunos pacientes se complementan estudios para detectar infecciones virales y estudios de

imagen, como radiografías de tórax (para descartar masas mediastinales), ecografías abdominal y testicular, así como un ecocardiograma para evaluar la función ventricular basal.

La confirmación del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) se realiza mediante un análisis de la médula ósea, que incluye citología, citoquímica, frotis de médula ósea, inmunofenotipo y estudios genéticos, para clasificar el tipo de leucemia. Si se observa una infiltración de blastos superior al 25% en la médula ósea, se confirma la leucemia aguda. (Blaney, Adamson, & Lee J, 2021)

También es crucial realizar un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) por punción lumbar para evaluar si hay infiltración en el sistema nervioso central. Esta infiltración se clasifica en tres grados, dependiendo de la cantidad de blastos presentes: SNC1, SNC2 y SNC3. (Horton, Steuber, & Aster, 2022)

Podemos concluir con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda:

a) Presencia de ≥25% blastos leucémicos en aspirado de médula ósea, o

b) Presencia de ≥1,000 blastos leucémicos por microlitro circulantes en una biometría hemática completa (BHC) en sujetos con contraindicación clínica para realizar un aspirado de médula ósea. (Romo et al., 2019)

1.1.5 INMUNOFENOTIPO

El inmunofenotipo se realiza mediante “citómetro de flujo”. La prueba de citometría de flujo permite contar la cantidad de células en una muestra, así como evaluar

características específicas de esas células entre ellas su tamaño y forma e identificar marcadores específicos en la superficie celular. (DiGiuseppe & Cardinali, 2019)

Hay un perfil común de antígenos en las células de la leucemia linfoblástica aguda, tanto en el tipo de células B como en el de células T.

En casos de leucemia linfoblástica aguda de células B, los linfoblastos generalmente expresan CD10, CD19, CD22 y CD79a en su superficie. En aproximadamente el 50% de las células B de niños con LLA, CD20 también puede verse expresado.

En casos de leucemia linfoblástica aguda de células T, los linfoblastos generalmente expresan CD1a, CD2, CD3, CD5 y CD7. (Ohki et al., 2020).

Además, la citometría de flujo se emplea después del tratamiento para evaluar la presencia de enfermedad mínima residual. Esto se refiere a la cantidad de células leucémicas que pueden permanecer en el cuerpo tras el tratamiento. La citometría de flujo permite detectar una sola célula leucémica en 10,000 a 100,000 células normales de la médula ósea.

1.1.6 ANÁLISIS CITOGENÉTICO

Las células humanas normales contienen 23 pares de cromosomas, lo que totaliza 46 cromosomas. Cada par de cromosomas tiene un determinado tamaño, forma y estructura.

Las translocaciones constituyen el tipo más común de cambio genético asociado a la leucemia linfoblástica aguda. En una translocación, el ADN de un cromosoma se

desprende y se une a un cromosoma diferente. A veces, los fragmentos de dos cromosomas diferentes intercambian sus posiciones. Una translocación puede dar lugar a un “gen de fusión”, un gen anormal que se forma cuando se fusionan dos genes distintos. (NCCN, 2024)

Las “anomalías numéricas” son otro tipo de cambio genético que se da en la leucemia linfoblástica aguda. Una anomalía numérica consiste en un aumento o bien una disminución de la cantidad de cromosomas en relación con la cifra normal de 46 cromosomas. El hecho de que haya cromosomas adicionales o faltantes puede afectar el crecimiento, desarrollo y funcionamiento de las células leucémicas. (Blaney, Adamson, & Lee J, 2021)

El cariotipo aporta información que sirve para determinar el pronóstico del paciente (el desenlace clínico probable de la enfermedad) y sus opciones de tratamiento. Esta información permite predecir la manera en que la enfermedad responderá al tratamiento. (NCCN, 2024)

Hibridación in situ con fluorescencia (FISH): Permite identificar la mayoría de las anomalías que pueden verse al microscopio y algunos cambios que son demasiado pequeños para detectarse mediante pruebas citogenéticas básicas. Sin embargo, esta prueba no se emplea generalmente como herramienta de detección en países de bajos recursos o en hospital limitados.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Sirve para detectar y evaluar ciertas mutaciones genéticas y cambios cromosómicos, dentro de las células leucémicas, que son demasiado pequeños para verse al microscopio. Básicamente, mediante la prueba

de PCR se amplifican (aumentan) pequeñas cantidades de fragmentos específicos de ARN o ADN para que sea más fácil detectarlos y evaluarlos en una muestra de células. Esta prueba permite detectar una sola célula leucémica entre más de cien mil a un millón de células sanas. Además, es otro método que sirve para determinar el nivel de enfermedad mínima residual. (Blaney, Adamson, & Lee J, 2021).

Se sabe poco acerca de las características clínicas, epidemiológicas y biológicas de la LLA pediátrica en México.

De estas, el genotipo es la característica de mayor oportunidad e interés. Hay genotipos que en aparentan tener frecuencia considerablemente menor de la documentada en otras regiones del mundo (como el genotipo ETV6-RUNX) y genotipos que aparentan tener mayor frecuencia (como el BCR-ABL).

El uso de un panel diagnostico homogéneo para todos los pacientes permitirá evaluar con mayor precisión la frecuencia de estas características de interés. (Romo et al., 2019).

1.1.7 CLASIFICACIÓN

La LLA se clasifica tradicionalmente según el esquema del Grupo Cooperativo FAB en tres subtipos: L1, L2 y L3. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha modificado esta clasificación para basarse en el inmunofenotipo, lo que permite una identificación más precisa de los subtipos de LLA.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la leucemia linfoblástica aguda en función de los siguientes factores:

- El tipo de linfocitos afectados (células B o células T).
- Los cambios cromosómicos o genéticos específicos que se hallan en las células leucémicas. (NCCN, 2024)

Tabla 2. Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda según la OMS 2022.

LLA	Subtipo
Células B	• Leucemia/linfoma linfoblástico de células B sin otra especificación • Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con hiperdiploidía alta • Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con hipodiploidía • Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con iAMP21 • Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con fusión BCR: ABL1 • Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con características similares a las del subtipo con fusión BCR: ABL1 • Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con reordenación de KMT2A • Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con fusión ETV6: RUNX1

	• Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con características similares a las del subtipo con fusión ETV6:RUNX1
Células T	• Leucemia/linfoma linfoblástico de células t sin otra especificación • Leucemia/linfoma linfoblástico de células T de precursores inmaduros de células T

Tabla 3. Las anomalías cromosómicas y génicas comunes en la leucemia linfoblástica aguda NCCN 2024

Base citogenética	Gen	%
Hiperdiploidía (>50 cromosomas)	-	25
Hipodiploidía (<44 cromosomas)	-	1
t (9;22) (q34; q11): cromosoma Filadelfia (Ph)	BCR: ABL1	3
t (12:21) (p13; q22)	ETV6:RUNX1	22
t(v;11q23), t (4:11), t (11:19)	Reordenación de KMT2A	8
t (1;19) (q23; p13)	TCF3:PBX1// (E2A:PBX1)	6
t (5;14) (q31; q32)	IL3: IGH	<1
t (8;14), t (2:8), t (8:22)	c-MYC	2
t (1;14) (p32; q11)	TAL-1	7
t (10;14) (q24; q11)	HOX11	1

t (5;14) (q35; q32)	HOX11L2	3
t (11;14) (q11)	TCRa y TCRc	10
Similar BCR: ABL1	Reordenamientos ABL1, ABL2, CRLF2, CSF1R, EPOR, JAK1, JAK2, JAK3	15
LLA de células B con iAMP21	RUNX1	2
Precursores de células T	Varios genes	2
Gen Ikaros	IKZF1	15
t (17;19) (q22; p13)	TCF3-HLF	<1

Tabla 3. Adaptada a partir de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. 2024.

1.1.8 FACTORES PRONÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

El inmunofenotipo, los hallazgos citogenéticos y moleculares, así como las características clínicas se utilizan para categorizar el riesgo y dirigir la terapia, ya sea para dar una terapia menos toxica a los pacientes de bajo riesgo, y al mismo tiempo una terapia intensiva para lograr una remisión completa a los de alto riesgo. (Moreira, y otros, 2023). Existen diversos factores pronósticos, uno de ellos es la respuesta temprana a la quimioterapia siendo el más importante y el método estándar para evaluarlo es la "Enfermedad Mínima Residual" (EMR), con la cual y gracias a técnicas moleculares como citometría de flujo se identifica la cantidad de blastos residuales y se considera negativa con <0.01% de blastos en MO. (Romo et al., 2019)

Tabla 4. Estratificación del riesgo

Clasificación Protocolo MAS-ALL18	Riesgo provisional	Favorable	Intermedio	Alto
1. Criterios del NCI	Clínica	-Edad: 1-10 años -Leucocitos Totales (LT) <50,000/mm^3 -No SNC3 -No Leucemia Testicular	-Edad: ≥ 10-18 años -LT ≥50,000/mm^3 -SNC3 - Leucemia testicular	
	Linaje	Estirpe pre-B	Estirpe pre-B	Estirpe T
2. Genética	Genotipos favorables	-Euploides sin mutación detectada -Hiperdiploidía y/o TEL-AML1 (si <10 años, sin importar LT*)	EA2-PBX1	-Hipodiploidía (≤44 cromosomas) -MLL-AF4, - BCR-ABL - Ph-like - iAMP21
3. Respuesta al tratamiento	Remisión	Médula en M1 al día 29	Médula en M1 al día 29	Médula en M1 al día 29
	Enfermedad Mínima residual (EMR; en médula ósea)	RF Provisional y EMR día 15 <1% y EMR día 85 <0.01%	RF Provisional y EMR día 15 ≥1% y EMR día 85 <0.01% RI Provisional y EMR día 15 <1% y EMR día 85 <0.01%	-Todos confirmados RA -Todos aquellos con EMR al día 15 ≥5% - RF Provisional y EMR día 15 ≥1% y EMR día 85 ≥0.01%
4. Clasificación final	**Riesgo final**	**Favorable**	**Intermedio**	**Alto**

Estratificación del riesgo según protocolo MAS-ALL18. (Romo et al., 2019).

1.1.9 BIOLOGÍA MOLECULAR

Estudios norteamericanos han encontrado una menor supervivencia de sujetos hispanos, incluso si estos son tratados bajo las mismas condiciones, en grupos colaborativos en Estados Unidos, y aun cuando se elimina el posible sesgo producto de un incremento en la frecuencia de factores de riesgo adversos, como la edad y el inmunofenotipo, entre otros. Las explicaciones propuestas para esta menor supervivencia incluyen causas culturales, socioeconómicas y biológicas.

Sin embargo, se sabe poco acerca de las características citogenéticas de la LLA en la edad pediátrica en México.

El tener hipodiploidía extrema y translocación t (9:22) aumenta el riesgo de pronóstico desfavorable. La anomalía ETV6-RUNX1 y la alta hiperdiploidía, se asocian con mejores resultados de supervivencia.

1.1.9.1 CROMOSOMA FILADELFIA (PH+)

El cromosoma Filadelfia (Ph) en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica se distingue por la translocación t (9;22) (q34; q11.2), que da lugar al gen de fusión BCR-ABL1. Este gen fusionado produce una tirosina quinasa que permanece activada de forma constante, lo que favorece la proliferación y supervivencia celular, facilitando el desarrollo de la leucemia. Aproximadamente el 3-5% de los casos de LLA pediátrica presentan este cromosoma, se asocia a un pronóstico negativo. (Komorowski, Fidyt, & Patkowska, 2020)

El tratamiento de la LLA Ph+ en niños ha experimentado avances notables gracias a la introducción de inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), como el imatinib, que se ha

convertido en una parte esencial del tratamiento, mejorando la supervivencia general. Además, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en la primera remisión completa sigue siendo una opción terapéutica estándar para algunos pacientes. Es relevante señalar que la LLA Ph+ en niños puede presentar variaciones genéticas adicionales que podrían afectar el pronóstico y la respuesta al tratamiento. (Kaczmarska & Sliwa, 2021)

1.1.9.2 ETV6/RUNX1

Es un gen de fusión que resulta de la traslocación cromosómica t (12;21) (p13; q22). (Sundaresh & Williams, 2017).

En la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B pediátricas, la lesión cromosómica más frecuente es t (12; 21), que da lugar a su contraparte genética molecular, el gen de fusión ETV6/RUNX1 (también conocido como TEL/AML1). Esta alteración ocurre en aproximadamente el 25 % de las LLA infantiles diagnosticadas entre los 2 y los 10 años, con una mediana de edad de 4 años. (Weijuan, Weihua, & Xiumei, 2021)

Sobre la base de la excelente respuesta molecular al tratamiento y el resultado clínico beneficioso, originalmente se creyó que este reordenamiento es un indicador pronóstico bastante favorable. Sin embargo, esta noción fue posteriormente cuestionada, ya que otros encontraron predominantemente recaídas tardías que ocurrían hasta en el 20% de los pacientes. Por lo tanto, la implicación pronóstica de la fusión ETV6/RUNX1 sigue siendo objeto de debate.

ETV6 puede funcionar como un supresor tumoral y dimerizarse con E/R para reducir su actividad transformadora. Los otros cambios genéticos comunes en los genes ETV6 y RUNX1 son un gen RUNX1 adicional (23%) y/o un gen der (21)t(12) adicional; 21) (10%). Aproximadamente el 20% de los t (12; 21) positivos tienen más de un cambio genético adicional en ETV6 o RUNX1. Estos cambios genómicos son tan prevalentes que su existencia puede tomarse como evidencia circunstancial significativa de una fusión E/R críptica en la LLA infantil. (Romo et al., 2019)

La leucemia pediátrica positiva para ETV6/RUNX1 generalmente tiene tasas favorables de remisión y supervivencia a largo plazo, pero al igual que en la manifestación inicial de la LLA, la ETV6/RUNX1 es la aberración genética estructural más común en la LLA de precursores de células B (BCP) infantil en la primera recaída.

Solo el 10% de las recaídas E/R positivas ocurren temprano, y las recaídas muy tempranas son raras. En la mayoría de los pacientes, las recaídas ocurren varios años después del cese del tratamiento, y ocasionalmente después de 10-20 años. La leucemia infantil en recaída positiva para ETV6/RUNX1 es una enfermedad clínica y biológicamente heterogénea.

1.1.9.3 iAMP21

La amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica (LLA) es una alteración genética que identifica un subgrupo de alto riesgo dentro de esta enfermedad. Esta condición se caracteriza por la amplificación de una región específica del cromosoma 21, que incluye el gen RUNX1, y está asociada con un peor pronóstico. (Qingsong et al., 2023)

Los pacientes con iAMP21 suelen ser más grandes, con una edad promedio de 9 años, y tienen un pronóstico más desfavorable. Este subgrupo presenta una alta tasa de recaída cuando se les trata con los protocolos estándar, aunque los resultados mejoran significativamente con terapias más intensivas. La iAMP21 se vincula con una menor supervivencia libre de eventos y una menor supervivencia global, especialmente entre los pacientes clasificados como de riesgo estándar, lo que ha llevado a que sean tratados con protocolos de alto riesgo en estudios más recientes. (Harrison, 2015)

Desde una perspectiva genómica, la iAMP21 se origina a través de ciclos de ruptura-fusión-puente seguidos de eventos de cromotripsis y otras alteraciones. Estos procesos provocan un perfil de cambios en el número de copias que optimiza el potencial leucémico, lo que resalta la importancia de la dosificación génica en la patogénesis de la enfermedad. (Qingson et al., 2023)

El reconocimiento de la iAMP21 como un marcador de alto riesgo ha permitido ajustar las estrategias de tratamiento, lo que ha resultado en mejores resultados clínicos. Además, se están investigando objetivos moleculares específicos para desarrollar terapias dirigidas que puedan mejorar aún más los tratamientos disponibles.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad heterogénea que requiere un abordaje estratificado por riesgo para un tratamiento adecuado. Las translocaciones cromosómicas específicas dentro de los blastocitos leucémicos son factores pronósticos importantes que permiten la identificación de subgrupos relevantes.

1.1.10 TRATAMIENTO

El tratamiento de la LLA se basa en protocolos internacionales estandarizados por el riesgo del paciente, y adaptados a cada centro hospitalario según los recursos disponibles. En general se basa en una serie combinada de quimioterapéuticos, los cuales se administran en fases de tratamiento durante un tiempo aproximado de 2 años.

Dentro de los centros de investigación más importantes a nivel internacional y de los cuales se utilizan ampliamente en nuestro medio son los protocolos del Hospital St. Jude, principalmente el protocolo MAS-ALL18.

El esquema general de tratamiento contempla 5 fases: profase, inducción, consolidación, mantenimiento temprano y mantenimiento tardío consecutivas. Las primeras 2 fases (profase e inducción) son iguales para todos los sujetos, independientemente del grupo de riesgo. (Romo et al., 2019)

La inducción tiene el mayor riesgo de complicaciones infecciosas debido a la inmunosupresión prolongada de la enfermedad y la intensidad de la quimioterapia de inducción. (Inaba et al., 2017)

Las siguientes tres fases (consolidación, mantenimiento temprano y mantenimiento tardío) dependen directamente de la asignación de grupo de riesgo preliminar (establecido al final de la inducción) y el grupo de riesgo final (establecido al final de la consolidación). Por consiguiente, el esquema general continúa con tres posibles esquemas de consolidación y tres posibles esquemas de mantenimiento (para grupo de riesgo favorable, intermedio y alto) y ofrece dos momentos clave (al inicio de la consolidación y al inicio del mantenimiento temprano) en los cuales el tratamiento para

un sujeto en particular puede ser intensificado o desintensificado, en respuesta a las características clínicas y de respuesta al tratamiento documentadas.

Los sujetos tienen que lograr la remisión clínica al final de la inducción para proceder a la consolidación y ser candidatos para recibir tratamiento con las desintensificaciones basadas en evidencia incorporadas en este protocolo. Por consiguiente, se evaluará de forma individualizada los bloques adicionales para los sujetos con falla de inducción que deben recibir antes de reingresar al esquema de tratamiento y para valorar la referencia a trasplante de médula ósea. (Romo et al., 2019).

Finalmente, se proveen modificaciones estándar al esquema general de tratamiento para aquellos sujetos que se encuentren en recuperación de eventos críticos, particularmente después de haber logrado la remisión clínica. La meta con estas modificaciones es obtener un balance que permita simultáneamente sostener la remisión clínica y minimizar la muerte por toxicidad en remisión.

Tabla 5. Fases de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

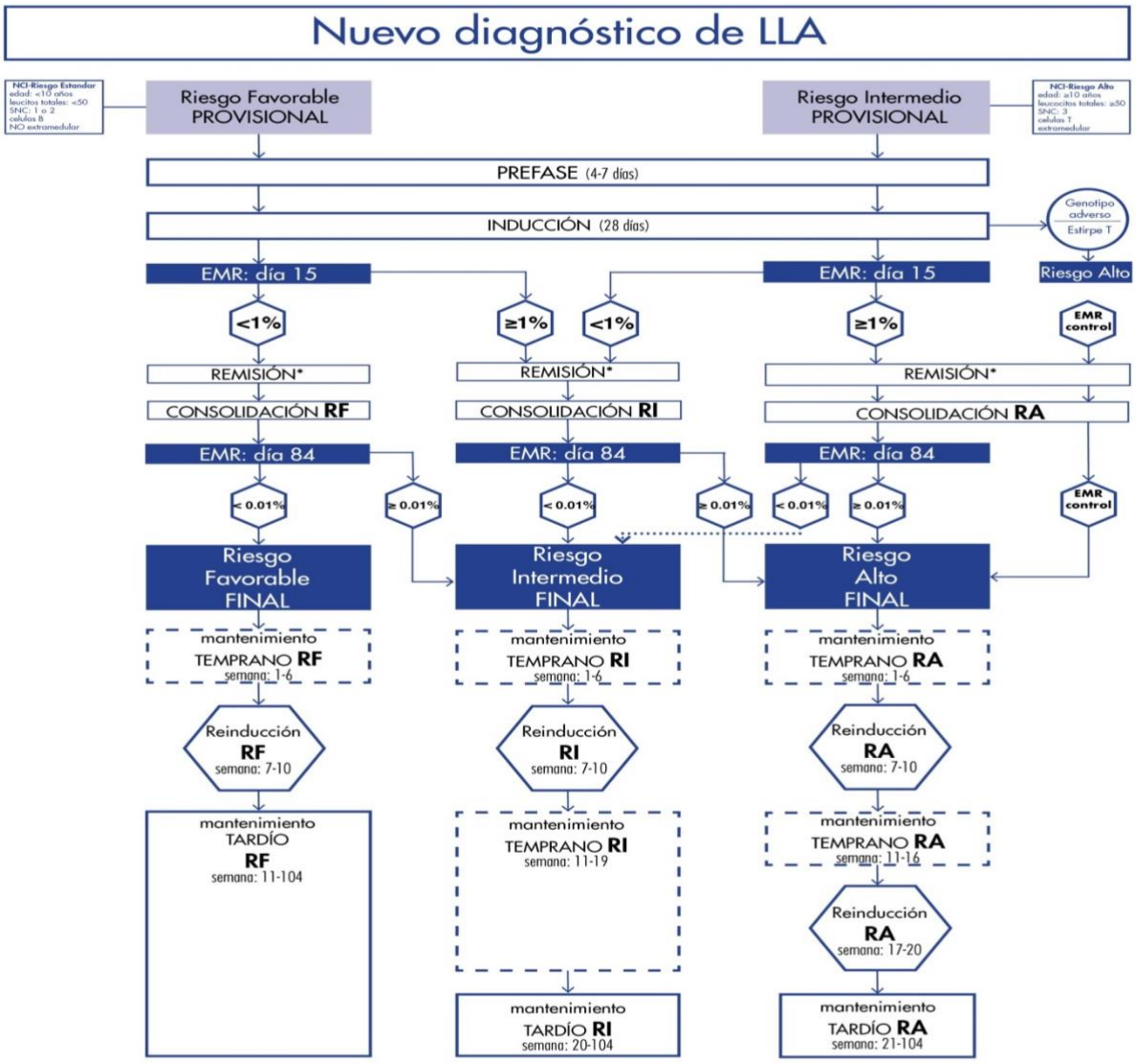
Fase de inducción	El objetivo es eliminar por completo tanto clínica como citológicamente la enfermedad y alcanzar una remisión completa. Comprende la fase más intensiva con 2-4 citotóxicos y tiene una duración de 4-6 semanas. Se administran fármacos como esteroides, vincristina, asparaginasa, antraciclinas, así como mercaptopurina, ciclofosfamida y citarabina.

Fase de consolidación	El objetivo es eliminar los restos de células leucémicas que quedan en centros santuario como el SNC, consta de altas dosis de metotrexato (MTX) y 6-mercaptopurina (6-MP) (50mg/m2/día) por 4-8 meses.
Fase de mantenimiento	Es la menos intensiva pero más prolongada, de forma clásica tiene una duración 2-3 años, pretende disminuir el riesgo de recaída. Se administra diariamente 6-MP (75mg/m2/día), MTX semanal y terapia intratecal periódica, con pulsos de vincristina, esteroide y otros fármacos. Según fases de re- intensificación. • Mantenimiento temprano • Mantenimiento tardío

Fases de tratamiento sintetizadas según protocolo MAS-ALL18.

El blinatumomab, es un anticuerpo monoclonal específico que se utiliza en pacientes con formas refractarias o recaídas. El trasplante de células hematopoyéticas también es de las nuevas terapias con mejores resultados y la terapia génica codificación de linfocitos T extraídos del paciente que pueden reconocer a las células blásticas como diana. (Romo et al., 2019).

Figura 4. Diagrama de flujo de estratificación del riesgo según EMR y fases de tratamiento.



Remisión tiene que corroborarse en todos los pacientes. (Romo et al., 2019).

1.1.11 PROYECTO PUENTE

Es un proyecto de mejora de calidad para estandarizar los procesos de diagnóstico para pacientes con sospecha de nuevo diagnóstico de LLA en centros “México en Alianza con St. Jude”, utilizando o encaminados a utilizar el esquema de tratamiento MAS-ALL18.

El Proyecto Puente requiere que la institución tenga un área de oncología/hematología pediátrica y que tenga los convenios legales firmados con St. Jude Children's Research Hospital, Casa de la Amistad para Niños con Cáncer (CDLA) y el Hospital Infantil Teletón de Oncología (HITO). (St Jude Children´s Research Hospital, 2022)

Se realizan cinco estudios al diagnóstico: Morfología, Inmunofenotipo, Cariotipo, índice de DNA y FISH.

La determinación de Enfermedad Mínima Residual (EMR) se realiza al día 15 de inducción (estirpe B) o día 29 (estirpe T) y al día 84 de tratamiento (fin de consolidación) dentro del esquema terapéutico MAS-ALL-18.

Otros esquemas de tratamiento acceden a la realización de EMR hasta en 2 ocasiones, dentro de las fechas que el propio esquema establezca en su versión original.

Pacientes con sospecha de diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de 0 a 18 años de los Centros Asociados de MAS y miembros de la Alianza Global, que cuentan con convenios legales firmados con St. Jude, CDLA e HITO.

El Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua está dentro de estos hospitales MAS, con inicio del proyecto puente en enero del 2022 hasta la fecha, con planes de estudio hasta el 2028.

Actualmente en el hospital llevamos 28 muestras procesadas gracias al proyecto.

1.2 MARCO CONCEPTUAL

Existen diversos estudios acerca de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en el mundo, en países desarrollados un poco más acerca de la sobrevida, características clínicas y moleculares de los pacientes, así como los resultados con diversos protocolos de tratamiento. En países subdesarrollados cada vez van surgiendo un poco más de investigaciones.

La Secretaría de Salud en el 2019 menciona una sobrevida nacional en México en pacientes con LLA infantil del 57% y del 45% en el HIECH.

En nuestra institución se ha investigado sobre Leucemia linfoblástica aguda y la toxicidad asociada a medicamentos, en el año 2020 por la Dra. Samantha Fierro (polimorfismos del metotrexato) donde las estadísticas estatales marcan una sobrevida del 40%. (Fierro, González, & Portillo, 2020)

En el 2023 por la Dra. Ginna Romero donde estudio los polimorfismos de la mercaptopurina, reportando una sobrevida estatal para el 2021 del 45%. (Romero, Portillo, & González, 2023)

En la ciudad de México, en el INP, se realizó un análisis de supervivencia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Instituto del 2015 a 2018. El principal factor implicado es la toxicidad al tratamiento por lo que la mejoría en las medidas de soporte es indispensable para mejorar los resultados. Se obtuvo una supervivencia de 75% a 36 meses de seguimiento y supervivencia libre de evento 62.9% (Ochoa & Galván, 2018).

Fuera de nuestro continente se tienen reportes muy interesantes, como es el caso del estudio de Irán. La tasa de supervivencia global (OSR) a 5 años y la supervivencia libre de eventos (SLE) de todas las anormalidades citogenéticas (n = 99) fueron 48% y 43%, respectivamente. Hubo una relación significativa entre las dos anormalidades citogenéticas, hipodiploidía y t (9;22), con la muerte (P < 0,05). Al comparar los sujetos con citogenética normal con las otras anormalidades citogenéticas, la SLE fue significativamente baja para la hipodiploidía y t (9;22). mientras que otras anormalidades citogenéticas no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en la SLE. (Ghaffari et al., 2022).

El COG (Children´s Oncology Group) es la organización más grande del mundo dedicada a la investigación del cáncer infantil y adolescente. Realizo un estudio muy importante publicado en el 2008, donde analizaron a pacientes tratadas en Estados Unidos y Canadá, En total, 21,626 personas de 0 a 22 años participaron en los ensayos clínicos de leucemia linfoblástica aguda del COG entre 1990 y 2005, lo que representa el 55,8% de los casos de leucemia linfoblástica aguda que se estima que se producen entre personas estadounidenses menores de 20 años durante este período. Las tasas de supervivencia a cinco años aumentaron del 83,7% en 1990-1994 al 90,4% en 2000-2005 (p < 0,001).

En nuestra investigación se pretende dar inicio al seguimiento de la población infantil chihuahuense como área de mejora en la supervivencia, estratificación del riesgo disminución de toxicidad y estadísticas de biología molecular.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más prevalente en la infancia y constituye una de las principales causas de muerte infantil en México. En el país, esta enfermedad enfrenta retos considerables debido a factores genéticos, ambientales y al acceso limitado a atención especializada.

A pesar de los avances en las tasas de supervivencia gracias a iniciativas de salud pública y la mejora de los servicios médicos, persisten importantes desigualdades en el acceso y la calidad del tratamiento.

En México, no se dispone de estadísticas precisas acerca de la sobrevida y mortalidad en estos pacientes, incluso en nuestro Hospital existen pocas investigaciones acerca de las características clínicas, biológicas y moleculares en leucemia linfoblástica aguda por lo que en esta investigación se describirán estos datos y analizaran la estratificación del riesgo para ver cómo influyen en la respuesta a tratamiento.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo impacta la clasificación de riesgo alto en la sobrevida de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en la población de Chihuahua y cuál es la sobrevida al final del mantenimiento temprano en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de acuerdo con clasificación de riesgo?

3. JUSTIFICACIÓN

En muchas regiones del país, especialmente en áreas con escasos recursos, la falta de un sistema de diagnóstico integral y una adecuada estratificación del riesgo impide el desarrollo de planes terapéuticos personalizados y eficaces. Esto se traduce

en una alta mortalidad infantil y en una pobre comprensión de la epidemiología de esta enfermedad, pues no existen suficientes estudios que proporcionen datos confiables sobre su prevalencia y características específicas en la población pediátrica mexicana.

4. HIPÓTESIS

La estratificación de riesgo correcta en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua es un factor pronóstico significativo que predice la tasa de sobrevida, ya que los que tienen un riesgo alto tienen una menor tasa de sobrevida en comparación con aquellos con riesgo bajo o intermedio durante el período de 2022 a 2024.

4.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Es una investigación de campo ya que los datos son obtenidos de pacientes del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, cuantitativa, con un diseño de estudio de cohorte prospectivo, analítico, descriptiva y correlacional.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Determinar la asociación que existe entre la estratificación de riesgo y la sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

5.2 ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas y biológicas de la Leucemia linfoblástica aguda en pacientes del HIECH.
- Analizar las causas de muerte en pacientes con LLA en el HIECH.

- Describir las principales alteraciones moleculares en la población chihuahuense con LLA.
- Analizar la respuesta a la inducción a la remisión en pacientes con LLA en el HIECH.
- Identificar la sobrevida global, libre de evento y sobrevida al mantenimiento temprano.
- Definir el intervalo de síntomas, tiempo de llegada al hospital, de diagnóstico y de inicio de tratamiento en el HIECH.
- Proponer estrategias para mejorar la sobrevida en pacientes con LLA.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Observacional

6.2 DISEÑO DE ESTUDIO

Cohorte prospectivo y analítico.

6.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se considerarán los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados por leucemia aguda linfoblástica que ingresan en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua con edad >365 días y < 18 años de enero 2022 hasta diciembre 2024.

PERIODO DE ESTUDIO:

De enero del 2022 a diciembre del 2024.

6.4 GRUPO DE ESTUDIO

6.4.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Diagnóstico: Tener sospecha de LLA

6.4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad >365 días y menor de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de primera vez.
- Pacientes con expedientes completos dentro del archivo físico y electrónico del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.
- Pacientes con diagnóstico de LLA tratados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua de enero 2022 a diciembre 2024.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.

6.4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico diferente a leucemia linfoblástica aguda.
- Pacientes finados de los cuales no se pudo tomar muestra sanguínea ni consentimiento informado.
- Paciente con seguimiento en otra unidad médica.
- Pacientes con recaída de leucemia aguda linfoblástica.

6.4.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- El no deseo de continuar participando en el estudio.

- Datos insuficientes para el análisis.

6.5 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

En el servicio de Onco-hematología pediátrica del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

6.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Nivel de confianza 95%
- Poder de la prueba 80%
- Frecuencia esperada de sobrevida en casos de bajo riesgo 80%
- Frecuencia esperada de sobrevida en casos de riesgo intermedio: 60%
- Frecuencia esperada de sobrevida en casos de riesgo alto 40%
- Relación de expuestos y no expuesto 1:1
- Riesgo relativo para detectar: 2
- Odd ratio 5.93
- Tamaño mínimo de muestra: 36

6.7 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra se incluirán todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica de 1 a 18 años, diagnosticados y tratados en el Hospital Infantil de Especialidades de enero de 2022 a diciembre 2024. Por lo tanto, se considerará el total del universo que cumplan con los criterios de selección.

6.8 TIPO DE ESTUDIO

Muestreo no probabilístico a conveniencia.

6.9 VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable dependiente:

Sobrevida Global a 1 año:

Definición: Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. Es el resultado que se mide para ver cómo los diferentes factores independientes afectan la probabilidad de que los pacientes sobrevivan durante el primer año tras el inicio al tratamiento.

Indica el porcentaje de pacientes que siguen vivos 1 año después de iniciar el tratamiento. Medida global que incluye todos los posibles factores de mortalidad, no solo relacionados a enfermedad principal.

Sobrevida libre de evento (SLE):

Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el primer evento relacionado con la enfermedad, como la progresión tumoral, recaída, teniendo en cuenta el tiempo de un año en esta investigación.

Su medición es útil para evaluar la eficacia del tratamiento en retrasar la progresión de la enfermedad (recaída).

Sobrevida a mantenimiento temprano:

Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta terminar el mantenimiento temprano según su estratificación del riesgo.

Respuesta a la inducción a la remisión:

La respuesta al tratamiento de inducción (si el paciente logra una remisión completa o no) también es una variable dependiente y un factor pronóstico significativo en la inducción como éxito del tratamiento traducido a una EMR día 29 negativa.

Variables independientes:

Las variables independientes del protocolo serán todos los **factores que se investigan** para ver cómo influyen en los resultados las cuales serían el riesgo citogenético, edad, género, estudios de laboratorio, tratamiento, inicio de tratamiento, factores demográficos, complicaciones.

6.9.1 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Tabla 6. Operacionalización de variables

Variable	Tipo de variable	Definición	Indicador	Medición
Dependiente				
Sobrevida global a 1 año	Cualitativa	Indica el porcentaje de pacientes que siguen vivos al año después de iniciar el tratamiento	1. Vivo 2. Muerto 3. No aplica (no completa el año de diagnóstico)	Dicotómica nominal

Sobrevida libre de evento	Cuantitativa	Es el tiempo transcurrido desde el inicio del diagnóstico hasta el primer evento de recaída, falla a la inducción o abandono a tratamiento durante el periodo de 1 año.	(Valor libre) Días Meses	Tiempo Probabilidad acumulada Frecuencia dicotómica nominal y continua
Sobrevida al mantenimiento temprano	Cualitativa	Indica el porcentaje de pacientes que siguen vivos al terminar la fase de tratamiento de mantenimiento temprano.	1. Vivo 2. Muerto	Dicotómica nominal
Respuesta a la inducción a la remisión	Cualitativa	Enfermedad Mínima Residual en médula ósea negativa al finalizar fase de inducción.	1. Si (EMR negativa) 2. No (EMR positiva)	Dicotómica nominal
Independientes				
Factores clínicos				

Edad	Cualitativa	Años de vida del paciente al momento del diagnóstico	Edad en años	Dicotómica nominal
Edad por grupos	Cualitativa	Años de vida del paciente al momento del diagnóstico de LLA	Grupo de edad <1 a 10 años >10 años	Dicotómica nominal
Género	Cualitativa	Diferencia anatómica que distingue hombres y mujeres	Femenino Masculino	Dicotómica nominal
Factores de laboratorio				
Leucocitosis	Cualitativa	Cuenta de leucocitos en citometría hemática >50,000 al momento del diagnóstico	<50,000 >50,000	Dicotómica nominal
Leucocitosis en leucemia tipo B	Cualitativa	Cuenta de leucocitosis >50,000	1. Si 2. No	Dicotómica nominal
Leucocitosis en leucemia tipo T	Cualitativa	Cuenta de leucocitos >100,000	1. Si 2. No	Dicotómica nominal
Infiltración testicular	Cualitativa	Presencia por sonografía de evidencia de infiltración	1. Si 2. No	Dicotómica nominal

		testicular en pacientes masculinos		
Estatus SNC	Cualitativa	Presencia de blastos en SNC al diagnóstico mediante punción lumbar	1. SNC 1 2. SNC 2 3. SNC3	Dicotómica nominal
Factores citogenéticos				
Inmunofenotipo	Cualitativa	Caracterización de las células leucémicas en base a marcadores específicos para su clasificación.	1. B 2. T	Dicotómica nominal
Cariotipo	Cualitativa	Es el perfil cromosómico de una célula, que muestra la cantidad, la forma y la estructura de los cromosomas	1. Normal 2. Anormal	Dicotómica nominal
Índice DNA	Cualitativa	Índice que evalúa la cantidad cromosómica medido por citometría de flujo.	Hiperdiploidía >1 Hipodiploidía <1	Dicotómica nominal

			Diploide	
FISH (hibridación fluorescente in situ)	Cualitativa	Es una técnica molecular que utiliza sondas fluorescentes para identificar secuencias específicas de ADN en cromosomas y detectar alteraciones cromosómicas, genéticas y estructurales.	1. t (9:22) (BCR/ABL) 2. t (12:21) (p13; q21) (ETV6/RUNX) 3. iAMP21 4. CDKN2A(9p21), TRA/D (14; q11.2) 5. t (1;19) (q23; p13) TCF3(E2A) /PBX1 6. NEGATIVO	Dicotómica nominal
Estratificación del riesgo provisional.	Cualitativo	Asignación de riesgo provisional al momento del diagnóstico según clínica y sospecha linaje.	1. Estándar 2. Intermedio 3. Alto	Dicotómica nominal
Estratificación del riesgo final	Cualitativo	Asignación de riesgo final tomando en	1.- Bajo 2.- Intermedio	Dicotómica nominal

		cuenta criterios básicos clínicos, linaje, genotípico y respuesta a tratamiento	3.- Alto	
Otros factores				
Inicio de síntomas	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta su ingreso al HIECH.	Valor libre Días Meses	Dicotómica nominal y continua
Inicio de tratamiento	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde ingreso al hospital hasta el inicio de tratamiento con quimioterapia.	Valor libre Días	Dicotómica nominal y continua
Enfermedad mínima residual	Cualitativa	Determinación de remanentes de blastos leucémicos mediados por PCR los días 15, 29 y 84.	Positiva >0.01 Negativa <0.01	Dicotómica nominal
Etnia	Cualitativa	Agrupación de personal con una identidad común basada en	1.Tarahumara 2. Menonita 3. Mestizo	Dicotómica nominal

		características culturales, lingüísticas, históricas y/o religiosa		
Supervivencia libre de evento				
Primer evento de recaída	Cualitativa	Recaída en cualquier fase de tratamiento	1. Si 2. No	Dicotómica nominal
Fecha de primer evento	Cuantitativa	Indicación de tiempo en el que se presenta el primer evento relacionado con la enfermedad (recaída o abandono a tratamiento).	Meses	Continua
Letalidad				
Causa de defunción	Cualitativa	Motivo de muerte del paciente	1.Infecciosa 2. Toxicidad 3.Progresión de la enfermedad	Dicotómica nominal
Fase de tratamiento en	Cualitativa	Fase en la que se encontraba el paciente	1.Inducción	Dicotómica nominal

que ocurre la defunción		cuando presenta la defunción por cualquier causa	2. Consolidación 3. Mantenimiento temprano	
Complicaciones	Cualitativa	Cualquier complicación que ponga en riesgo la vida durante su hospitalización.	1. Pancreatitis 2. Colitis neutropénica 3. Choque séptico 4. Abandono a tratamiento 5. Toxicidad hematológica 6. Asociada a quimioterapia	Dicotómica nominal y continua

6.10 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Se identificarán a todos los pacientes que ingresan al proyecto puente por la sospecha de Leucemia linfoblástica aguda, se revisará su expediente clínico y digitalizado y se incluirán únicamente los pacientes con diagnóstico confirmado de LLA, para generar una base de electrónica donde se obtenga la información de interés para el llenado de la hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

FICHA DE IDENTIFICACIÓN	
No. Expediente	
DIAGNÓSTICO:	
Fecha de ingreso:	Tiempo en días del ingreso al diagnóstico: Tiempo síntomas:
Fecha de diagnóstico:	Tiempo en días del ingreso a inicio de tratamiento:
Fecha de inicio de tratamiento:	
DATOS GENERALES	
Edad:	**Etnia:**
Sexo:	**Lugar de origen:**
DATOS DE LABORATORIO	**DATOS CITOGENETICA**
BH inicial	**Inmunofenotipo**
Hemoglobina	**Índice DNA**
Hematocrito	**Cariotipo**
Leucocitos (mm3)	**FISH**
Plaquetas (mm3)	**SNC:**
Blastos en sangre periférica (%) **DHL**	**EMR:** **DÍA 15 (B):** **DÍA 29 (T):** **DÍA 84 (B Y T):**

COMPLICACIONES	FECHA	
TRATAMIENTO		**RESPUESTA A LA INDUCCIÓN**
MAS ALL-18		
MUERTE	**FECHA**	**CAUSA**
INDUCCIÓN		
CONSOLIDACIÓN		
MANTENIMIENTO		
SOBREVIDA AL AÑO DE TRATAMIENTO	Vivo: Muerto:	
FECHA DE ÚLTIMA CONSULTA HIECH		

6.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio observación con diseño cohorte prospectivo y analítico, alrededor de 28 niños muestreados >1 año y <18 años, donde se seleccionarán a todos los diagnosticados por primera vez con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, donde con los criterios de eliminación nos queda una muestra de 15 pacientes para esta investigación. Este análisis abarca de enero 2022 hasta diciembre del 2024, sin embargo, el estudio clínico completo se contempla hasta el 2028 para lograr los seguimientos correspondientes a cada paciente.

Se construirá una base de datos en el cual se registrará el valor de cada una de las variables.

El análisis estadístico se realizará con el paquete estadístico SPSS versión 24.9m Excel 2022

Se aplicará la prueba de Kolmogorov- Smirnow con el fin de verificar si los datos siguen un modelo de distribución normal. Todas aquellas variables que presenten un comportamiento normal serán comparadas mediante pruebas paramétricas mientras que las variables que no cumplen este criterio se compararan con pruebas no paramétricas.

Se realizará un análisis descriptivo e inferencial y un valor alfa p <0.05 será considerado como significativo.

Estadística descriptiva:

1.Medidas de tendencia central: Media y mediana para variables de distribución normal (paramétricas) y rangos para variables anormal (no paramétricas).

2. Para variables sociodemográficas y clínicas de forma individual

Estadística inferencial:

1. Chi cuadrada y test de Fisher para determinación de la significancia estadística entre estratificación del riesgo y supervivencia global a 1 año y al mantenimiento temprano.

2. Pruebas paramétricas (t de Student para muestras independientes) y análisis de correlaciones de las variables a través de Pearson o Spearman.

3. Tasa de SG a 1 año, SLE y al mantenimiento temprano.

4. Kaplan Meier para supervivencia global, libre de evento y mantenimiento temprano.

6.12 RECURSOS

Todas las muestras de diagnóstico enviadas utilizando los mecanismos descritos del proyecto puente se incluyen en la base de datos. Los datos se recopilan por formularios estandarizados (solicitud de laboratorio, resumen clínico, acuerdo de intercambio de datos y formulario de notificación de envío).

Los datos clínicos se recopilan y comparten según sea necesario según las políticas institucionales y nacionales. Solo los médicos tratantes y el personal de laboratorio que reciben procesan e interpretan las muestras tienen acceso a la información.

6.12.1 HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Humanos: Con la ejecución de este proyecto la residente de tercer año de Pediatría Alba Rosa Balderrama Valenzuela con matrícula 289986 obtendrá el título en el área de Pediatría Médica

Director de tesis: Dra. Claudia Selene Portillo Zavala, medica oncóloga pediatra del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Asociados: Dr. Gilberto Molina Terrazas médico hematólogo pediatra asesor clínico y Dr. Martín Cisneros Castolo profesor académico asociado.

Físicos: Se cuenta con la infraestructura física para la atención de los pacientes en el área de oncohematología del hospital.

Financieros: La realización de los estudios diagnósticos será mediante la participación del laboratorio del Hospital Infantil Teletón de Oncología (HITO) en Querétaro, bajo la dirección de la Dra. Claudia Selene Portillo Zavala, con normativas del proyecto puente en alianza con St. Jude., con el apoyo económico de la casa de la amistad.

Tabla 7. Financieros

Recurso	Número	Total
Agujas y jeringas	78	$500
Tubos morados	78	$500
Tubos verdes	26	$500
Laminillas	40	$500
Hielera	78	$5000
Biometría hemática y frotis	280	$140,000
Pruebas funcionamiento hepático	280	$280,000
Electrolitos séricos	280	$140,000
Radiografía de tórax	140	$35,000
USG testicular	12	$6000
Porta laminillas	26	$500
Laptop	1	$7000

Impresión papelería proyecto puente	1	$100
Hojas de impresión de tesis y engargolado	1	$300
USB	1	$50
Plumas	2	$50
Internet	1	$200

El análisis del estimado de costos (pruebas diagnósticas de inmunofenotipo, cariotipo y FISH) varía considerablemente entre instituciones (MX$36,702 - MX$73,402 para LLA de células B y MX$25,174 - MX$52,702 para LLA de células T en instituciones mexicanas, sin embargo, gracias al proyecto puente se otorga el financiamiento a través de fundaciones y se envían al laboratorio del Hospital HITO Querétaro. Todos los gastos de panel de diagnóstico, insumos de laboratorio requeridos para la toma, embalaje y envío de muestras son provistos por el proyecto puente a excepción de agujas y jeringas, las cuales deben ser provistas por cada hospital.

Los estudios de laboratorio y gabinete relacionados a complicaciones por su enfermedad son otorgados y cubiertos por el servicio médico, al igual que los días de estancia hospitalaria, aislados y terapia intensiva del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

6.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecidos, en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley de Salud, en materia de investigación para la salud, dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (Fracción I, II, III, IV, V, VI, VII) del TÍTULO II correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. De acuerdo con el artículo 17 de este mismo título el presente trabajo de investigación se considera una investigación con riesgo mínimo.

Por otra parte, también sienta las bases en los principios básicos de la *Declaración de Helsinki de la Asociación Médico Mundial*, respetando los principios de beneficencia, no maleficencia, respeto y autonomía.

Para garantizar la confidencialidad de la información, se mantendrá discreción en el manejo de la información y el anonimato de los pacientes. Para la captura de la información en base de datos se utilizará un folio asignado para cada paciente con el fin de evitar capturar el nombre del paciente, se enviará este protocolo al comité local de investigación y ética del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua para su evaluación y posterior aprobación.

6.14 METODOLOGÍA OPERACIONAL

Se establecerá según el protocolo institucional (Protocolo MAS-ALL18), de acuerdo con metodología hospitalaria y universitaria, a continuación, se describirá cronograma de actividades.

6.15 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 7.1 Cronograma de actividades

Actividades	05/ 24	06/ 24	07/ 24	08/ 24	09/ 24	10/ 24	11/ 24	12/ 24	01/ 25	02/ 25	03/ 25
Inicio	X	X	X								
1ra revisión				X							
Corrección							X				
Comité local de investigación								X			
Inicio real del estudio	X										
Recolección de datos y captura	X	X	X	X	X	X	X	X			
Análisis de datos							X	X	X		
Resultados preliminares									X		
Conclusiones y recomendaciones									X	X	
Informe final										X	
Presentación de evento académico										X	X
Trámite de titulación continua											X

6.16 FACTIBILIDAD

El proyecto es factible desde el punto de vista ético, clínico y metodológico.

Por otro lado, no se modificará ni se alterarán las políticas de salud o de atención institucional, así mismo se solicitará la aprobación de las autoridades del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

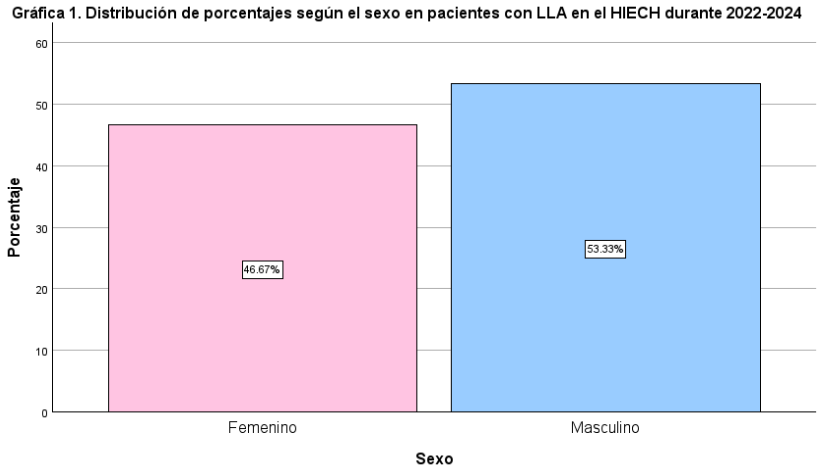
7. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 28 pacientes con sospecha de leucemia linfoblástica aguda durante los años del 2022 al 2024 en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Para nuestro estudio se descartaron un total de 13 pacientes según criterios de exclusión previamente mencionados; 6 pacientes con leucemia mieloide aguda, 3 pacientes con diagnóstico diferente a leucemia, 4 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (traslado a otra unidad médica y recién diagnosticados).

Nuestra población abarca 15 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de primera vez, con un predominio en masculinos 53.3% (n=8) y femenino 46.7 % (n=7).

La media de edad del diagnóstico fue 6.2 años, con un 80% (n=12) el grupo de 1-10 años y solamente el 20% en mayores de 10 años (n=3).



El inmunofenotipo B en el 73.3% (n=11) y el inmunofenotipo T en el 26.7% (n=4).

Tabla 8. Características clínicas y moleculares en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024.

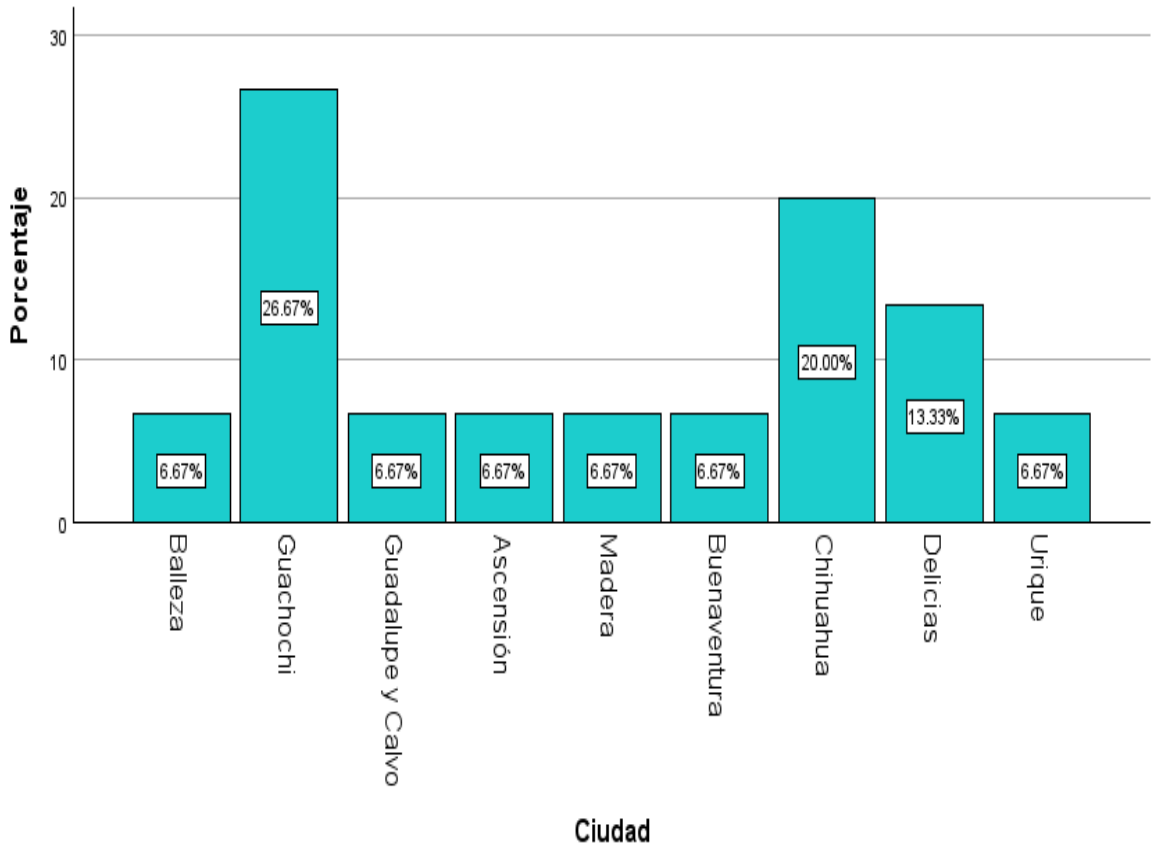
Características	Valor	Porcentaje
Sexo	n=15	
Femenino	7	46.7
Masculino	8	53.3
Edad (años)	(0 -18 años)	
Femenino (n=7)	6.7	
Masculino (n=8)	5.7	
Media ambos sexos	6.2	
1-10 años	12	80
>10 años	3	20
Etnia	n=15	
Tarahumara	5	33.3

Menonita	1	6.7
Mestizo	9	60
Inmunofenotipo	n=15	
Células B	11	73.3
Células T	4	26.7
Biometría hemática		
Leucocitos	n=15	
Leucocitosis (>50,000)	6	40
<50,000	7	60
Leucocitosis >100,000 (T) (n=4)	3	75
Leucocitosis >50,000 (B)(n=11)	2	18
Plaquetas		
Trombocitopenia (<150,000)	n=15	
<150000-100,000	1	6.7
<100,000	3	20
<50,000	4	26.7
<20,000	7	46.6
SNC	n=15	
SNC1	13	86.6
SNC2	0	0
SNC3	1	6.7
No aplica	1	6.7
Masa mediastinal	n=15	

Si	1	6.7
No	14	93.3
LLA, índice DNA		
Anormal (hiperdiploidía alta >1.16 o hipodiploidía <0.9)	9	60
Normal (diploide 0.9-1.05)	5	33.33
No reportado	1	6.7
LLA- cariotipo		
Normal	2	13.3
Anormal	7	46.7
No desarrollado	6	40
Alteración citogenética		
LLA- FISH	n=15	
Positivo	10	66.6
Negativo	5	33.3
LLA- FISH positivo	n=10	
t (12;21); ETV6-RUNX1	5	50
iAMP21	1	10
t (1;19) E2A, PBX1	1	10
t (9;22); BCR/ABL	2	20
CDKN2A del (9) (p21), TRA/D (14) (q11.2)	1	10

En la tabla 8 podemos observar los resultados de las características clínicas y moleculares de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024, así como la importancia de la leucocitosis en el 75% de leucemia tipo T y solo un 18% en leucemia tipo B.

Gráfica 2. Distribución de porcentajes según la ciudad de origen en pacientes con LLA en el HIECH durante 2022-2024



En la gráfica anterior se describen los porcentajes de incidencia de la ciudad de origen en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024 donde la región sureste del estado de Chihuahua muestra el mayor porcentaje, seguido de la capital.

Según la estratificación del riesgo encontramos los siguientes resultados:

Tabla 9. Estratificación del riesgo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Estratificación del riesgo		
Riesgo provisional	**Número de pacientes**	**Porcentaje**
Riesgo favorable (NCI: estándar)	1	6.7
Riesgo intermedio (NCI: alto)	7	46.7
Riesgo alto	7	46.7
Riesgo final		
Favorable	1	6.7
Intermedio	6	40
Alto	8	53.3

Se clasificaron según su riesgo provisional en riesgo favorable 6.7% (n=1), intermedio 46.7% (n=7) y alto 46.7% (n=7). El riesgo final aumenta en el riesgo alto, ya que un paciente de riesgo intermedio tiene falla a la inducción a la remisión en el día 28. Riesgo final bajo 6.7 % (n=1), intermedio 40% (n=6), alto 53.3% (n=8).

Dentro de los estudios de laboratorio, los leucocitos al ingreso presentan una media de 66,164 con un mínimo de leucopenia 1190 y máximo leucocitosis de 418,000 (leucemia de células T), en clasificación de leucocitos, < 50,000 ocupa el 66.7% y leucocitos con >50,000 el 33.3% de los pacientes. Plaquetas al ingreso con una media

de trombocitopenia 32,673 con un mínimo de 1000 y máximo de 102,000 plaquetas. Hemoglobina y hematocrito al ingreso una media de 5.5 y 16.7 respectivamente, con un mínimo de 1.9 y 6.4, máximo 9.5 y 30.

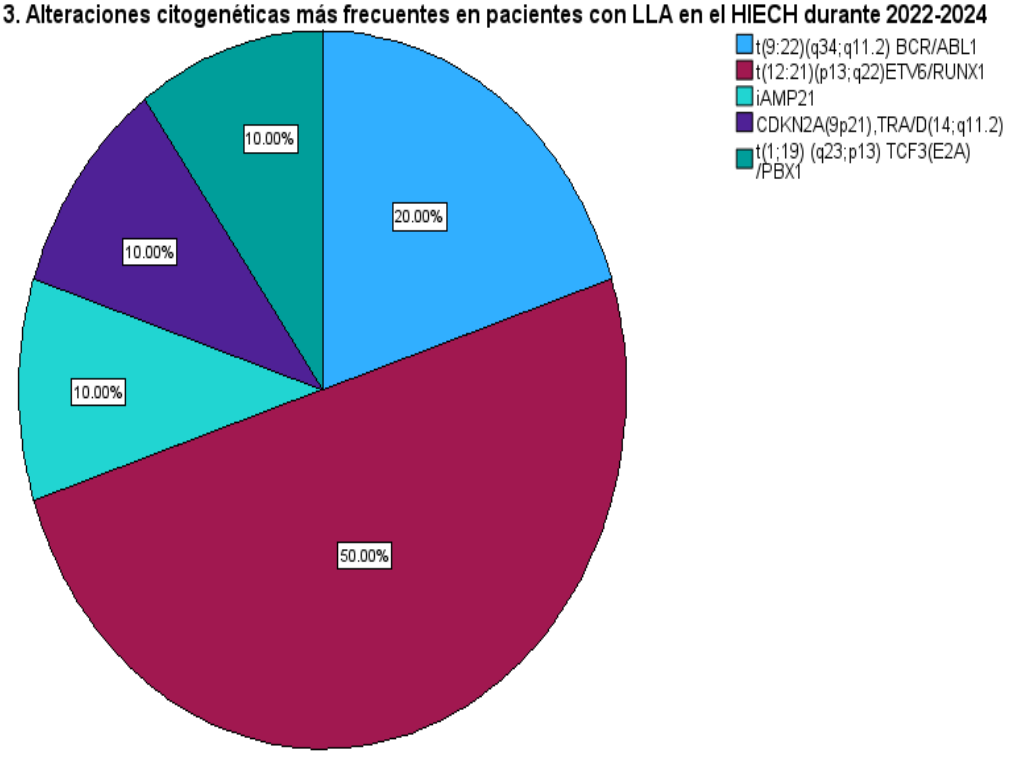
Se obtuvo un cariotipo anormal en un 46.7% (n=7), con una letalidad de 40%.

Solamente una paciente con leucemia linfoblástica aguda de células T se diagnosticó con masa mediastinal. Ningún paciente se reportó con infiltración testicular.

Dentro de la clasificación de SNC, se reporta 1 caso en SNC3 por hemorragia vítrea al diagnóstico, el resto de los pacientes se clasifican en SNC1 (n=13), solamente un paciente no se pudo realizar el estudio por defunción.

Las alteraciones citogenéticas se presentaron en 10 pacientes lo cual es el 66.6%, a continuación de esos 10 pacientes se describen las mutaciones más frecuentes:

Gráfica 3. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en pacientes con LLA en el HIECH durante 2022-2024



En 10 pacientes se obtuvieron resultados de FISH compatibles con alguna alteración citogenética, la más encontrada en nuestra población fue t (12:21) (p13; q22) ETV6/RUNX1 en el 50% y 20% en t (9:22) (q34; q11.2) BCR/ABL1, en el 10% iAMP21.

Resultados de sobrevida:

Tabla 10. Sobrevida a 1 año en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024.

N total	N de eventos	Sobrevida	
		N	Porcentaje
15	5	10	66.7

*Supervivencia por Kaplan-Meier

En la tabla 10 se describen el número total de pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante los años 2022-2024 (n=15), y el número de eventos (defunciones) en los pacientes (n=5), por lo que la sobrevida en 10 pacientes a los 365 días es del 66.7%.

Tabla 11. Tabla de supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024.

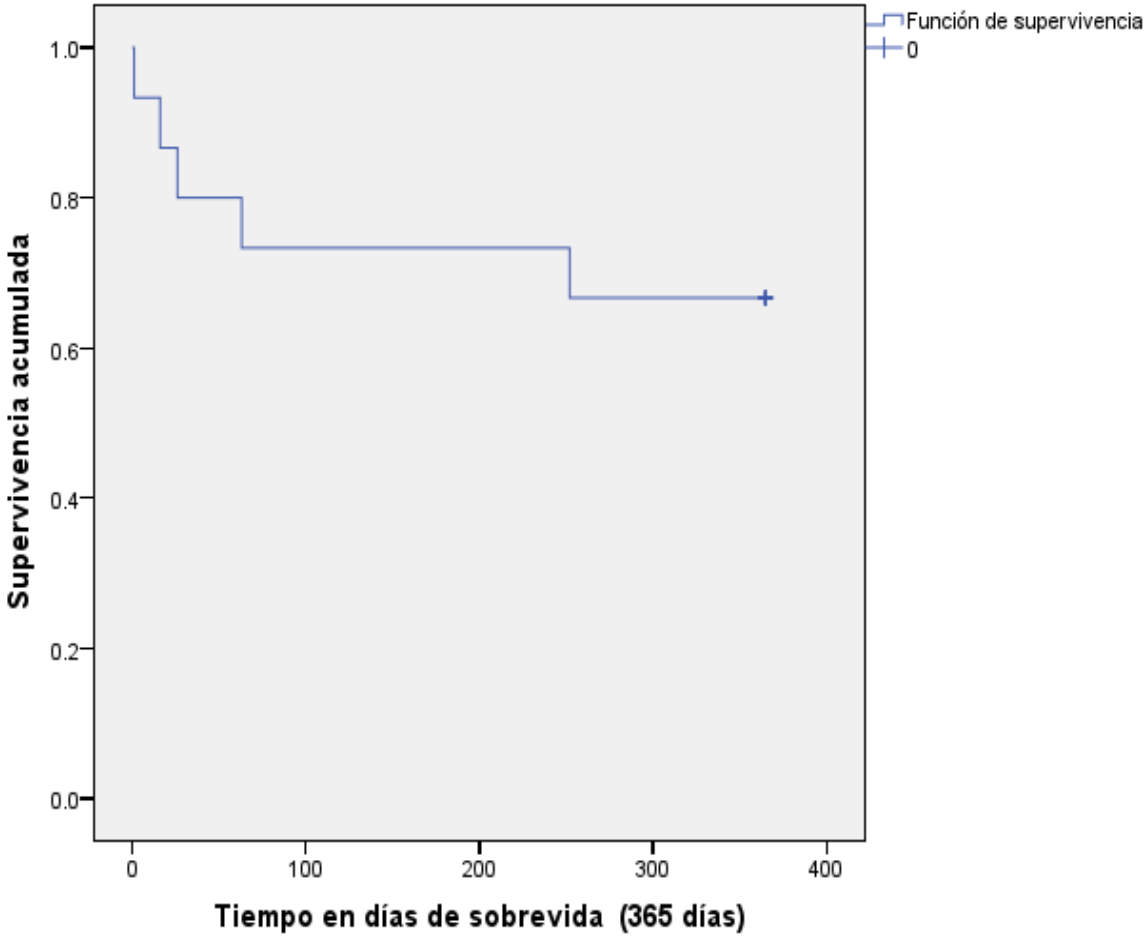
No.	Días	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Error estándar		
1	1.000	No	.933	.064	1	14
2	16.000	No	.867	.088	2	13

3	26.000	No	.800	.103	3	12
4	63.000	No	.733	.114	4	11
5	252.000	No	.667	.122	5	10
6	365.000	Si (vivo)	.	.	5	9
7	365.000	Si (vivo)	.	.	5	8
8	365.000	Si (vivo)	.	.	5	7
9	365.000	Si (vivo)	.	.	5	6
10	365.000	Si (vivo)	.	.	5	5
11	365.000	Si (vivo)	.	.	5	4
12	365.000	Si (vivo)	.	.	5	3
13	365.000	Si (vivo)	.	.	5	2
14	365.000	Si (vivo)	.	.	5	1
15	365.000	Si (vivo)	.	.	5	0

*Supervivencia por Kaplan-Meier

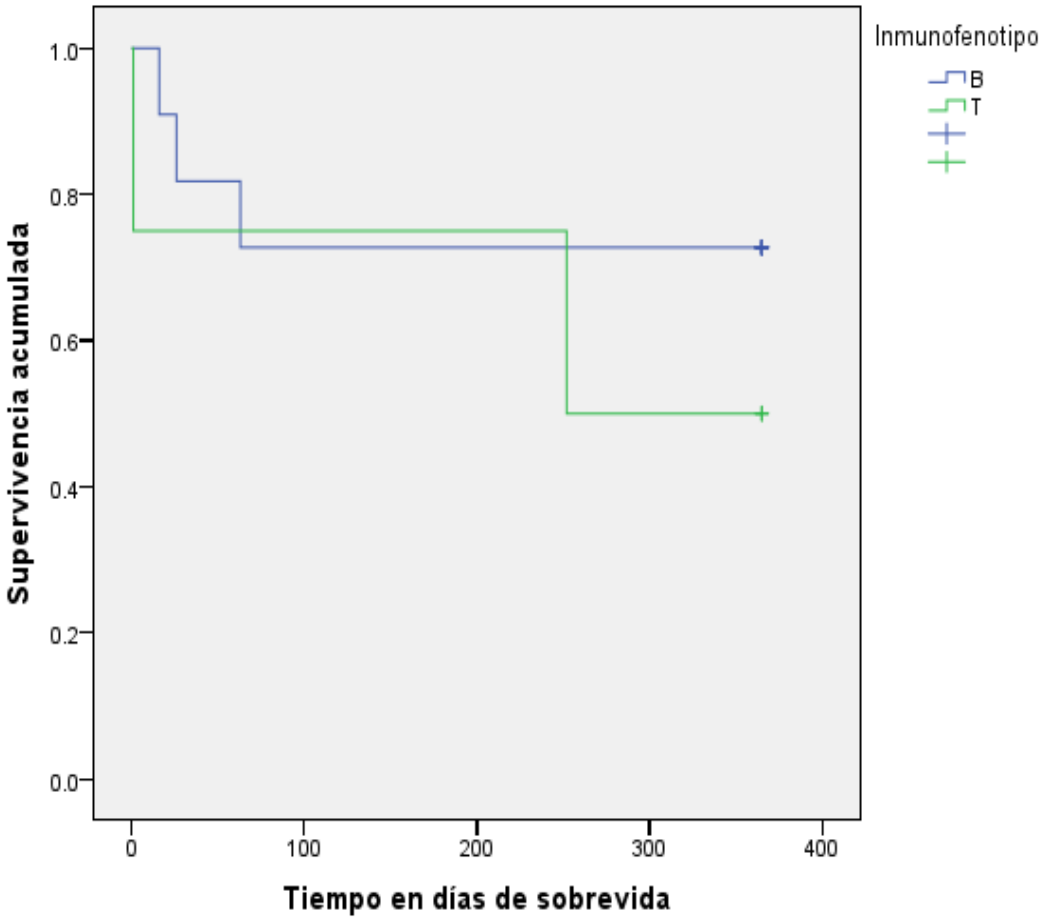
En la tabla anterior observamos la sobrevida por Kaplan Meier en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024, donde se observa desde el primer día una defunción, por lo cual la sobrevida en las primeras 24 horas baja a 93.3%, a las dos semanas a 86.7%, y al día 257 del diagnóstico la sobrevida disminuye a un total de 66.7% manteniéndose así hasta los 365 días del diagnóstico.

Gráfica 4. Supervivencia por Kaplan- Meier en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el HIECH durante 2022- 2024



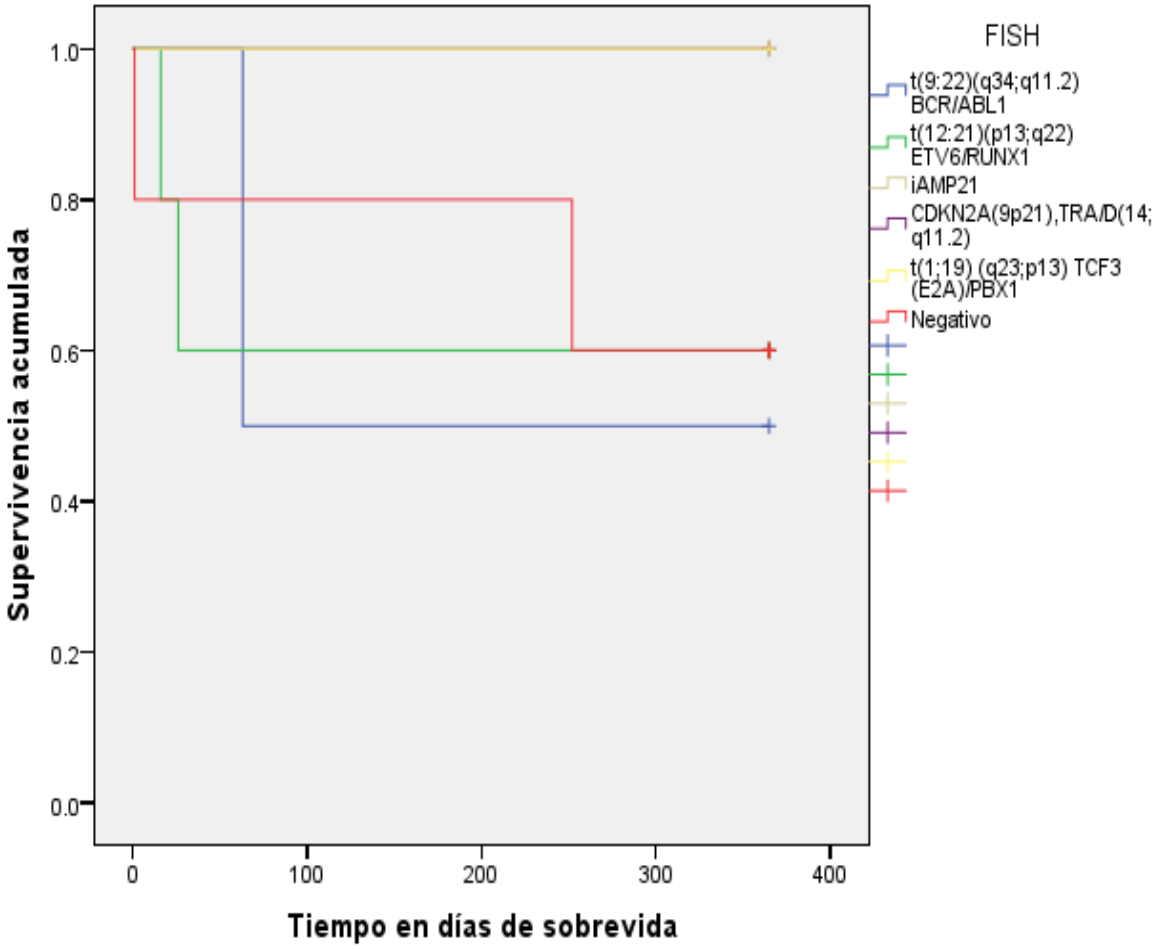
En pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades durante los años 2022 al 2024 se obtiene una sobrevida al año del diagnóstico del 66.7%. Podemos observar por graficas por Kaplan-Meier como se presentan los eventos hasta mantenerse en el 66.7% al día 252-365.

Gráfica 5. Supervivencia por Kaplan- Meier en pacientes con LLA según inmunofenotipo en el HIECH durante 2022- 2024



La leucemia linfoblástica aguda tipo B en el HIECH tiene una sobrevida global a un año de 72.7%, por estratificación del riesgo, la leucemia linfoblástica aguda tipo B de bajo riesgo presenta una sobrevida de 100%, la sobrevida de tipo intermedio es del 66.6% y del riesgo alto tipo B es del 50%, el Consorcio del Instituto de cáncer Dana-Farber en el 2018, menciona una sobrevida en riesgo bajo del 94% y 84% en alto riesgo. La sobrevida en leucemia linfoblástica aguda tipo T en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años del 2022 al 2024 es del 50%.

Gráfica 6. Supervivencia por Kaplan- Meier en pacientes con LLA según alteración citogenética en el HIECH durante 2022- 2024



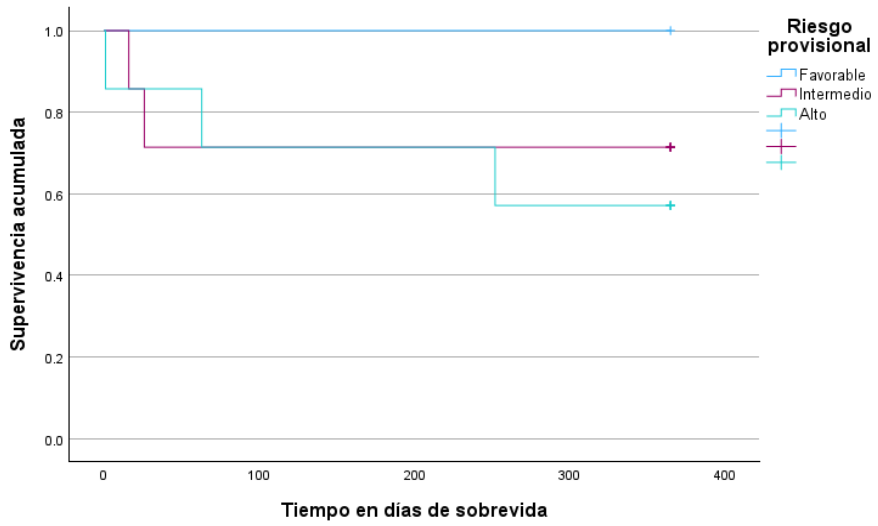
Podemos observar en la gráfica 6 la sobrevida según el riesgo citogenético en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024, llama la atención la sobrevida del FISH negativo y ETV6/RUNX1, donde se empalman a la sobrevida global 66.6%.

Tabla 12. Resumen de procesamiento de casos según riesgo provisional y sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024

Riesgo provisional	N total	N de eventos	Censurado		Log-Rank
			N	Porcentaje	*P*
Favorable	1	0	1	100	0.6
Intermedio	7	2	5	71.4	0.6
Alto	7	3	4	57.1	0.6
Global	15	5	10	66.7	0.6

*Supervivencia por Kaplan-Meier

Gráfica 7. Supervivencia por Kaplan- Meier en pacientes con LLA según estratificación de riesgo provisional en el HIECH durante 2022- 2024



La supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según su riesgo provisional varia obteniendo el 100% de sobrevida en riesgo favorable, en 71% riesgo intermedio, disminuyendo a 57% la sobrevida en el riesgo alto.

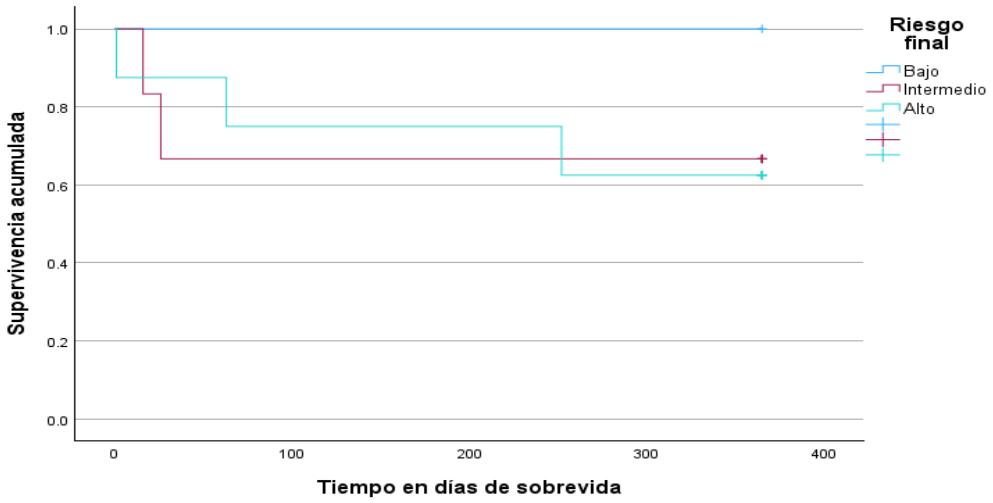
Tabla 13. Resumen de procesamiento de casos según riesgo final en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024

Riesgo final	N total	N de eventos	Censurado		Log-Rank
			N	Porcentaje	*P*
Bajo	1	0	1	100	0.3
Intermedio	6	2	4	66.7	0.3
Alto	8	3	5	62.5	0.3
Global	15	5	10	66.7	0.3

*Supervivencia por Kaplan-Meier

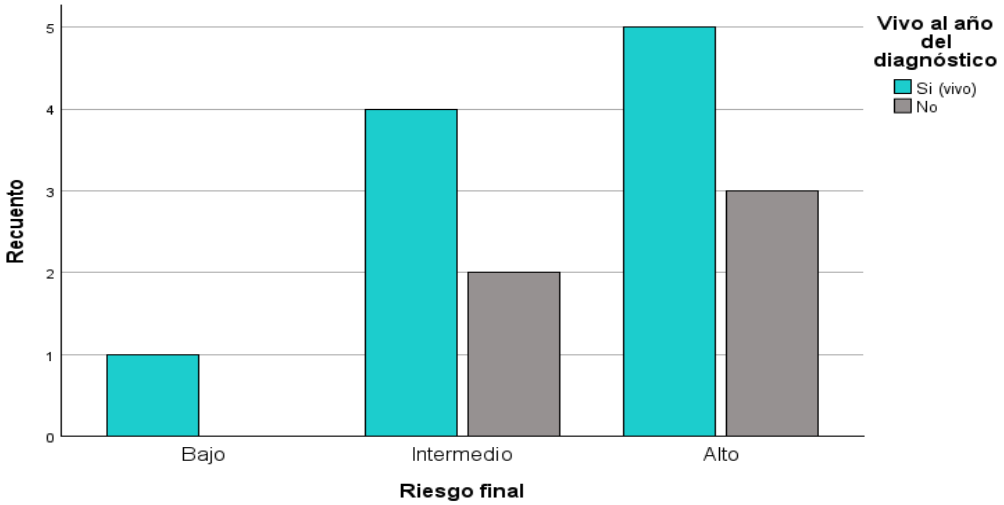
En el riesgo final mejora la sobrevida en el alto riesgo comparado con el riesgo provisional (57% vs 66.7%).

Gráfica 8. Supervivencia por Kaplan- Meier en pacientes con LLA según estratificación del riesgo final en el HIECH durante 2022- 2024



La sobrevida observada en las gráficas anteriores en la estratificación según el riesgo final fueron las siguientes: riesgo favorable en 100%, riesgo intermedio 66.7% y riesgo alto 62.5%.

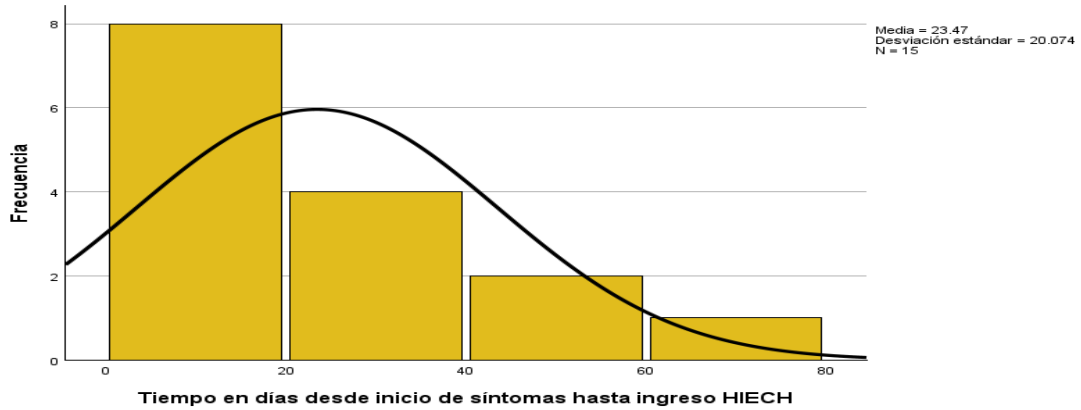
Gráfica 9. Distribución de frecuencia de sobrevida según estratificación de riesgo final en pacientes con LLA en el HIECH durante 2022-2024



Podemos mencionar que la estratificación del riesgo final, siendo el riesgo bajo presentando un 100% de sobrevida al año del diagnóstico y un poco mayor la letalidad en el riesgo alto.

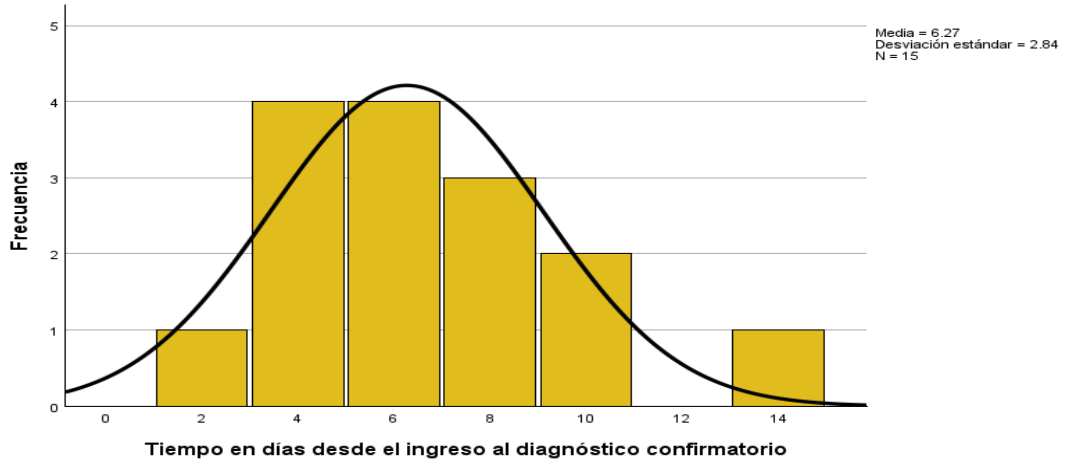
Resultados de variables independientes de tiempo-síntomas-diagnóstico-tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024 fueron los siguientes:

Gráfica 10. Distribución bajo la curva de Gauss del tiempo de referencia al HIECH en pacientes con LLA 2022-2024



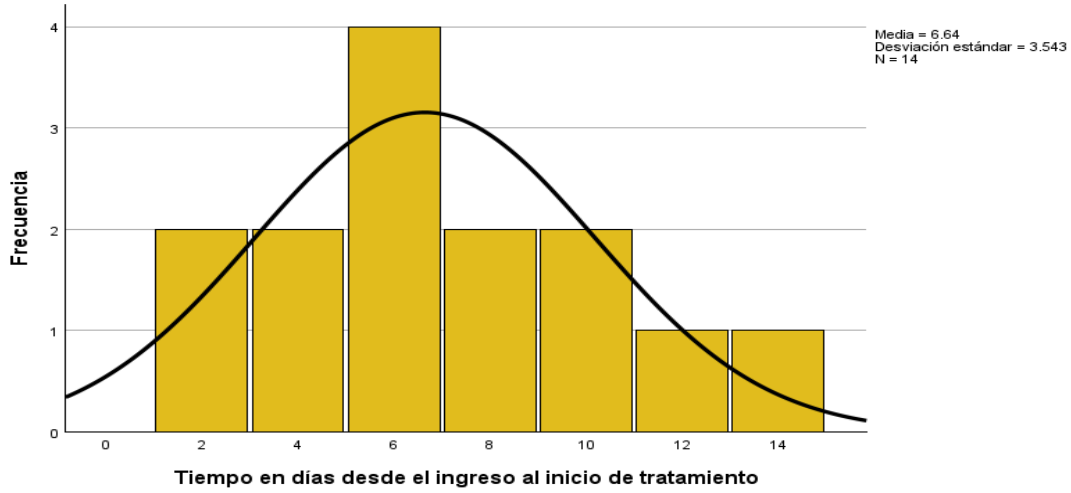
El tiempo promedio de arribo a nuestro hospital desde el inicio de síntomas de pacientes fue de 23 días.

Gráfica 11. Distribución bajo la curva de Gauss del tiempo de ingreso hospitalario al diagnóstico confirmatorio de LLA en el HIECH durante 2022-2024



En la gráfica anterior podemos observar el promedio de días desde el ingreso hospitalario de pacientes con sospecha de leucemia linfoblástica aguda hasta el diagnóstico confirmatorio el cual se obtuvo una media de 6.2 días.

Gráfica 12. Distribución bajo la curva de Gauss del tiempo de duración en iniciar el tratamiento en pacientes con LLA en el HIECH durante 2022-2024



El tiempo en días desde el ingreso de un paciente con sospecha de leucemia linfoblástica aguda hasta iniciar tratamiento relacionado a quimioterapia es un promedio de 6.6 días.

Tabla 14. Resultados de EMR en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024

EMR		
EMR DÍA 15	n=11	Porcentaje
Positiva	2	18
Negativa	8	72.7
No aplica	1	9
EMR DÍA 29	n=4	%
Positiva	0	
Negativa	3	75
No aplica	1	25
EMR DÍA 84	n=15	%
Positiva	0	
Negativa	11	73.3
No aplica	4	26.7

La enfermedad mínima residual es un factor pronóstico de respuesta a tratamiento.

Se considera parte de la evaluación de cada paciente, se obtuvieron 2 EMR positivas al día 15, donde un paciente falleció y el otro paciente presentó falla a la inducción sin embargo a pesar de ser alto riesgo el paciente sigue vive. Por lo que hay que vigilar datos de toxicidad y cualquier complicación asociada a estratificación.

Tabla 15. Tabla cruzada de asociación entre la EMR negativa al día 84 y sobrevida al año del diagnóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-202

EMR		Vivo al año del diagnóstico Si		Vivo al año del diagnóstico No		Total		Prueba chi cuadrado
		N	%	0	%	N	%	*P*
EMR día 84 (B y T)	No aplica	0	100	4	80	4	26.7	<.001
	Negativa	10	100	1	20	11	73.3	<.001
Total		10	10	100	5	15	100	<.001

*Prueba de chi-cuadrado

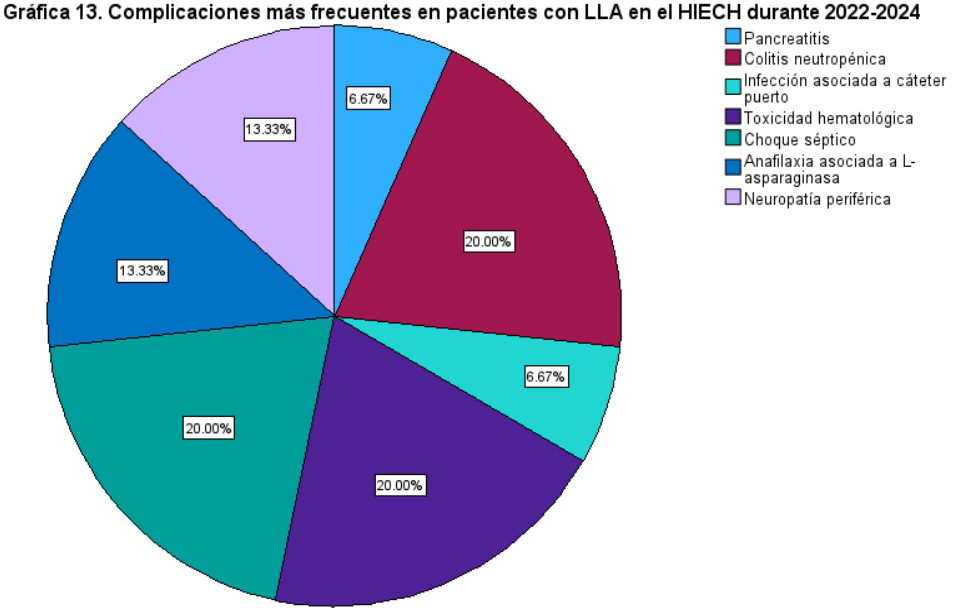
La enfermedad mínima residual es negativa en el 100% de las muestras tomadas al día 84, solamente se presenta una defunción posterior al día 84, el resto de los pacientes siguen vivos al año del diagnóstico.

Se presento falla a la inducción en un solo paciente 6.7%.

Ningún paciente al año de sobrevida se reporta con progresión de la enfermedad.

Complicaciones presentadas en cada paciente con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades durante los años 2022-2024

Gráfica 13. Complicaciones más frecuentes en pacientes con LLA en el HIECH durante 2022-2024



En esta grafica de pastel podemos observar las complicaciones más frecuentes en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024, representando el evento más importante en cada uno de los pacientes.

Las complicaciones más frecuentes fueron colitis neutropénica, toxicidad hematológica y choque séptico (20% respectivamente), además de 2 casos de anafilaxia a L-asparaginasa, infección asociada a catéter puerto, pancreatitis y neuropatía periférica.

De las infecciones la más prevalente fue neumonía grave. Se presentó un evento de abandono a tratamiento a los 353 días. Lo cual es una paciente indígena donde las cuestiones sociales y culturales del estado nos afectan en el tratamiento y seguimiento, por lo cual disminuyen las tasas de sobrevida.

Tabla 16. Tabla cruzada asociación de complicación con el riesgo final en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024

Complicación		Bajo		Intermedio		Alto		Total		Prueba chi cuadrado
		N	%	N	%	N	%	N	%	*p*
Choque séptico	Si	0	0	6	100	8	100	14	93.3	<0.001
	No	1	100	0	0	0	0	1	6.7	<0.001
Total		1	100	6	100	8	100	15	100	<0.001

*Prueba de chi-cuadrado

Se analizo en pacientes con riesgo intermedio y alto, el choque séptico como principal complicación, lo cual estadísticamente es significativo por chi cuadrada con una p <0.001, donde el riesgo favorable no presenta esta complicación.

Por lo que el choque séptico sigue siendo de las principales comorbilidades asociadas al riesgo, entre mayor riesgo mayor mielosupresión y riesgo de infecciones. Existen programas como la hora dorada y EVAT, pero el choque séptico en nuestro medio sigue siendo de las principales causas de mortalidad. El tratamiento en riesgo favorable ha beneficiado a los pacientes de sufrir menos eventos de esta complicación, sin embargo, nuestra muestra de riesgo favorable es solo de 1 paciente y pudiera darnos sesgo.

Tabla 17. Tabla cruzada de asociación de complicación por toxicidad hematológica con la sobrevida al año del diagnóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024

Complicación		Si (vivo)		No		Total		Prueba chi cuadrado
		N	%	N	%	N	%	*p*
Toxicidad hematológica	Si	8	80	1	20	9	60	0.025
	No	2	20	4	80	6	40	0.025
Total		10	100	5	100	15	100	0.025

*Prueba de chi-cuadrado

La toxicidad hematológica en la leucemia linfoblástica aguda se refiere a los efectos adversos que causan los tratamientos por quimioterapia. Estas citopenias incluyen neutropenia, trombocitopenia y anemia. En nuestro estudio se asoció significativamente como una complicación en la sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024 por lo que el riesgo alto e intermedio tendrían más complicaciones por su tratamiento.

Se necesita dar seguimiento con biometría hemática y manejar cuidadosamente a los pacientes según su estratificación del riesgo.

En la tabla 18 observamos los efectos adversos por quimioterapia y la relación con la sobrevida al año del diagnóstico con una prueba chi cuadrada significativa (*p* 0.010).

Se reportaron efectos adversos importantes en nuestros pacientes, integrando casos de anafilaxia por L-asparaginasa y neuropatía periférica, los cuales se asocian significativamente a la sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda por lo que hay que seguir todos los efectos esperados y secundarios de los tratamientos que en nuestro hospital para evitar las complicaciones letales.

Tabla 18. Tabla cruzada de asociación entre efectos adversos de quimioterapia con la sobrevida al año del diagnóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024

Efectos adversos		Si (vivo)		No		Total		Prueba Chi cuadrado
		N	%	N	%	N	%	*P*
Efectos adversos por quimioterapia	Si	7	70	0	0	7	46.7	0.010
	No	3	30	5	100	8	53.3	0.010
Total		10	100	5	100	15	100	0.010

***** Prueba de chi-cuadrado

El 46.7% de los pacientes presentaron alguna complicación significativa asociada a efecto adverso de la quimioterapia.

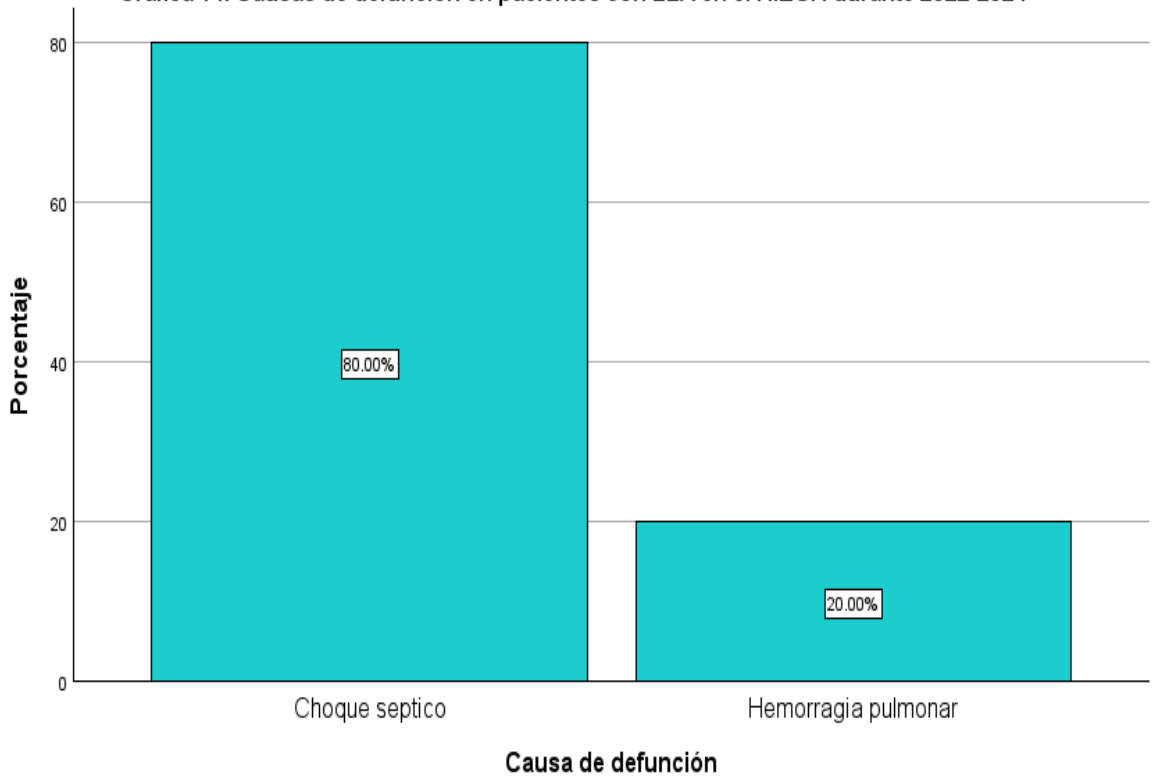
Letalidad

Se presentó una letalidad de 33% (n=5).

Las causas de defunción fueron en el 80% (n=4) choque séptico y en 20% (n=1) hemorragia pulmonar.

El 60% de las defunciones ocurrieron en la fase de inducción a la remisión (n=3), 20% en consolidación (n=1) y 20% en mantenimiento temprano (n=1). Por lo que más de la mitad de las defunciones nunca alcanzaron la remisión y fallecieron a consecuencia de la enfermedad y el otro 40% falleció por complicación infectología asociado a riesgo alto por mayor toxicidad.

Gráfica 14. Causas de defunción en pacientes con LLA en el HIECH durante 2022-2024



8. DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años del 2022 al 2024 según estadísticas del expediente clínico.

Según Runjic menciona que el tipo de LLA-B representa un 80% de los casos y la leucemia de células T del 15-20% (Runjic, et al., 2023), nuestros resultados coinciden con lo descrito ya que tenemos 73% de leucemia tipo B y 26.7% leucemia tipo T. De la misma forma que la prevalencia es mayor en masculinos, con una edad media de 6.2 años.

En nuestra población tenemos pacientes de la etnia tarahumara 33.3% (n=5), menonita 6.7% (n=1) y mestizos 60% (n=9). Con un predominio de ciudad de origen de la región sureste del estado de Chihuahua, dónde la ciudad con mayor incidencia fue Guachochi 26.7% (n=4), seguida de la capital (Chihuahua) en un 20% (n=3).

Existen varias condiciones genéticas que aumentan el riesgo de leucemia linfoblástica aguda según (Brown, Bijal, Anjali, & Aoun, 2021), en nuestra población de estudio, no encontramos síndromes asociados.

Se sabe poco acerca de las características citogenéticas de LLA en la edad pediátrica en México, podemos observar en la población mestiza y tarahumara mutaciones de ETV6-RUNX1, translocación del cromosoma Filadelfia, iAMP21. Reportes previos menciona baja incidencia en mexicanos de mutación ETV6-RUNX1, sin embargo, en la población chihuahuense es la principal mutación asociada a leucemia linfoblástica aguda en el 50%, lo cual es un factor de pronóstico favorable.

La alteración citogenética de alto riesgo como t (9:22) en el HIECH obtiene una sobrevida del 50%, la alteración relacionada a ETV6/RUNX1 (favorable) mantiene una sobrevida 66% al igual que el resto de los pacientes con un FISH negativo.

A pesar de reportar mutación de alto riesgo de iAMP21 se obtiene una sobrevida del 100% a los 365 días del diagnóstico.

Se analizo el tiempo de arribo a nuestro hospital, desde el inicio de síntomas del paciente hasta su llegada al Hospital Infantil de Especialidades, con una media de 23 días, el tiempo con mayor retraso fue de 80 días. Destacando la importancia del diagnóstico oportuno.

Podemos observar los días desde el ingreso hospitalario de pacientes con sospecha de leucemia linfoblástica aguda hasta el diagnóstico confirmatorio (por inmunofenotipo, cariotipo, FISH) los cuales son enviados a otra unidad médica en la ciudad de Querétaro. Con una media de 6 días desde el ingreso hasta el confirmatorio. Ya sea ligero retraso por fines de semana, días inhábiles, inestabilidad del paciente, días de envío y resultados.

El tiempo en días desde el ingreso de un paciente con sospecha de leucemia linfoblástica aguda hasta iniciar tratamiento relacionado a quimioterapia es un promedio de 6.6 días, al igual que el diagnóstico confirmatorio, engloba inestabilidad del paciente y resultados confirmatorios.

Por lo que el tiempo es mayor que en países desarrollados y es un área de mejora en nuestra área.

Se presento falla a la inducción en un solo paciente. Ningún paciente al año de sobrevida se reporta con progresión de la enfermedad. El 91.6% de los pacientes presentan respuesta favorable a la inducción a la remisión (n=11), 1 paciente presenta falla a la inducción con sobrevida a los 365 días de 100%.

En estudios pasados en el Hospital Infantil de Especialidades por la Dra. Samantha Fierro y la Dra. Ginna Romero se reportó en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del hospital una sobrevida del 45% en el 2019. Actualmente la sobrevida en países desarrollados alcanza hasta un 90-94% en leucemias de bajo riesgo y en alto riesgo hasta una sobrevida de 84%, en nuestra investigación durante los años 2022 al 2024 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el HIECH se obtiene una sobrevida global al año del diagnóstico de 66.7%, lo cual dependiendo de su estratificación del riesgo puede mejorar su sobrevida al disminuir complicaciones asociadas a la enfermedad.

El choque séptico sigue siendo la principal causa de mortalidad a pesar de las estrategias como el EVAT y hora dorada, esto no quiere decir que no esté funcionando, al contrario, gracias a estos programas que nos ayudan en nuestras complicaciones, ha mejorado la sobrevida, aunque estemos lejos de las estadísticas de países desarrollados, si hemos mejorado con los años previos.

Limitantes de la investigación:

- ✓ Tamaño de la muestra

Al ser un estudio prospectivo, los pacientes se van diagnosticando en diferentes etapas, es distinto el tiempo de vigilancia de su sobrevida y efectos adversos, así como

los retrasos de semanas de aplicación de tratamiento por alguna complicación en específico. A pesar de esos limitantes si se pudo describir un poco acerca de la población con leucemia linfoblástica aguda en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el HIECH durante 2022-2024, así como ver los resultados de la correcta estratificación de los pacientes y su relación con la sobrevida.

9. CONCLUSIONES

La sobrevida global a un año en nuestra población es del 66.7%.

La sobrevida según la estratificación del riesgo fue:

- 100% riesgo favorable
- 66.7% riesgo intermedio
- 62.5% riesgo alto

La sobrevida va disminuyendo según el riesgo. Por lo que la estratificación de riesgo es un factor pronóstico que predice la tasa de sobrevida, ya que los que tienen un riesgo alto tienen una menor tasa de sobrevida por la intensidad del tratamiento, en comparación con aquellos con riesgo bajo o intermedio.

La adecuada estratificación de riesgo impacta en la asignación del tratamiento y sus posibles complicaciones con mayor tasa de letalidad en los pacientes clasificados como alto riesgo.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa en cuanto la sobrevida según la estratificación del riesgo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante 2022-2024, por el

número pequeño de muestra, sin embargo, podemos observar una mejoría de la sobrevida global al año del diagnóstico de 66.7%, sobrevida del 100% en el riesgo favorable, 66.7% riesgo intermedio y 62.5% riesgo alto. Por lo que de continuar con la misma tendencia se espera que al seguimiento de este protocolo de investigación si sea significativo estadísticamente.

Previamente todos los pacientes eran clasificados como alto riesgo, donde aumentaba la mortalidad, hoy gracias al panel diagnóstico completo y oportuno, se puede estratificar los riesgos con un impacto positivo a la sobrevida

El diagnostico oportuno es fundamental en nuestra investigación, ya que el paciente que más tardo en diagnosticarse y referirse a nuestra unidad fue de un promedio de 80 días, por lo que las condiciones en las que llega no son iguales a las de un paciente de días-semanas de evolución.

Nuestra población a pesar de que solo una paciente presentó abandono a tratamiento, se ve influenciado por las características sociales, culturas y económicas del estado.

Para mejorar la sobrevida hay que continuar realizando la correcta estratificación de los pacientes, el envío a un centro de especialidades con el servicio de oncología y hematología pediátrica, así mismo ofrecer el panel diagnóstico oportuno, posterior mejorar el abordaje de las complicaciones asociadas a la enfermedad, a quimioterapia y prevenir las infecciosas (hora dorada y EVAT) (detectar choque séptico temprano e inicio de antibiótico oportuna).

10. RECOMENDACIONES

Fomentar los datos de alarma del cáncer infantil en la población en general, padres de familia, escuelas, hospitales.

Diagnóstico oportuno de leucemia linfoblástica aguda en un centro de tercer nivel.

Prevención y manejo oportuno de las complicaciones en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Fomentar el lavado de manos en todas las áreas del hospital.

Vigilar el correcto aislamiento de los pacientes en las áreas de hospitalización, así como en la terapia intensiva.

Fomentar personal de forma fija (personal de salud enfermería, médicos) exclusivos para pacientes oncológicos además de sus médicos tratantes.

Elaborar correctamente las notas de ingreso, evolución y el expediente clínico, actualizar diagnósticos confirmatorios y descartados, un buen análisis con la interpretación de los estudios.

Reportar estudios completos de unidades de referencia en la nota de urgencias o de ingreso de primera vez del paciente.

De continuar con el proyecto puente actualizar el sistema del expediente clínico agregando la pestaña de estratificación del riesgo.

Desescalar riesgo de estratificación y tratamientos para evitar toxicidad.

Estudiar la toxicidad asociada a quimioterapia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Contar con el panel diagnóstico en el laboratorio del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Contar con niveles de MTX y niveles de tiguanina en sangre en el laboratorio.

Realizar variantes de un solo nucleótido en los genes TPMT, NUDT15, y genes de susceptibilidad para mercaptopurina, vincristina, metotrexato, relacionados con el metabolismo de estos fármacos desde el diagnóstico al menos.

Estudiar las complicaciones a largo plazo de los sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Abrir una clínica de sobrevivientes de la leucemia linfoblástica aguda en el hospital infantil de especialidades de Chihuahua.

Contar con medicamentos y de ser posible de patente (quimioterapia, antibióticos, antipiréticos).

Concientizar sobre la donación de sangre en la población general, escuelas, hospitales.

A pesar que se observó mejoría de la sobrevida global a un año del diagnóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua durante los años 2022-2024, este es un protocolo que pretende ser estudiado a 10 años, para poder ver la sobrevida final, las complicaciones, las características biológicas y moleculares de la población chihuahuense, el ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportuno tendrá un alto impacto en la sobrevida de cada niño con leucemia infantil en el Estado de Chihuahua.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Blaney, S., Adamson, P., & Lee J, H. (2021). *Pizzo and Poplack´s Pediatric Oncology, 8e.* Houston.

2) Brown, P. A., Bijal, S., Anjali, A., & Aoun, P. (2021). Leucemia linfoblástica aguda, versión 2.2021. *Official Journal Of the National Comprehensiva Cancer Network*, 31.

3) CENSIA, C. N. (15 de Agosto de 2019). *Cancer Infantil en México. Te presentamos datos epidemiológicos del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia con base en el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).* Obtenido de Gobierno de México: https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956#:~:text=En%20adolescentes%20(10%20a%2019,c%C3%A1ncer%20sobreviva%20es%20del%2090%25.

4) CENSIA, C. N. (1 de Septiembre de 2023). *Cáncer infantil en niñas, niños y adolescentes*. Obtenido de Gobierno de México: https://www.gob.mx/salud/censia/es/articulos/cancer-infantil-en-ninas-ninos-y-adolescentes?idiom=es#:~:text=En%20M%C3%A9xico%20existen%20aproximadamente%207,resultar%C3%A1n%20afectados%20por%20el%20c%C3%A1ncer.

5) CENSIA, C. N., Gaytán, J. F., Román, E., & Rios, J. G. (2024). *LINEAMIENTOS DE CÁNCER EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA 2024*. Obtenido de Gobierno de México:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/923500/Lineamientos_PCIA_2024.pdf

6) Cobaleda, C., Vicente, C., & Nichols, K. (2024). Leucemia de células B infantil: Interceptando los caminos hacia la progresión. *BioEssays*, 15.

7) DiGiuseppe, J., & Cardinali, J. (2019). *Inmunofenotipado de la leucemia linfoblástica aguda*. Obtenido de Methods in molecular biology: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522425/

8) Fierro, S., Gonzalez, E., & Portillo, S. (s.f.). Asociación entre la presencia de polimorfismos en los genes MTHFR y SLCO1B1 y el desarrollo de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda posterior a la administración de altas dosis de Metotrexate. (Tesis de licenciatura, UACH). *2020.* Universidad Autonoma de Chihuahua, Chihuahua.

9) Florent, M., & Mohamed, M. (2022). Leucemia linfoblástica aguda. *Lancet*, 1146-1162.

10) Ghaffari, K., Kouhfar, A., Ghasem, A., Arjmand, A., & Falahati, V. (2022). Anormalidad citogenética retrospectiva en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Informe de 11 años. *Advanced Biomedical Research*, 7.

11) GLOBOCAN, G. C., Internacional Agency for Research on Cancer, & Organización Mundial de la Salud. (2022). *Cancer Today*. Obtenido de GCO, Global Cancer Observatory: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/36-leukaemia-fact-sheet.pdf

12) Greaves, M. (2018). Mecanismo causal de la leucemia linfoblástica aguda infantil. *Nat Rev Cancer*, 5.

13) Halfon- Domenech, C. (2021). Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *ScienceDirect*, 1-9. Obtenido de Elsevier.

14) Harrison, C. J. (2015). Leucemia linfoblástica aguda (LLA) iAMP21, una enfermedad pediátrica de alto riesgo. *Blood*, 1-4.

15) Horton, T., Steuber, P., & Aster, J. (2022). Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children.

16) Hossain, M., Xie, L., & McCahan, S. (2014). Caracterización de los patrones de supervivencia de la leucemia linfoblástica aguda pediatríca según la edad en el momento del diagnóstico. *Journal of Cancer Epidemiology*, 1-9.

17) Hunger, S., Lu, X., Devidas, M., Camitta, B., & Gaynon, P. (2008). Mayor supervivencia de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda entre 1990 y 2005: un informe del COG . *Jounar of Clinical Oncology an American Society of Clinical Oncology Journal (ASCO)*, 7.

18) Inaba, H., Pei, D., Lobo, J., Evans, W., & Relling, M. (2017). Complicaciones relacionadas con la infección durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Anales de Oncología*, 368-392.

19) INEGI. (5 de Septiembre de 2024). *ESTADISTICAS DE DEFUNCIONES REGISTRADAS (EDR)*. Obtenido de inegi.org:

https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2024_1erT.pdf

20) Kaczmarska, A., & Sliwa, P. (2021). Análisis genómicos de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica Ph+ y Ph-like: avances recientes en el tratamiento. *International journal of molecular sciences*, 1-17.

21) Kato, M., & Manabe, A. (Enero de 2018). Tratamiento y biología de la leucemia linfoblástica aguda pediátria. *Pediatría internacional: Revista oficial de la Sociedad Japonesa de Pediatría*, págs. 4-12.

22) Komorowski, L., Fidyt, K., & Patkowska, E. (2020). Leucemia con cromosoma Filadelfia positivo en el linaje linfoide: similitudes y diferencias con el linaje mieloide y vulnerabilidades específicas. *International Journal Of Molecular Sciences*, 1-30.

23) Kris, M., Sajad, K., Hisham, A.-A., & Fitzgerald, J. (2019). Pautas de tratamiento para pacientes pediátricos que reciben terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16.

24) M. Onyije, F., Olsson, A., Baaken, D., Erdmann, F., & Stanulla, M. (2022). Factores de riesgo ambientales para la leucemia linfoblástica aguda infanti: una revisión general. *Cancers*, 25.

25) Malouf, C., & Ottersbach, K. (2018). Procesos moleculares implicados en la leucemia linfoblástica aguda de células B. *Springer Nature* , 75.

26) Moreira, D., Gonzalez, O., Carrillo, A., Irigoyen, A., Villegas, C., & Portillo, S. (2023). Evaluación de factores que conducen a malos resultados en leucemia linfoblástica aguda en pediatría en México: un informe multiinstitucional de 2116 pacientes. *Frontiers*, 12.

27) NCCN, N. C. (2024 de Marzo de 2024). *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acude Lymphoblastic Leukemia*. Obtenido de NCCN: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

28) Ochoa, A., & Galvan, C. (s.f.). Análisis de supervivencia de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda tratados en el Instituo Nacional de Pediatría de 2015 a 2018 (Tesis de posgrado, UNAM). *2018.* Universidad Nacional Autónoma de México, México .

29) Ohki, K., T. H., Fukushima, T., & Mori, M. (2020). Impacto de las caracteristicas inmunofenotipicas en el subgrupo genético en la leucemia linfoblástica aguda infantil: estudio L04-16 del Grupo de Estudio del Cáncer Infantil de Tokio. *Wiley*, 551-561.

30) Pui, C., Pei, D., & Raimoindi, S. (2017). Impacto clínico de la enfermedad mínima residual en niños con diferentes subtipos de leucemia linfoblástica aguda tratados con terapia adaptada a la respuesta. *Leukemia*, 7.

31) Qingsong, G., Ryan, S., Iacobucci, I. G., & Cranston, R. (2023). Panorama genómico de la leucemia linfoblástica aguda con amplicación intracromosómica del cromosoma 21. *Blood*, 1-13.

32) Romero, G., Portillo, S., & Gonzalez, E. (s.f.). Análisis de las caracteristísticas clínicas y el desarrollo de toxicidad durante el tratamiento con 6-mercaptopurina en pacientes con LLA en el HIECH así como su asociación con polimorfismos en el gen TMPT (Tesis de posgrado, UACH). *2023.* Universidad Autonóma de Chihuahua, Chihuahua.

33) Romo, H., Gonzalez, P., Friedrich, P., & Portillo, S. (s.f.). Factibilidad de terapia multicentrica no randomizada basada en procolo para leucemia linfoblástica aguda de edad pediatrica en México. *2019.* MAS-ALL18, México.

34) Runjic, E., Jelicic, A., & Bastián, L. (2023). Características clínicas y citogenéticas de niños con leucemia Estudio retrospectivo de 20 años. *J Pediatr Hematol Oncol*, 161-166.

35) Salud, S. d., salud, S. d., & Epidemiología., D. G. (2019). *Registro de cáncer en niños y adolescentes* . Obtenido de Gobierno de México: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/632369/RNCA_2019.pdf.

36) Secretaría de Salud, P. s. (2018). *Cáncer en la infancia y la adolescencia 2013-2018*. Obtenido de Gobierno de México: https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/documentos/programa-de-accion-especifico-pae-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia-2013-2018

37) St Jude Children´s Research Hospital. (2022). *Proyecto Puente. México en Alianza con St Jude*. Obtenido de St. Jude Children´s Research Hospital: https://global.stjude.org/content/dam/global/en-us/documents/no-index/2021-11-16-faq-modernizacion.pdf

38) Sundaresh, A., & Williams, O. (2017). Mecanismo de la leucemia ETV6-RUNX1. *Advances in experimental medicina and biology*, 978-981.

39) Weijuan, Y., Weihua, E., & Xiumei, Y. (2021). Investigación de la red de coexpresión de Inc-RNA-mRNA en la leucemia linfoblástica aguda de células B pediátricas con ETV6-RUNX1 positivo. *PLOS one*, 1-12.

40) Wiemels, J., & Gallant, R. (2023). Infecciones y leucemia linfoblástica aguda: ¿vale más la suma que las partes? Evidencia de las características del nacimiento. *Biomarcadores epidemiológicas del cáncer* , 3.

41) Zapata, M., & Arreguin, F. (2022). *Manual de Oncología Pediátrica.* México.

12. ANEXOS

(FORMATOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO)

ANEXO 1: CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Chihuahua, Chihuahua a 06 de enero 2024

La Dra. Claudia Selene Portillo Zavala, Investigador responsable del proyecto titulado: “Análisis de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024.”. Correo electrónico: selene_portillo@hotmail.com con domicilio en Av. Prolongación Pacheco S/N Ávalos, Colonia Robinson

Me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, convenios, instructivos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas, o cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a las sanciones civiles, penales, o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Chihuahua, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Nombre y Firma

Dra. Claudia Selene Portillo Zavala

Investigador responsable

ANEXO 2: CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Chihuahua, Chihuahua a 06 de enero de 2024

La Dra. Alba Rosa Balderrama Valenzuela, Investigador en formación del proyecto titulado: “Análisis de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024.”

Correo electrónico: albarosabv23@gmail.com, con domicilio Av. Prolongación Pacheco S/N Ávalos, Colonia Robinson. Me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorando, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter de investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrolladores en el ejercicio de mis funciones como investigador en formación.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a las sanciones civiles, penales, o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Chihuahua, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente:

Dra. Alba Rosa Balderrama Valenzuela

Residente de Tercer año de Pediatría

Investigador en formación

ANEXO 3: SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Comité de Investigación HIECH

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua y que aprueba la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “Análisis de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024.” es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos como son: edad, genero, leucocitosis, resultado de biopsia médula ósea, diagnóstico, inmunofenotipo, estudio citogenético, cariotipo, biología molecular, EMR, notas de evolución, seguimiento, notas de trabajo social. Sin embargo, cada paciente que entra al protocolo puente cuenta con sus propios consentimientos por lo que se anexarían a esta investigación.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS. En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “Análisis de sobrevida en leucemia linfoblástica aguda según el riesgo citogenético en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024”.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procesan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Dra. Claudia Selene Portillo Zavala

Investigador responsable

Dra. Alba Rosa Balderrama Valenzuela

Residente del Tercer año de Pediatría

CARTA PARA PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN SIN IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD

Comité de Investigación HIECH

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación, que el protocolo de investigación con título: “Análisis de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024”, del cual soy responsable, NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD, ya que no se utilizara material biológico, infecto-contagioso, cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los pacientes del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, o afecte al medio ambiente.

Asimismo, declaro que este protocolo de investigación, no se llevaran a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizaran animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Atentamente

Dra. Claudia Selene Portillo Zavala

Investigador responsable

Dra. Alba Rosa Balderrama Valenzuela

Residente del Tercer año de Pediatría

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Comité de Investigación
Oficio: 010-2025
Chihuahua, Chih., a 21 de Febrero del 2025

Asunto: Registro y aprobación de Tesis

Alba Rosa Balderrama Valenzuela

Por medio de la presente le informamos que se ha evaluado y revisado por el Comité local de Investigación del Hospital Infantil Especialidades, el protocolo denominado:

Análisis de sobrevida en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 al 2024.

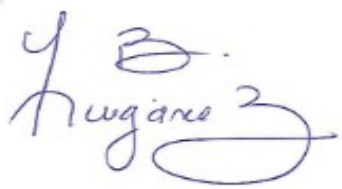
Este cumple con los requerimientos necesarios establecidos por nuestro Comité y ha sido ACEPTADO y registrado con el número **CIRP045.**

Por lo que le invitamos llevarlo a cabo y le solicitamos que una vez concluido nos haga llegar el informe final con Resultados, Discusión y Recomendaciones a este Comité.

Aprovechamos la ocasión para extender una felicitación a usted y su grupo de Investigación.

Sin más por el momento quedamos de usted.

Atentamente



Dra. Luisa Berenise Gamez González
Coordinadora del Comité de Investigación

C.C.P. Dr. Héctor José Villanueva Clift. Jefe de Enseñanza e Investigación HIECH

Gobierno de México | Salud
Secretaría de Salud

La Secretaría de Salud, a través de la
Dirección General de Calidad y Educación en Salud

otorga la presente

CONSTANCIA

a

ALBA ROSA BALDERRAMA VALENZUELA

Por haber concluido satisfactoriamente la **Residencia Médica en la Especialidad** en

PEDIATRIA

en el HOSPITAL INFANTIL DE CHIHUAHUA

del 1° DE MARZO DE 2022 al 28 DE FEBRERO DE 2025

Chihuahua, Chihuahua, a 1° de marzo de 2025

DR. VICTOR MANUEL CARRILLO RODRIGUEZ
Profesor (a) Titular del Curso

DRA. SANDRA IVETH CARAVEO OLIVOS
Director (a) de la Unidad

LIC. GILBERTO BAEZA MENDOZA
Secretario (a) de Salud del Estado

2025 Año de La Mujer Indígena

DRA. LAURA CORTÉS SANABRIA
Directora General de Calidad y
Educación en Salud