

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

***Sobrevida Global de pacientes diagnosticados con Leucemia
Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo
2014-2019***

Autor: Miriam Santana Álvarez

**Tesis presentada para obtener el título de:
Licenciado en Medicina General**

**Nombre del asesor:
Silvia Chávez Gallegos**

Este documento está disponible para su consulta en el Repositorio Académico Digital Institucional de la Universidad Vasco de Quiroga, cuyo objetivo es integrar, organizar, almacenar, preservar y difundir en formato digital la producción intelectual resultante de la actividad académica, científica e investigadora de los diferentes campus de la universidad, para beneficio de la comunidad universitaria.

Esta iniciativa está a cargo del Centro de Información y Documentación "Dr. Silvio Zavala" que lleva adelante las tareas de gestión y coordinación para la concreción de los objetivos planteados.

Esta Tesis se publica bajo licencia Creative Commons de tipo "Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada", se permite su consulta siempre y cuando se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras derivadas.





TESIS

**Sobrevida Global de pacientes diagnosticados
con Leucemia Linfoblástica Aguda en el
Hospital Infantil de Morelia en el periodo
2014-2019**

**Qué para obtener el título de Licenciado en
Medicina General.**

**Presenta:
Miriam Santana Álvarez**

**Directora de Tesis:
Dra. Silvia Chávez Gallegos**



Instituciones Participantes

Hospital Infantil “Eva Sámano de López Mateos”

Universidad Vasco de Quiroga

Nombre del director de tesis: Dra. Silvia Chávez Gallegos

Firma

Especialidad: Pediatra Subespecialista: Oncología Pediátrica

Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mareos”

silchaga@yahoo.com.mx

Nombre del Estudiante: Miriam Santana Álvarez

Firma

Medico Pasante de Servicio Social. Hospital infantil “Eva Sámano de López Mateos”

Miri_sanalv@hotmail.com

Asesor Metodologico: Dr. Jose Luis Martínez Toledo

Firma

Especialidad:

tole542002@yahoo.com

Agradecimientos

Quiero agradecer al Hospital Infantil de Morelia por abrirme sus puertas y ser mi escuela y mi casa durante un año, fue la mejor elección que pude tomar para realizar mi Servicio Social ,espero volver pronto. Al Dr. Francisco Vargas Saucedo por la confianza y el apoyo.

Agradezco al Servicio de Oncología del Hospital Infantil de Morelia por hacerme sentir una más del equipo, a los médicos adscritos de dicho servicio por siempre estar dispuestos (as) a enseñarme, a todo el personal gracias, a los pacientes oncológicos gracias por darme cada día un motivo más para prepararme y ser mejor.

Un agradecimiento enorme a mi directora de tesis la Dra Silvia Chávez Gallegos; Gracias Dra por ser mi guía en este proceso por apoyarme y confiar en mi para hacer este trabajo , por ser una maestra nata y por enseñarme a ser mejor médico, persona y mujer, algún día aspiro a ser como usted, mi completa admiración.

Agradezco al Dr. José Luis Martínez Toledo por asesorarme en la parte metodológica de este trabajo.

A la Dra. Julieta de la Vega Calderón por siempre estar al pendiente de nuestros avances y nuestras dudas y por hacernos más fácil todo este proceso.

Gracias a mi amiga la L.S.P Gabriela Martínez Hernández por ser mi segunda guía metodológica , por enseñarme ,por la paciencia ,por tu apoyo y aliento , gracias, no se que hubiera hecho sin ti.

A mi amiga la L.D.G Ana Victoria Flores Herrera por apoyarme en toda la parte del diseño y por enseñarme en el proceso sin tu ayuda esta tesis no seria la misma , gracias por los ánimos ,por el apoyo y por tu amistad incondicional. A David mi novio, gracias por el aliento , por las pláticas motivacionales y por el apoyo en todas las locuras de las que soy participe, gracias por la paciencia y el amor.A mis amigos que han estado en este proceso gracias por todo el apoyo.

Y por último pero sin restarle importancia. El mayor agradecimiento a mi familia, gracias por el apoyo , la paciencia y el amor hacia mí, a mis papas Mireya y Joel gracias, yo no sería la persona que soy si no fuera por ustedes, gracias por darme esta vida, por darme las herramientas para prepararme ,por apoyarme en cada decisión que he tomado, gracias por darme inspiración y fuerzas para perseguir mis sueños, a mi hermano Diego por siempre estar , por ser literal mi otra mitad, gracias hermano por animarme , por darme razones para luchar por inspirarme todos los días, gracias porque jamás has dejado que me rinda. Gracias.

Dedicatoria

Esta tesis la quiero dedicar a todos los médicos y personal de salud que se enfrentó a la pandemia de Covid-19, a los que lucharon y perdieron la batalla , y a los que siguen luchando; gracias infinitas.

También quiero dedicar este trabajo a los pequeños que día con día se enfrentan al cáncer con valentía, ellos son admirables, sin su fuerza yo no hubiera tenido la inspiración para lograr realizar este trabajo.

A mis papas y hermano que con este trabajo les quiero redituvar un poco de lo mucho que ellos me han dado.

A la Dra.Silvia Chávez y al Dr. Francisco Vargas por el ejemplo e inspiración .

Al Dr. David Angeles Garnica por cuestionarme y con esto avanzar a ser un mejor ser humano y médico

Al Dr. Francisco Álvarez Diaz por ser el primero Médico en quien yo me inspire para estudiar medicina.

Índice

<i>Agradecimientos</i>	<i>II</i>
<i>Dedicatoria</i>	<i>III</i>
<i>Índice</i>	<i>IV</i>
<i>Tablas y figuras</i>	<i>VII</i>
<i>Abreviaturas</i>	<i>XII</i>
<i>Resumen</i>	<i>XIII</i>
<i>Abstract</i>	<i>XIV</i>
<i>Antecedentes</i>	<i>XV</i>
<i>Marco Teórico</i>	<i>9</i>
Fisiopatología	<i>10</i>
Clasificación.....	<i>11</i>
Clínica	<i>13</i>
Diagnóstico.....	<i>14</i>
Factores Pronóstico.....	<i>15</i>
Tratamiento	<i>17</i>
<i>Planteamiento del problema</i>	<i>19</i>
<i>Justificación</i>	<i>20</i>
<i>Pregunta de investigación</i>	<i>22</i>
<i>Hipótesis</i>	<i>22</i>
<i>Objetivos</i>	<i>23</i>
Objetivo General.....	<i>23</i>
Objetivos Específicos	<i>23</i>
<i>Material y métodos</i>	<i>24</i>
Universo de estudio	<i>24</i>
Criterios de inclusión	<i>24</i>
Criterios de la exclusión.....	<i>24</i>
Criterio de eliminación	<i>24</i>
Selección de fuentes y técnicas de recolección de datos	<i>25</i>
Análisis Estadístico	<i>25</i>

Definición de variables y unidades de medida	26
<i>Aspectos éticos</i>	34
<i>Resultados</i>	35
Sobrevida por meses de seguimiento.....	35
Prevalencia.....	36
Edad al diagnóstico	37
Grupo de edad	39
Edad actual al 2019.....	40
<i>Frecuencia de Diagnóstico de LLA por año</i>	47
Factores pronóstico	48
Inmunofenotipo.	48
Cariotipo.	49
Índice de DNA.	51
Clasificación de Riesgo al diagnóstico.	52
Tratamiento	53
Inducción	53
Enfermedad mínima residual	54
Intensificación	55
Consolidación.....	56
Mantenimiento.....	57
Evolución	58
Remisión	59
Vigilancia	60
Tiempo de vigilancia	61
Recaída	62
Patología agregada.....	63
Referencia	64
Alta voluntaria	65
Abandono.....	65
Fallecimiento.....	66
Año de fallecimiento.....	67
Sobrevida Global	69
<i>Discusión</i>	70
<i>Conclusiones</i>	74

<i>Anexo</i>	76
<i>Recomendaciones</i>	77
<i>Glosario</i>	78
<i>Bibliografía</i>	81

Tablas y figuras

Tablas

Tabla 1. Traslocaciones Cromosómicas mas Frecuentes en LLA.....	13
Tabla 2. Manifestaciones clínicas y de laboratorio de LLA.....	14
Tabla 3. Parámetros de laboratorio.....	15
Tabla 4. Clasificación por riesgo de LLA.....	16
Tabla 5. Índice de DNA.....	17
Tabla 6. Operacionalización de variables.....	26
Tabla 7. Sobrevida en meses de pacientes con LLA en el HIM 2014-2019.....	35
Tabla 8. Prevalencia de LLA en el HIM 2014-2019.....	36
Tabla 9. Medidas de tendencia central de la edad al diagnóstico de LLA.....	37
Tabla 10. Distribución de la edad al diagnóstico por años cumplidos.....	38
Tabla 11. Distribución de la edad al diagnóstico por grupo etario.....	40
Tablas 12. Medidas de tendencia central de edad actual en los pacientes con LLA al 2019.....	41
Tablas 13. Edad de pacientes con LLA al 2019.....	41
Tabla 14. Distribución según sexo.....	43

Tabla 15. Distribución de los casos de LLA por municipio de residencia.....	44
Tabla 16. Número de casos de pacientes diagnosticados por año.....	47
Tabla 17. Frecuencia de inmunofenotipo.....	48
Tabla 18. Frecuencia cariotipo.....	50
Tabla 19. Clasificación Índice de DNA.....	51
Tabla 20. Clasificación de riesgo al diagnóstico.....	52
Tabla 21. Inducción.....	53
Tabla 22. EMR.....	54
Tabla 23. Intensificación.....	55
Tabla 24. Consolidación.....	56
Tabla 25. Mantenimiento.....	57
Tabla 26. Evolución.....	58
Tabla 27. Remisión.....	59
Tabla 28. Vigilancia.....	60
Tabla 29. Tiempo de vigilancia.....	61
Tabla 30. Recaída.....	62

Tabla 31. Patología agregada.....	63
Tabla 32. Referencia.....	64
Tabla 33. Abandono.....	65
Tabla 34. Fallecimiento.....	66
Tabla 35. Año de fallecimiento.....	67
Tabla 36. Descripción de SG.....	69

Figuras

Figura 1. Clasificación inmunofenotípica de LLA.....	12
Figura 2. Sobrevida en meses de seguimiento desde su diagnóstico.....	36
Figura 3. Prevalencia de LLA en el Hospital Infantil de Morelia 2014-2019.....	37
Figura 4. Caja y Bigotes de edad al diagnóstico.....	39
Figura 5. Distribución de la edad al diagnóstico por años cumplidos.....	39
Figura 6. Distribución de la edad al diagnóstico por grupo etario.....	40
Figura 7. Caja y Bigotes de edad al 2019.....	41
Figura 8. Edad de pacientes con LLA al 2019.....	43

Figura 9. Distribución según el sexo.....	44
Figura 10. Pacientes diagnosticados por año.....	46
Figura 11. Frecuencia de inmunofenotipo.....	49
Figura 12. Frecuencia cariotipo.....	51
Figura 13. Clasificación Índice de DNA.....	52
Figura 14. Clasificación de riesgo al diagnóstico.....	53
Figura 15. Inducción.....	54
Figura 16. EMR.....	55
Figura 17. Intensificación.....	56
Figura 18. Consolidación.....	57
Figura 19. Mantenimiento.....	58
Figura 20. Evolución.....	59
Figura 21. Remisión.....	60
Figura 22. Vigilancia.....	61
Figura 23. Tiempo de vigilancia.....	62

Figura 24. Recaída.....63

Figura 25. Patología agregada.....64

Figura 26. Referencia.....65

Figura 27. Abandono.....66

Figura 28. Fallecimiento.....67

Figura 29. Año de fallecimiento.....68

Figura 30. Porcentaje de SG.....69

Abreviaturas

AcMo: Anticuerpos monoclonales

ADN: Ácido desoxirribonucleico

CLN: Consorcio Internacional de Leucemia Infantil

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1.

EMR: Enfermedad Mínima Residual.

FAB: Frances-Americano-Británico.

HIM: Hospital Infantil de Morelia

Hb: Hemoglobina

IFC: Inmunofenotipaje Celular

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

RCNA: Registro de Cáncer en niños y adolescentes

Sx: Síndrome.

SG: Sobrevida Global.

SPSS: Statistical Package the Social Sciences

Resumen

Objetivo: Analizar la Sobrevida Global (SG) de pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo 2014-2019

Material y Métodos: Es un estudio cuantitativo, retrospectivo, observacional, descriptivo y trasversal, sin riesgo. La población de estudio fue de 121 pacientes diagnosticados con LLA, Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Hospital Infantil Morelia “Eva Sámano de López Mateos y del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA). Los datos que se obtuvieron fueron : Lugar de Residencia, Edad, Factores Pronóstico (resultado de inmunofenotipo, cariotipo, Índice de DNA y riesgo), Fases de Tratamiento (inducción, EMR, intensificación, consolidación y mantenimiento) y Evolución (remisión, vigilancia, recaída, patología agregada, abandono, alta voluntaria y fallecimiento).

Resultados: Se estudiaron 121 pacientes en los cuales la SG de fue de 64.5%, de 0 a 12 meses se obtuvo mayor sobrevida con 66.71%, la prevalencia de LLA en el HIM es de 40.77%, el rango de edad al diagnóstico de los pacientes estudiados fue de 8 meses a 7 años, el 56.2% de los pacientes fueron masculinos y el 43.8% femeninos, el municipio de Morelia fue el lugar de procedencia de la mayoría de los pacientes diagnosticados con 12.4%. Los factores pronósticos que se abstuvieron en general son de buen pronóstico los más frecuentes fueron , inmunofenotipo pre B, cariotipo 46xy , índice de DNA diploideo con 85% , la mayoría de los pacientes se encuentran clasificados como riesgo alto. El estado actual de los pacientes incluidos en este estudio fue etapa de remisión con 33.1% , el 1.7 % de los pacientes se encuentran en recaída, y el sitio donde se encuentran más recaídas es en médula, el 27.3% se encuentra en vigilancia y la patología agregada mas frecuente fue Síndrome de Down.

Conclusiones: La SG de los pacientes fue de 64.5%, 25.6% son defunciones, de 0 a 12 meses es donde hasta el momento se ha obtenido mayor sobrevida de los pacientes, en el HIM el 40.77% de cada 100 pacientes son LLA, el grupo etario con mayor frecuencia de diagnóstico de LLA son los preescolares, siendo 4 años la edad donde se realizan mayor diagnósticos de LLA. La mayoría de los pacientes se encuentran clasificados en riesgo alto , con inmunofenotipo más frecuente B, cariotipo 46xy y con un índice de DNA diploideo. El estado actual de la mayoría de los pacientes es remisión seguido de pacientes en vigilancia.

Palabras clave: *Sobrevida, LLA, niños, factores pronóstico, cáncer infantil.*

Abstract

Objective: To analyze the Global Survival (OS) of patients diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia at the Morelia Children's Hospital in the period 2014-2019

Material and Methods: It is a quantitative, retrospective, observational, descriptive and cross-sectional study, without risk. The study population consisted of 121 patients diagnosed with ALL. The data was obtained from the clinical records of patients treated at the Morelia Eva Sámano de López Mateos Children's Hospital and from the Cancer Registry in Children and Adolescents (RCNA). The data obtained was: Place of Residence, Age, Prognostic Factors (result of immunophenotype, karyotype, DNA index and risk), Treatment Phases (induction, EMR, intensification, consolidation and maintenance) and Evolution (remission, relapse, added pathology, abandonment, voluntary discharge and death).

Results: 121 patients were studied in which the OS was 64.5%, which increase the rate of survival from 0 to 12 months in 66.71%, the prevalence of ALL in the IMH is 40.77%, the range of age at diagnosis of the patients studied were from 8 months to 7 years old, 56.2% of the patients were male and 43.8% female, the county of Morelia was the place of origin of most of the patients diagnosed with 12.4%. In general, they obtained a good prognosis, the most frequent were pre-B immunophenotype, 46xy karyotype, diploid DNA index with 85%, most of the patients were classified as high risk. The current state of the patients included in this study was the remission stage with 33.1%, 1.7 of the patients are in relapse, and the site where the most relapses are found is in the marrow, 27.3% are under surveillance and the pathology the most frequent addition was Down syndrome.

Conclusions: The OS of the patients was 64.5%, 25.6% are deaths, from 0 to 12 months old is where up to now the longest patient survival has been obtained, in the HIM 40.77% of every 100 patients are ALL, the age group with the highest frequency of diagnosis of ALL are preschool children, which most of the diagnosis made were in 4-year children. Most of the patients were classified as high risk, with the most frequent immunophenotype B, karyotype 46xy and with an index diploid DNA. The current status of most patients is remission followed by patients under surveillance.

Key words: *Survival, ALL, children, prognostic factors, childhood cancer.*

Antecedentes

La Leucemia Linfoblástica Aguda es el cáncer infantil y juvenil más común en todo el mundo. Se caracteriza por altas tasas de curación y buenos resultados al tratamiento Abdelmabood, Fouda, Boujettif, & Mansour (2018), representa alrededor de 1 de cada 3 cánceres.

En Estados Unidos según la Sociedad Americana de Cáncer, la incidencia de LLA se estima de 1.6 de 100000 de personas, y en el 2016 solamente se estimaron 6590 nuevos diagnósticos Terwilliger & Abdul-Hay, (2017).

La *Cancer Facts & Figures for Hispanics / Latinos 2018-2020*, (2020) encontró que la LLA en la edad de 0 a 14 años se presenta en los hispanos en un porcentaje de 48.6% y en las personas que no son hispanas en un 52.2% siendo la razón de tasas de 1.20, en la edad de 15 a 19 años en los hispanos se presenta en un 27.3% y en los no hispanos de un 15.3% teniendo una razón de tasas de 1.75. En América Latina la incidencia de la LLA es mayor a la reportada en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón por años, por lo que existen argumentos que hacen sospechar que los pacientes con LLA en esta región, podrían tener algunas variaciones biológicas con respecto a otros lugares del mundo, Dorantes-Acosta, Medina-Sanson, Dávila-Ornelas, & López-Martínez, (2013). Entre los países hispanos que tienen mayor afección de LLA se encuentran México, Cuba, Puerto Rico, y el sur y el centro de América. En México este cáncer representa del 0.5% al 4.6% del total de casos reportados en la población. En nuestro país la LLA es considerada la segunda causa de muerte en los niños entre las edades de 4 a 15 años de edad según Aguirre-Guillén, Angeles-Floriano, Lopez-Martinez, Reyes-Morales, Zlotnic, Valle-Rios. (2017), teniendo un pico a los 4 años de edad.

Desde el año 2015 se espera que la sobrevivencia de los pacientes diagnosticados con LLA aumente de un 80 a 90% en países desarrollados., Perú por ejemplo en el 2018 presentó una SG de 67.6% (Ronceros Salas, 2018; Lustosa de Sousa, 2015). En la última década se han realizado algunos estudios de sobrevivencia en México; en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña y el Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, en Oaxaca, registro Chargoy-vivaldo (2018), una SG de 63%. En Chiapas en el Hospital de Especialidades Pediátricas registraron una sobrevivencia de 42% en un periodo de 60 meses, resultado de Lepe-Zúñiga, Méndez-Cigarroa, Jerónimo-López, & Hernández-Orantes (2018). Chargoy-Vivaldo (2018) comenta que en México con los nuevos protocolos de tratamiento la SG se ha encontrado hasta en un 93.5% a 5 años.

La edad al diagnóstico es muy importante ya que puede dar un panorama del pronóstico del paciente., Se ha reportado que los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad se considera la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico. En el Hospital Infantil de México su prevalencia de edad fue de entre 2 a 4 años según los reportes de Layton-Tovar (2015) ,en el Hospital de Especialidades Pediátricas en Chiapas se encontró una prevalencia de 1 y 10 años de edad según Lepe-Zúñiga *et al.* (2018).

En distintos estudios se ha encontrado que el sexo masculino presenta mayor frecuencia de LLA,En Estados Unidos en un estudio realizado del 2001 al 2014 se encontró que la mayoría de sus pacientes diagnosticados eran de sexo masculino (Lustosa de Sousa, 2015; Siegel,2017) en Brasil , encontraron que la mayoría de sus pacientes estudiados hasta el momento eran varones, con 68.8%.

La exposición a radiación ionizante y a plaguicidas puede provocar daños en el ADN y así un alto riesgo de presentar alguna neoplasia como LLA. Los pesticidas son considerados altamente carcinógenos., Los niños que habitan en zonas de cultivo, están expuestos a plaguicidas, insecticidas por lo que tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias, debido a la dispersión de partículas de polvo de estos químicos que contaminan el exterior e interior de los hogares, aumentando el riesgo de padecer LLA. El Consorcio Internacional de Leucemia Infantil (CLIC, por sus siglas en inglés) evidenció una asociación por exposición ocupacional preconcepcional de los padres a pesticidas con el aumento del riesgo a desarrollar Leucemias infantiles según González-Casagua, Bermeo-Calderón, Laverde-Gaona, & Tafurt-Cardona (2019). México es un país agricultor por lo tanto existe exposición a plaguicidas., En Michoacán en el 2016 se registraron 22 casos de intoxicación por exposición a pesticidas , estos pacientes originarios de Morelia., dentro de los municipios con mayor exposición a pesticidas en el estado de Michoacán son Morelia, Zamora, Zitácuaro, Pátzcuaro, Uruapan , La Piedad, Apatzingán y Lázaro Cárdenas según el estudio de Casas (2017).

La tasa de supervivencia ha aumentado hasta un 90% en los últimos años especialmente para los pacientes con buen pronóstico., Este progreso se debe principalmente a la adopción de modificaciones en la terapia basadas en la farmacodinámica y farmacogenómica individuales de los pacientes, la terapia adaptada al riesgo y la mejora de la atención de apoyo, además que al

conocer los factores pronóstico se obtiene un mayor panorama de la enfermedad comenta Lustosa de Sousa *et al.* (2015).

Los resultados de sobrevida a largo plazo con los tratamientos actuales y el conocimiento de los factores pronóstico son de aproximadamente 85% en países desarrollados; llegando a ser un poco menor en los países en desarrollo en un aproximado del 70 %; sin embargo existe un 25 % de pacientes en los cuales la terapéutica puede fallar según Pico & Custodio (2019). Las diferencias en cuanto a la sobrevida a largo plazo, se deben en parte, a la diferencia de presencia de ciertas alteraciones genéticas en las LLA. A los pacientes con LLA a su diagnóstico se les indica un riesgo que depende de las características de la enfermedad. Un punto relevante es la clasificación inmunológica de esta neoplasia; las Leucemias Agudas se clasifican, de acuerdo a la célula progenitora que las origina, en linfoblásticas y mieloblásticas, siendo mucho más frecuentes las linfoblásticas, y dentro de éstas últimas, el fenotipo de células precursoras más frecuentes es el tipo B que representa el 80% - 85%, (Pico & Custodio, (2019)., En Oaxaca en los estudios hechos recientemente se encontró que al igual que en la estadística ya conocida el inmunofenotipo más frecuente fue B con 89 % del total de su población de estudio Chargoy-Vivaldo (2018)., Los pacientes que presentan fenotipo de células T, han mostrado tener asociación con características clínicas de mal pronóstico.

La presencia de alteraciones citogenéticas se relaciona con el pronóstico de estos pacientes. Las modificaciones en el número de cromosomas (hiperdiploidía, trisomía), se asocian como factores favorables. Por otro lado, existen translocaciones tales como t(12;21), t(9;22), t(4;11), t(1;19), entre otras, que tienen repercusión en la respuesta al tratamiento y por ende en el pronóstico según Dorantes-Acosta, Medina-Sanson, Dávila-Ornelas y López- Martínez (2013)

Las leucemias caracterizadas por la presencia de TEL-AML1 son más frecuentemente observadas en los niños (25 %) y están asociadas a buen pronóstico. Adicionalmente, la hiperdiploidía es frecuente en los niños (25 %), la diploidía también es frecuente y de buen pronóstico con hasta 87% de casos (Lepe-Zúñiga *et al.* (2018)., La presencia de translocaciones t(9;22) y t(4;11) son de pobre pronóstico. Pico & Custodio (2019).

En la LLA existe de base una anomalía genética y esta misma puede predisponer a algunas anormalidades más , entre ellas se encuentran algunas patologías genéticas que en la minoría de los pacientes se presentan, como el Síndrome de Down que es la más frecuente reportada. Chargoy-Vivaldo (2018).

La respuesta temprana a la terapia se evalúa por el nivel de Enfermedad Mínima Residual (EMR) al final de la inducción, ya que tiene un valor predictivo muy importante para próximas recaídas (medula, SNC y testículo) y pronóstico de la enfermedad comentan Luskin, Murakami, Manalis, & Weinstock (2018). El sitio donde más frecuentemente ocurren recaídas es medula con hasta 80 % de los casos reportados como comentan Zhang, Wu, Fan, Su, Zhang, Dung (2018). Es importante que desde el inicio del diagnóstico se identifiquen las características del paciente. El objetivo de los estudios más recientes es individualizar a cada paciente para un mejor conocimiento y tratamiento de la enfermedad y así aumentar la sobrevida de los pacientes con LLA.

Marco Teórico

La palabra leucemia (Leukämie) significa “ sangre blanca “, (del griego leuco, λευκός “blanca” y emia αἷμα “sangre”) o Weisses Blut , terminó que fue propuesto por Rudolf Virchow (1821-1902) en 1846. La historia de la leucemia es un conjunto de historias entrelazadas por lo cual no se le puede atribuir el descubrimiento a una sola persona .

Uno de los personajes más citados es el célebre médico francés , Alfred Armand Louis Marie Velpao (1795-1827) quien fue de los primeros en ver a un paciente con leucemia, según Ortiz-Hidalgo, (2013).

Las leucemias son un conjunto de diversas enfermedades que se caracterizan por un crecimiento desordenado de células inmaduras de la médula ósea y que se originan de una clona que perdió el mecanismo regulador de duplicación celular, debido a cambios en los genes que controlan este proceso y que ocasionan la sobreproducción de células hemáticas inmaduras e ineficientes (Eduardo,(2009). LLA se caracteriza por la proliferación descontrolada de células inmaduras linfoides llamadas linfoblastos, que predominan en la médula ósea y alteran la hematopoyesis normal , la LLA puede afectar la estirpe de linfocitos T o B y se presenta en adultos y niños Navarrete-Meneses & Pérez-Vera (2017).

La LLA es más común en los primeros años de la niñez, y ocurre con más frecuencia entre los 2 y los 5 años de edad , es ligeramente más común entre los niños blancos e hispanos que entre los niños estadounidenses de raza negra y los de raza oriental, es más frecuente en los niños que en las niñas según la American Cancer Society (2016)

La sobrevida es el indicador del estado de evolución de los pacientes, se le da un seguimiento desde la fecha de su diagnóstico hasta el corte del investigador; se obtiene con el número de meses de seguimiento y el estado de evolución al estado de fecha de corte del investigador. En esta investigación se utilizaron las tablas de vida o tablas de mortalidad realizadas en SPSS, los resultados de estas tablas calculan las SG y la sobrevida por meses desde su diagnóstico. Los pacientes que abandonaron el tratamiento se especifican como datos censurados, de acuerdo a que se desconoce el estado actual del paciente; los otros datos son el porcentaje de vivos y defunciones. La tasa de supervivencia de pacientes pediátricos con LLA ha mejorado aproximadamente

90% en los últimos años, especialmente para grupos con buen pronóstico (Lustosa de Sousa *et al.* (2015), y en países desarrollados. Esta supervivencia parece ser menor en países en desarrollo, pero la falta de información en la literatura no permite establecer conclusiones fehacientes al respecto (Roncero Salas *et al.* (2018).

La LLA pasó de ser una enfermedad mortal a considerarse altamente curable, gracias a los nuevos tratamientos quimioterapéuticos empleados y ; nuevos estudios moleculares de la enfermedad que han ayudado a detectar el pronóstico de los pacientes y la detección oportuna, ha mejorado la evolución y la supervivencia de los pacientes. La supervivencia se ve afectada por diversos factores ,biológicos, psico-sociales y económicos, lo que hace que difiera en las diferentes regiones del mundo (Chargoy-Vivaldo (2018).

Fisiopatología

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfocítica inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación (Atienza ,(2016).

La LLA se divide en dos tipos de linaje B y con menos frecuencia T, ambos comprenden múltiples subtipos comúnmente definidos por alteraciones cromosómicas estructurales que son lesiones iniciadoras, con alteraciones secundarias del número de copias de ADN somáticas y mutaciones de secuencia que contribuyen a la leucemogénesis. Las alteraciones cromosómicas incluyen aneuploidía y reordenamientos cromosómicos que resultan en la desregulación del oncogén o la expresión de genes de fusión quiméricos. La prevalencia de estas alteraciones varía según la edad, y la identificación es importante para el diagnóstico, la clasificación del riesgo y, para algunas lesiones, la terapia dirigida según Iacobucci & Mullighan (2017).

Los factores genéticos tienen un papel importante en la etiología de las LLA. Estudios en la población pediátrica ha identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de casos de LLA, como el Síndrome de Down, Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia y Síndrome de descomposición de Nijmegen comentan Terwilliger & Abdul-Hay (2017).

Estudios en países desarrollados han mostrado que los niños obesos con leucemia presentan hasta un 30% más de riesgo de recaída que sus similares no obesos. La obesidad en niños mayores de 10 años se asocia a un incremento en la recaída de la LLA de un 30 a un 50% y a un 35% más

propensos a sufrir un evento adverso grave inducido por medicamentos comentan López Facundo, Tejocote Romero, Rodríguez Castillejos, & Jaimes García (2015)

Clasificación

Existen distintas formas de clasificar las LLA, actualmente la que se utiliza distingue las LLA por los estados de maduración de los blastos y tiene implicaciones pronósticas.

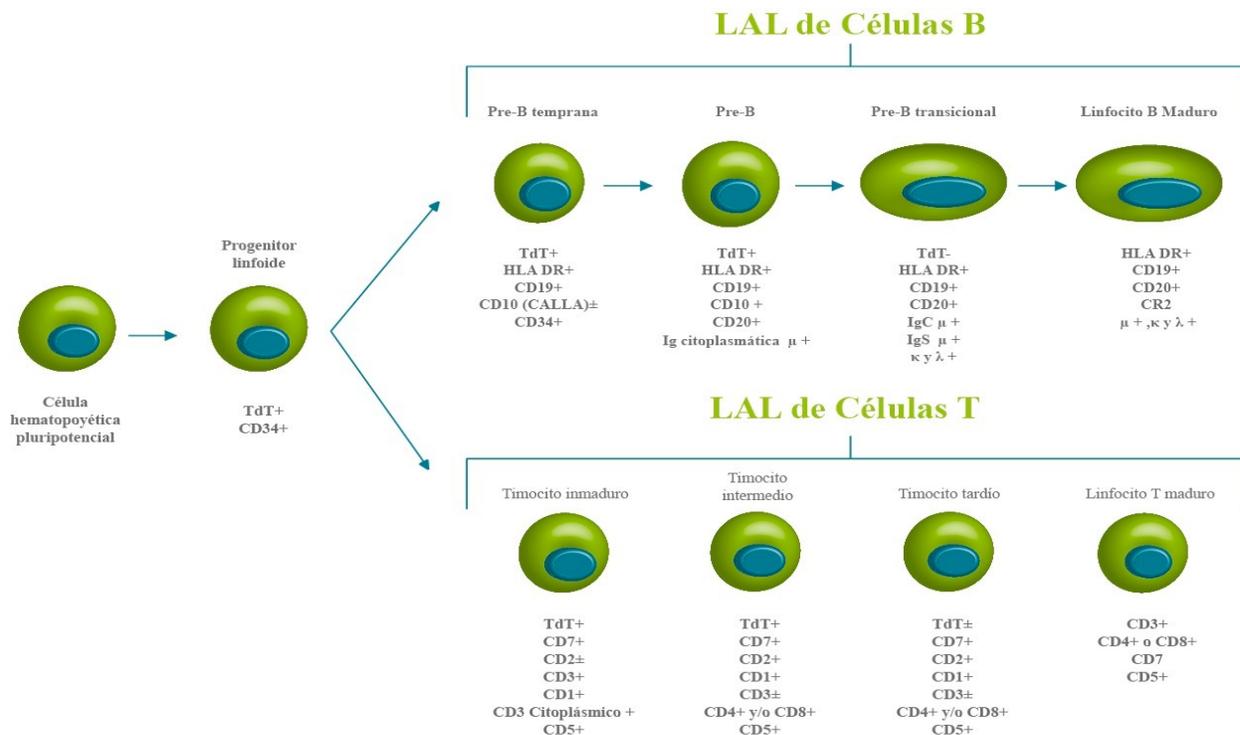
Según la clasificación FAB los criterios de morfología celular clasifican las LLA en tres tipos; L1, L2 y L3, aproximadamente entre el 70 y 85% del total de LLA es de tipo L1. Este sistema no es clínicamente importante, ya que no ayuda a planificar el tratamiento, y en la actualidad ya casi no se utiliza (Layton-Tovar ,(2015).

En cuanto al inmunofenotipo en la actualidad, es posible identificarlo utilizando un panel de anticuerpos monoclonales (AcMo), la línea específica de origen de las células leucémicas y su nivel de maduración . Estos estudios de inmunofenotipaje celular (IFC) son esenciales para distinguir la LLA según Suarez,Abraham,Jiménez,Segura,Ferrer, Ortiz. (2002).

Un punto relevante es la clasificación inmunológica de las LLA. En la **figura 1** se muestran los distintos estados de maduración de las estipes B y T.

Figura 1

Clasificación inmunofenotípica de LLA.



Elaboración propia. (Dorantes-Acosta,2013 ; Lustosa de Sousa ,2015)

El estudio citogenético juega un papel importante en el análisis de las anomalías genéticas, la biología molecular y el cariotipo. Sin embargo, las nuevas tecnologías han permitido analizar la expresión génica global y los números de copias de ADN (Índice de DNA) (Ishii ,(2017). Estos estudios han permitido conocer el pronóstico de los pacientes y también ser más acertados en el tratamiento.

En la **tabla 1** se muestran algunas de las anomalías cromosómicas estructurales, las traslocaciones son las más frecuentes.

Tabla 1*Traslocaciones Cromosómicas más Frecuentes en LLA*

Traslocaciones	Frecuencia general	en Frecuencia en niños Mexicanos	Genes Afectados	Característica
t(1:19)(q23;p13)	5 – 6%	7.1-11.5%	E2A-PBX1	Fenotipo pre B Mal pronóstico
t(9:22)(q34;p11)	3 - 5 %	2-5%,19%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia Mal pronóstico
t(4:11)(q21;p23)	2%	1-4%	MLL-AF4	Estirpe B Mal Pronóstico (lactantes)
t(12:21)(p13;q22)	25 % de las LLA pre-B	7,4-14%	TEL- AML	Fenotipo B Buen pronóstico
9q34	60%	//	NOTCH1HOX11	Estirpe T Mal pronóstico
10q24	20%			

Elaboración propia. Traslocaciones Cromosómicas más Frecuentes en LL,(Jiménez-Morales 2017; Pico & Custodio,2019))

Clínica

Los síntomas iniciales de LLA suelen depender de la infiltración de los linfoblastos en la médula ósea: anemia, trombocitopenia, leucopenia y dolor óseo.

Es común que la presentación siga un curso insidioso, subagudo, aunque en ocasiones se diagnostique a raíz de una complicación urgente.

El cuadro con astenia y anorexia es relativamente frecuente, también la pérdida significativa de peso.

La anemia sintomática se manifestará en general como palidez, astenia y taquicardia, pero en casos graves puede causar acúfenos, cefalea, vértigo, disnea e insuficiencia cardíaca.

La fiebre es el motivo de consulta más frecuente en pediatría, y está presente en alrededor de una tercera parte de los casos de leucemia infantil. Un cuadro febril de más de 2 semanas de duración asociado a la presencia de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, astenia, anorexia y dolores óseos debe aumentar en el pediatra la sospecha de leucemia .

La presencia de hemorragias en forma de petequias, hematomas, epistaxis u otros sangrados menos frecuentes suele traducir un cierto grado de trombocitopenia o de alteraciones de la coagulación.(Jiménez-Morales,Hidalgo- Miranda, Ramírez- Bello ,(2017)

El dolor óseo y/o articular está presente en un 27-33% de las leucemias en pediatría. Se trata de un dolor generalizado, cuya intensidad guarda relación con el número de huesos afectados, pero no con el pronóstico de la leucemia (Bernal & Serra, (2012).

En la **tabla 2** se puede observar algunas características clínicas y hallazgos de laboratorio relacionados a los síntomas de la LLA.

Tabla 2

Manifestaciones clínicas y de laboratorio de LLA

Síntomas	Hallazgos de Laboratorio
Fiebre	Anemia
Dolor Óseo	Neutropenia
Sangrado (púrpura,petequias, hematomas, equimosis, epistaxis , gingivorragias.)	Trombocitopenia
Adenopatías	Bicitopenia
Hepatomegalias	Pancitopenia
Esplenomegalia	Leucocitosis
Cefaleas	Leucopenia
Vómitos	Blastos en frotis de sangre periférica.

Elaboración propia. Manifestaciones clínicas y de laboratorio de LLA, (Bernal & Serra, 2012; Onostre-Guerra,2015)

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la anamnesis, estudios laboratoriales, estudio fenotípico, citogenético y molecular del aspirado de medula ósea.

En los estudios laboratoriales podemos observar cambios en algunas líneas celulares. (**Tabla 3**)

Tabla .3

Parámetros de laboratorio

Parámetros de laboratorio
Lecucocitos (g/dl) >50.0 × 10 ⁹ cells/L
Hemoglobina Hb(g/dl) <7 g/dL
Plaquetas <20.0 × 10 ⁹ cells/L
Presencia de Blastos

Elaboración propia .Parámetros de Laboratorio Lustosa de Sousa *et al.* (2015)

Se estudia con el aspirado de médula el líquido cefaloraquídeo para descartar alguna infiltración a SNC. También se solicitan cultivos de orina y sangre central y periférica.

Mediante la citometría de flujo se permite definir el inmunofenotipo de las células leucémicas lo que ha llevado a descubrir subgrupos de valor pronóstico en cuanto a los resultados de su tratamiento, con esta misma técnica se estudian las traslocaciones y el IDNA (Pico & Custodio, (2019).

Factores Pronóstico

Los pacientes pediátricos con LLA se clasifican en 4 grupos de riesgo; bajo, habitual ,alto riesgo y muy alto riesgo. (Layton-Tovar, (2015).

La estratificación en grupos de riesgo como se muestra en la **tabla 4** se basa en una variedad de características clínicas, biológicas y genéticas, como la edad. Se ha encontrado que los niños menores de 1 año y mayores de 10 años tienen mal pronóstico, el género femenino tiene mejor pronóstico que el masculino debido a la recaída en testículo, recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico, características inmunofenotípicas siendo la estirpe B de mejor

pronóstico que la estirpe T, esta última de mal pronóstico, citogenéticas dentro de las cuales se encuentran las alteraciones cromosómicas, cariotipo, moleculares y respuesta medular a la terapia de inducción. (Lustosa de Sousa *et al.* (2015).

Tabla 4

Clasificación por riesgo LLA

	Riesgo bajo	Riesgo habitual	Riesgo alto	Riesgo muy alto.
Edad	>1año y <10 años	1 a 9 años	<1 y >10 años	
Género	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	
Infiltración Extramedular	Ausente	Ausente	Ausente	
Leucocitos	<10000	>10000 y <50000	>50000	
FAB	L1	L1 Y L2	L3	
Inmunofenotipo	PCB CD10 +	PCB CD10 – o +	B madura, T	T
Genética	Hiperdiploidía, triple trisomía de los cromosomas 4,10 y 17. t(12/21).	Cariotipo normal, pseudodiploidia. Una o dos de las trisomías (4, 10 o 17), t(1,19)	Hipodiploidia (30 a 43 cromosoma)	(t(9;22)(q34;q11), t(4;11)(q21;q23), casi haploide (<29 cromosomas)
Índice de DNA	>1.16	1 a 1.15	<0.8	<0.6
RT - PCR	TEL-AML1	E2A/PBX1		Bcr-abl, MLL/AF4
EMR	Indetectable o $\leq 10^{-4}$ a las semanas 5 y 12	$< 10^{-3}$ a las semanas 5 y 12	$>10^{-2}$ a las semanas 5 y 12	$>10^{-2}$ a la semana 16

Elaboración propia. Clasificación por riesgo LLA. (Pico & Custodio, 2019; Roncero Salas, 2018)

La recaída es la principal causa de fracaso del tratamiento. La respuesta a la terapia es un indicador pronóstico importante y puede predecir este riesgo. Los pacientes con eliminación rápida de blastos en sangre periférica después de 1 semana de terapia con corticosteroides generalmente tienen un pronóstico más favorable. Lo mismo ocurre con los pacientes con una reducción de la médula ósea blastos en el día 15 de la inducción.

La EMR es el factor pronóstico más importante para la LLA en los niños y se ha utilizado para la estratificación del riesgo en la mayoría de los protocolos de tratamiento modernos y para redirigir el tratamiento. (Silva, Spagnol, Farias, Alegretti, Michalowski, Daudi, (2019).

El índice de ADN es un parámetro que evalúa indirectamente la cantidad cromosómica y es un parámetro utilizado para estratificar a un paciente con LLA con base en el riesgo que tiene de recaída temprana, Se ha descrito que pacientes con ADN hipodiploide tienen peor pronóstico que los pacientes con ADN hiperdiploide (Parra-Ortega, Nájera-Martínez, Mendoza- García, Vega-Cardelas, (2017). La clasificación de muestra en la **tabla 5**.

Tabla 5

Índice de DNA

Clasificación IDNA	
Diploides	0.8 – 1.16
Hiperdiploides	>1.6
Hipodiploides	<0.8

Elaboración Propia. Índice de DNA .Lepe-Zúñiga et al (2018)

La identificación de factores pronósticos, y una mejor estratificación de los grupos de riesgo y el análisis de supervivencia han hecho posible identificar las características de presentación de la enfermedad y evaluar el resultado del tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a los distintos grupos de riesgo según Loeffen, Knops, Boerhof, Feijen, Lecke, Merk, Reedijk, Tissing (2019) , en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación, consolidación y mantenimiento.

Inducción: Consiste en la eliminación de hasta el 99% de las células leucémicas y lograr la remisión de la enfermedad, los valores de sangre periférica deben de normalizarse , y debe de existir ausencia de blastos en LCF.

La inducción a la remisión es el primer bloque de quimioterapia y dura de 4 a 6 semanas.

Los pacientes suelen ser ingresados en el hospital para su tratamiento inicial y evaluación, pero una vez que las complicaciones se han estabilizado, el paciente puede ser dado de alta antes de completar esta fase con un seguimiento ambulatorio cercano (Cooper & Brown, (2015). Después debe de realizarse el estudio de EMR y esta no se debe de detectar.

Intensificación / Consolidación: En esta fase su principal objetivo es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (SNC y testículo).

Esta fase de la quimioterapia implica combinaciones de diferentes agentes quimioterapéuticos para maximizar la sinergia y minimizar la resistencia a los medicamentos, a menudo incluyen agentes que no se usan en la inducción (Cooper & Brown, 2015 y Ramiro & Cortés, 2019)

Mantenimiento: La quimioterapia de mantenimiento es la etapa final y más larga del tratamiento. Un régimen mucho menos intensivo que la quimioterapia previa, se ha demostrado que la fase de mantenimiento prolongado reduce el riesgo de recaída una vez que se ha establecido la remisión. Suele durar al menos 2 años (ampliado a 3 años para los niños en algunos protocolos), se administra de forma ambulatoria y, por lo general, se asocia con una toxicidad menos disruptiva. La piedra angular de la terapia de mantenimiento es la terapia antimetabólica con metotrexato y mercaptopurina (Abdelmabood, 2018 ; Cooper & Brown, 2015).

Planteamiento del problema

En el hospital infantil de Morelia no se ha realizado un estudio en forma sistemática que analice, la atención otorgada a los niños con LLA en un periodo de 6 años (2014-2019) que permita indagar la frecuencia de esta patología y su distribución de acuerdo a la edad, sexo y lugar de origen de los pacientes , así como la clasificación y el análisis de los factores pronóstico que pueden detectarse desde el comienzo de la enfermedad, y que desde el punto de vista molecular son de vital importancia para así dar una atención más personalizada al paciente y poder conocer el pronóstico del mismo ; describir la fase del tratamiento que han recibido y en la que se encuentran los pacientes diagnosticados con LLA, tampoco se ha descrito y analizado la evolución por la que los pacientes con LLA han cursado, por eso se estudiara un periodo global de 6 años y el seguimiento específico que conforme a la evolución y que evalúa la sobrevida a los ,6,5,4,3,2,1 años , de los pacientes de dicho periodo , todo lo cual permita tener un perfil de la atención que han recibido los pacientes durante el tiempo de seguimiento.

El Hospital Infantil de Morelia es un hospital de concentración en el estado de Michoacán en donde acuden todos los pacientes del estado y en el cual no existe un estudio que describa las características de los pacientes con LLA.

Justificación

Cada año se diagnóstica LLA en unas 3,000 personas menores de 20 años en Estados Unidos según Siegel *et al.* (2017). La incidencia de LLA en México y en las poblaciones hispanas que habitan en Estados Unidos es de 40 casos por millón como comentan Rivera-Luna, Zapata-Tarres, Shalkow-Klincovstein, Velasco-Hidalgo, Olaya-Vargas, Finkelstein-Mizrahi, Aguilar-Ortiz (2017)

En México este cáncer representa del 0.5% al 4.6% del total de casos reportados en la población. Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican de 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años en México. Aguirre-Guillén *et al.* (2017) .

Sin embargo, en menos de dos décadas, se han observado cambios significativos en la incidencia, prevalencia, supervivencia y mortalidad del cáncer infantil. Esta transición epidemiológica ha provocado que el cáncer se convierta en la segunda causa de mortalidad entre los niños de 4 a 15 años en México.

A pesar de que el cáncer en edad pediátrica es de alrededor del 1% de los casos nuevos de cáncer en una población, los mejores resultados del tratamiento se observan en este grupo etario. En particular, LLA ha cambiado: de ser una enfermedad mortal ahora se considera altamente curable. Este éxito se debe a diferentes factores. Principalmente se ha atribuido a la aparición de nuevos y mejores medicamentos quimioterapéuticos, además del apoyo a los pacientes para evitar, revertir o limitar los efectos secundarios a los mismos (Katz, Chia, Schoonen, & Kelsh, 2015)

El óptimo uso de los agentes quimioterápicos desarrollados desde mediados del siglo pasado hasta la actualidad, junto a la utilización de criterios de factores de riesgos, la detección de los factores pronóstico y la mejoría en los soportes terapéuticos, han resultado en una mejoría notable en cuanto a la sobrevida a 5 años en los niños con LLA, llegando a un 85% en los países desarrollados. Futuros avances en la sobrevida y calidad de vida dependerán de nuestro entendimiento de la biología molecular de la LLA, de los mecanismos de resistencias a drogas, de la disposición de drogas de parte del huésped, junto al desarrollo de nuevas terapéuticas comentan Pico & Custodio (2019).

No se conocen publicaciones que sintetizen el progreso obtenido en los últimos años. Aun cuando, en los diferentes reportes, se observa el incremento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad, estos datos provienen principalmente de países desarrollados, en los cuales

se tiene generalmente un resultado favorable con un porcentaje del 90% de sobrevivida. Roncera Salas *et al.* (2018).

Se cuenta con poca información sobre este aspecto de lo que sucede en países en vías de desarrollo, y la disponible no siempre tiene la información suficiente para juzgar críticamente el impacto del tratamiento y del diagnóstico adecuado que reciben los niños con LLA en estas regiones.

Es por eso que se decide realizar este estudio para analizar la sobrevivida de los pacientes que ingresan a este hospital.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la SG de los pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo 2014-2019?

Hipótesis

La SG de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Hospital Infantil de Morelia es del 70% a 80% .

Objetivos

Objetivo General

Analizar la SG de pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo 2014-2019

Objetivos Específicos

Obtener la sobrevida por meses de seguimiento desde la fecha de diagnóstico hasta diciembre del 2019 de pacientes con LLA.

Calcular la prevalencia de pacientes con LLA por edad , sexo y lugar de residencia en pacientes del HIM durante el periodo 2014 – 2019.

Determinar la frecuencia por año de los pacientes diagnosticados.

Interpretar los factores pronóstico de los pacientes con LLA.

Registrar las fases del tratamiento en pacientes con LLA.

Analizar el estado de evolución de los pacientes con LLA.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, cuantitativo, retrospectivo, observacional y trasversal, sin riesgo.

Universo de estudio

Todos los pacientes diagnosticados en el periodo 2014 a 2019 con LLA, se revisaron 190 expedientes de los cuales se seleccionaron 121 pacientes ya que solo estos cumplieron con todos los criterios de inclusión

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de LLA y que su diagnóstico haya sido en el periodo 2014 y 2019, y que en sus expedientes tengan los datos completos de, edad, sexo, inmunofenotipo, cariotipo, índice de DNA, EMR y riesgo.

Criterios de la exclusión

Pacientes con diagnóstico de cáncer a excepción de LLA ,diagnóstico fuera del periodo estudiado, pacientes mayores de 18 años al diagnóstico, pacientes con recaída que se diagnosticaron fuera de los años estudiados.

Criterio de eliminación

Paciente que no estén diagnosticados con LLA

Selección de fuentes y técnicas de recolección de datos

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos de pacientes del hospital infantil “Eva Sámano de López Mateos” y Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes, se recolectaron en una base de datos en excel y después de hacer depuración de pacientes se realizó la base de datos en SPSS.

Análisis Estadístico

Programa SPSS versión 25 y Excel

- La prevalencia: Se calculó de los años 2014 a 2019, para la edad se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, la residencia se interpretó con frecuencia relativa de acuerdo a los municipios.
- Sobrevida: La SG se determinó por porcentaje, y la sobrevida por meses de seguimiento se estimó por tablas de vida en SPSS la cual pretende describir el comportamiento coyuntural del fenómeno sobre la población en estudio en un periodo determinado simulando la incidencia del mismo sobre una cohorte o generación ficticia de individuos sometidos a un patrón de mortalidad por edad, idéntico al observado sobre la población en estudio durante el periodo de observación en donde incluye el estado del paciente y tiempo de seguimiento desde su diagnóstico.
- Diagnóstico, factores pronóstico, tratamiento y evolución: estadística descriptiva con base en números absolutos y relativos; la prueba paramétrica que se utilizó para los factores pronósticos fue estadística descriptiva.

Definición de variables y unidades de medida

Tabla 6

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo /clasificación	Criterio diagnóstico
Leucemia Linfoblástica Aguda	Es la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.	Cualitativa nominal	/ Positivo o Negativo
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativo ordinario	/ Año de edad Grupos Lactante menor 29 días a 23 meses. Preescolar :2 años a 5 años Escolar :6 a 11 años Adolescente :12 a 17 años de edad
Lugar de residencia	Lugar donde ha radicado la persona por los últimos 6 meses .	Cualitativo nominal	/ Por municipio de residencia

Sobrevida	La tasa global de sobrevida corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella.	Cualitativo / nominal	Tiempo en años de sobrevida del paciente a partir del diagnóstico , estimada por el procedimiento de Tablas de vida Sobrevida global Sobrevida por tiempo de evolución a: 6,5,4,3,2,1, año de acuerdo al tiempo de evolución de los pacientes a partir del diagnóstico.
------------------	--	-----------------------	--

Factores Pronóstico	<p>➤ Inmunofenotipo: clasificación de las células leucémicas de acuerdo con las proteínas celulares presentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación inmunofenotípica: tiene como objetivo asignar el linaje a la proliferación blástica una vez definido el diagnóstico morfológico y es útil para predecir el comportamiento de las poblaciones linfocitarias 	Cualitativo / nominal	<p>➤ Inmunofenotipo: citometría de flujo, inmunofluorescencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificación <ul style="list-style-type: none"> - Pre B temprana - Pre B - Pro B – transicional - B - T ➤ Citogenético <p>Cariotipo: número de meta fases encontradas en la célula blastica.</p>
----------------------------	--	-----------------------	---

- Citogenético:
Busca alteraciones cromosómicas , numéricas, estructurales, visibles en el estudio microscópico
- Cariotipo: es el patrón cromosómico de una especie expresado a través de un código, establecido por convenio, que describe las características de sus cromosomas.
- Índice de DNA
Indicador directo de la ploidía, puede determinarse mediante citometría de flujo y es complementaria al estudio citogenético
- Riesgo:
Aspectos propios de la enfermedad y que cumplen con ciertas características entre sí .
- Índice de DNA:
citometría de flujo
- Riesgo:
1.-Riesgo habitual
2.-Alto riesgo
3.-Muy alto riesgo

Fases de Conjunto de medios Cualitativo / Quimioterapia
tratamiento (higiénicos, nominal Intraveosa e
farmacológicos, intratecal

quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas.

➤ Quimioterapia :

La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células. Como las células cancerosas suelen crecer y dividirse más rápido que las células normales, la quimioterapia tiene mayor efecto en las células cancerosas. Sin embargo, los fármacos utilizados para la quimioterapia son fuertes y pueden dañar a las células sanas.

➤ Inducción :Fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo , la carga leucemica , eliminando en lo posible las células con resistencia primaria

➤ Enfermedad

Mínima Residual:

Persistencia de un clon anormal , aún en niveles bajos durante o tras finalizar el tratamiento. Tiene significado pronóstico ya que puede predecir la recaída de la enfermedad y por este motivo, conocer su presencia nos puede ayudar a plantear estrategias terapéuticas para prevenirla

➤ Intensificación :

Para eliminar del cuerpo las células restantes que podrían comenzar a crecer y causar la reaparición de la leucemia

- Consolidación
:Intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios , principalmente sistema nervioso central y testículos .
- Mantenimiento
:Eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradica la clonación leucémica.

Evolución	La evolución biológica es el conjunto de cambios en caracteres fenotípicos y genéticos de poblaciones biológicas a través de generaciones. Dicho proceso ha originado la diversidad de formas de vida que existen sobre la Tierra a partir de un antepasado común.	Cualitativo nominal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Remisión: La remisión es la atenuación o desaparición completa en el paciente de los signos y síntomas de su enfermedad, como consecuencia del tratamiento . ➤ Vigilancia: Control de paciente después de que no aparezcan blastos es estudio de sangre periférica y médula . Primer año: cada mes con estudios de laboratorio ,
------------------	--	---------------------	---

Segundo año: cada tres meses

Tercer año: cada cuatro meses

Cuarto año: cada seis meses

Después se cita cada 2 años.

➤ Recaída de leucemia:

presencia de leucemia en niños que se encuentra en vigilancia, infiltración de células malignas a otros sitios anatómicos, debido a que la quimioterapia no llega a ciertos sitios por las barreras que éstos tienen.

Si: sitio anatómico: los términos anatómicos de localización con términos descriptivos que ayudan a identificar posiciones, relativas y direcciones dentro de una especie o fauna, mientras estos términos están estandarizados en campos específicos

dependiendo de la rama se salud que se maneje.

En LLA:

-Testículo

-SNC

-Médula Ósea

➤ Referencia:

Envió a otro nivel de atención o a otra institución

➤ Patología

Agregada:

Enfermedad física o mental que padece una persona.

➤ Alta voluntaria:

Es el procedimiento por medio del cual el paciente, familiar más cercano, tutor o representante jurídico solicita el egreso, con pleno conocimiento de las consecuencias que dicho acto pudiera originar.

➤ Abandono :

Paciente que no acude a

control y se desconoce su evolución.

➤ Fallecimiento:

Es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida

-Causa directa

-Fase de Tratamiento

-Comorbilidad

presente

Aspectos éticos

Se cumplirán los aspectos de anonimato del expediente clínico según la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 , los datos serán utilizados únicamente para el objetivo de esta investigación y los resultados finales serán devueltos al hospital, esta investigación es sin riesgo ya que no se realizará ninguna intervención con los pacientes. Se cuenta con la autorización del jefe de servicio de Oncología , del registro de cáncer en niños y adolescentes, del departamento de enseñanza e investigación y Hospital Infantil “Eva Sámano de López Mateos”.

Resultados

Sobrevida por meses de seguimiento

Se analizó la sobrevida de los pacientes de acuerdo al tiempo de seguimiento desde su diagnóstico hasta el 31 de diciembre del 2019; En la primera columna se clasifica por intervalo de 12 meses (un año), en la columna 4 se describe el porcentaje de fallecidos que el servicio de oncología registro, en la columna 5 se menciona el porcentaje de los pacientes que se encuentran vivos. Por último la 6 columna representa la sobrevida acumulada por año. Siendo la mediana del tiempo de supervivencia de 66.71%. (Tabla 7 y Figura 2).

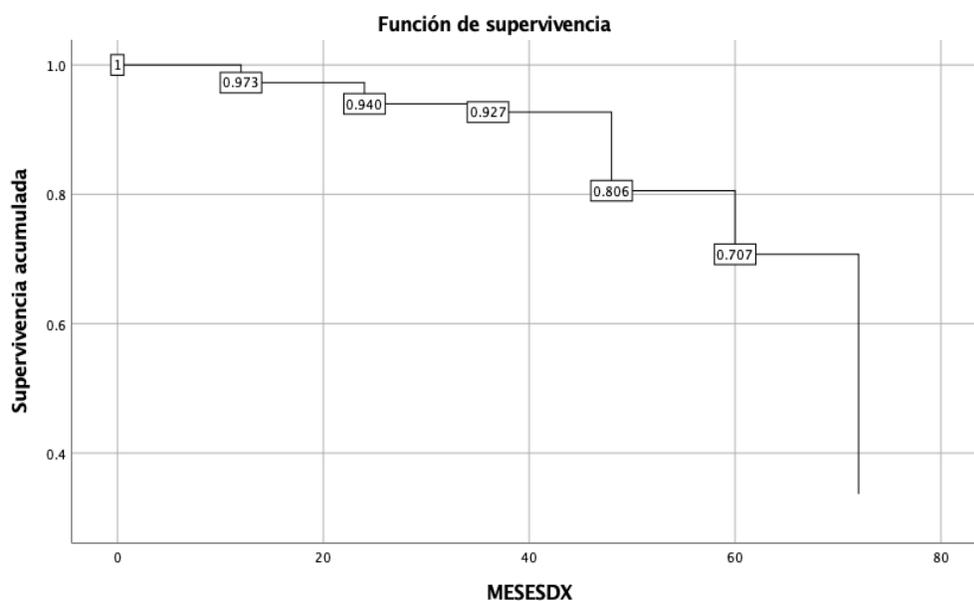
Tabla 7

Sobrevida en meses de pacientes con LLA en el HIM 2014-2019

Intervalo meses de seguimiento	Vivos	Fallecidos	Porcentaje fallecidos	Porcentaje de vivos	Sobrevida acumulada
0-11	121	3	3%	97%	97%
12-23	95	3	3%	97%	94%
24-35	80	1	01%	99%	93%
36-47	67	8	13%	87%	81%
48-59	47	5	12%	88%	71%
60-71	30	11	52%	48%	34%
< -72	1	0	00%	1.00%	34%
La mediana del tiempo de supervivencia es 66.71%					

Figura 2

Sobrevida en meses de seguimiento desde su diagnóstico.



Prevalencia

En el periodo 2014 -2019 se identificaron 190 niños con diagnóstico de LLA, en dicho periodo el servicio de oncología pediátrica del HIM atendió un total de 466 casos de cáncer, por lo que se registra una prevalencia de 40.77% de casos de LLA por cada 100 niños atendidos en dicho servicio como se muestra en la Tabla 8 y Figura 3 .

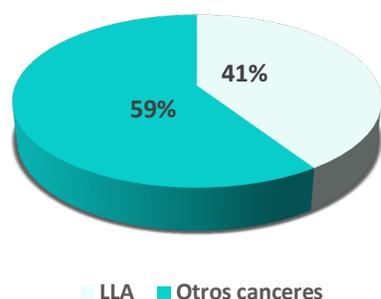
Tabla 8

Prevalencia de LLA en el HIM 2014-2019

Diagnóstico	Número de Casos	Porcentaje
LLA	190	40.77
Otros cánceres	276	59.23
Total	466	100

Figura 3

Prevalencia de LLA en el Hospital Infantil de Morelia 2014-2019



Edad al diagnóstico

Se analizaron 121 pacientes diagnosticados con LLA atendidos en el HIM, el rango de edad al diagnóstico es de 8 meses a 17 años, especificando la mediana de 8.5 años, la moda 4 años con un porcentaje de 14 %, con un promedio de edad de 7.1.(Tabla 9, 10 y Figura 4 y 5.)

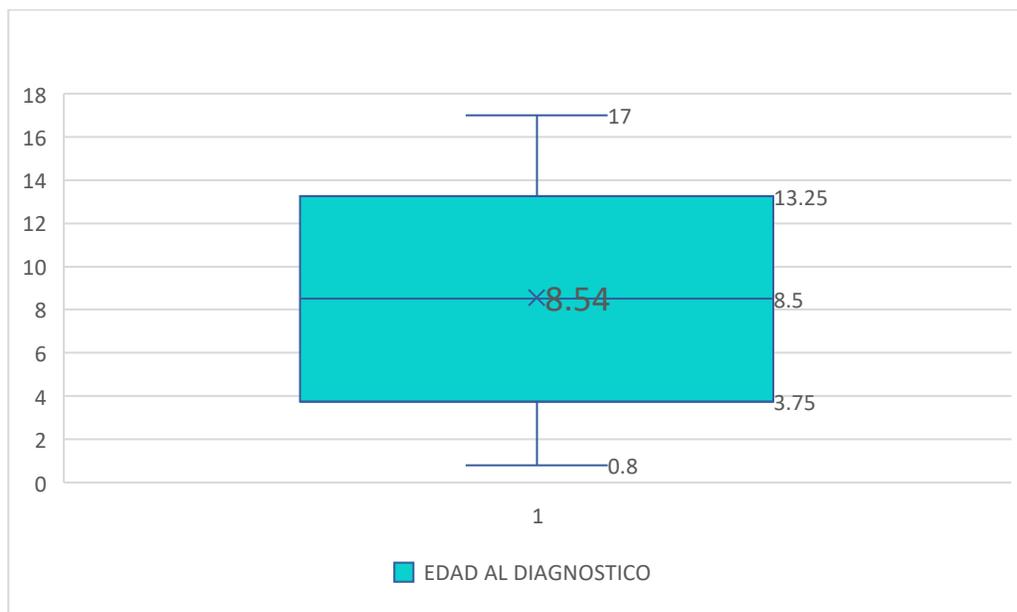
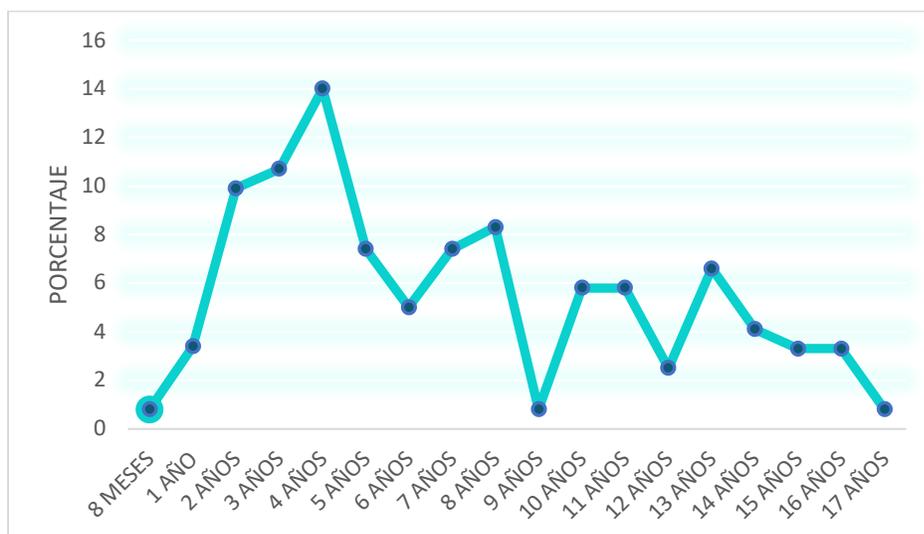
Tabla 9

Medidas de tendencia central de la edad al diagnóstico de LLA

Medida	Valor
Media	7.16 años
Moda	4 años
Mediana	8.5 años
Rango	16 años
Valor Mínimo	8 meses
Valor Máximo	17 años

Tabla 10*Distribución de la edad al diagnóstico por años cumplidos*

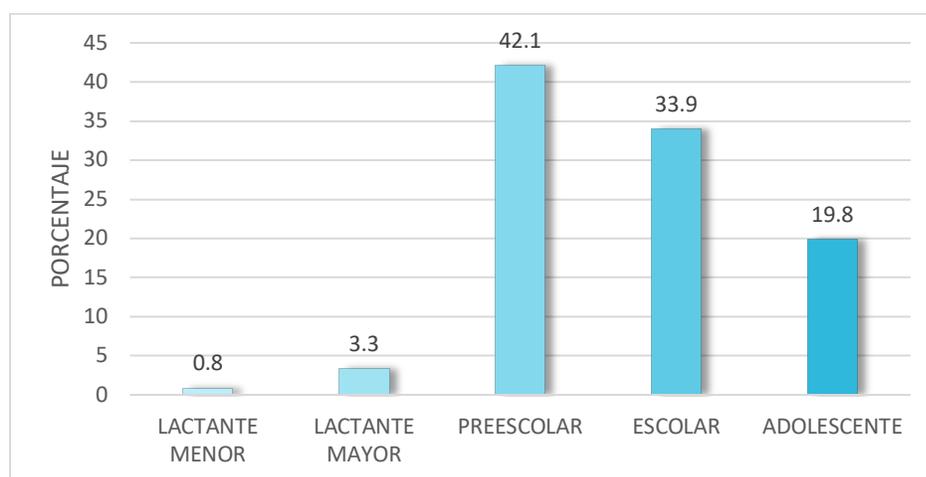
Edad al diagnóstico	Número de casos	Porcentaje
Menor de 1 año (8 Meses)	1	0.8
1 año	4	3.3
2 años	12	9.9
3 años	13	10.7
4 años	17	14
5 años	9	7.4
6 años	6	5
7 años	9	7.4
8 años	10	8.3
9 años	1	0.8
10 años	7	5.8
11 años	7	5.8
12 años	3	2.5
13 años	8	6.6
14 años	5	4.1
15 años	4	3.3
16 años	4	3.3
17 años	1	0.8
Total	121	100

Figura 4*Caja y Bigotes de edad al diagnóstico***Figura 5***Distribución de la edad al diagnóstico por años cumplidos***Grupo de edad**

Por grupo de edad al momento del diagnóstico predominó en los preescolares con el 42.1% y solamente se presentó un caso en los lactantes menores (Tabla 11 y Figura 6)

Tabla 11*Distribución de la edad al diagnóstico por grupo etario*

Edad por grupo	Número de Casos	Porcentaje
Lactante menor	1	0.8
Lactante mayor	4	3.3
Preescolar	51	42.1
Escolar	41	33.9
Adolescente	24	19.8
Total	121	100

Figura 6*Distribución de la edad al diagnóstico por grupo etario***Edad actual al 2019**

Se analizaron 121 pacientes diagnosticados con LLA atendidos en el hospital infantil, el rango de edad actual es de 20 años teniendo un valor mínimo de 9 meses y un máximo de 21 años, especificando la mediana de 10.54 años, la edad actual con más frecuencia es de 8 años con un porcentaje de 14%, con un promedio de edad de 9.26. (Tabla 12, 13 y Figura 7 y 8)

Tabla 12*Medidas de tendencia central de edad actual en los pacientes con LLA al 2019*

Medida	Valor
Media	9.26 años
Moda	8 años
Mediana	10.54 años
Rango	20 años
Valor Mínimo	9 meses
Valor Máximo	21 años

Tabla 13*Edad de pacientes con LLA al 2019*

Edad actual	Número de Casos	de Porcentaje
9 meses	1	0.8
1 años	1	0.8
2 años	4	3.3
3 años	3	2.5
4 años	10	8.3
5 años	10	8.3
6 años	14	11.6
7 años	7	5.8
8 años	17	14
9 años	4	3.3
10 años	4	3.3
11 años	9	7.4
12 años	3	2.5
13 años	5	4.1
14 años	7	5.8
15 años	9	7.4

16 años	3	2.5
17 años	3	2.5
18 años	1	0.8
19 años	4	3.3
20 años	1	0.8
21 años	1	0.8
Tola	121	100

Figura 7

Caja y Bigotes de edad al 2019

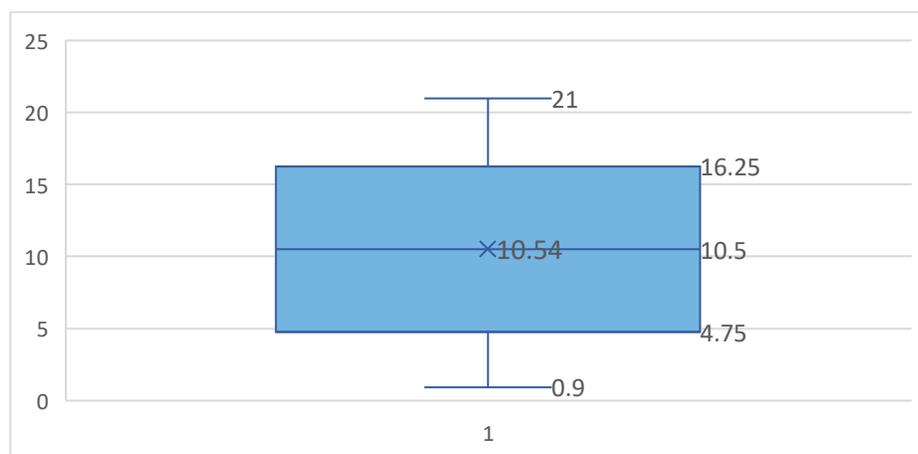
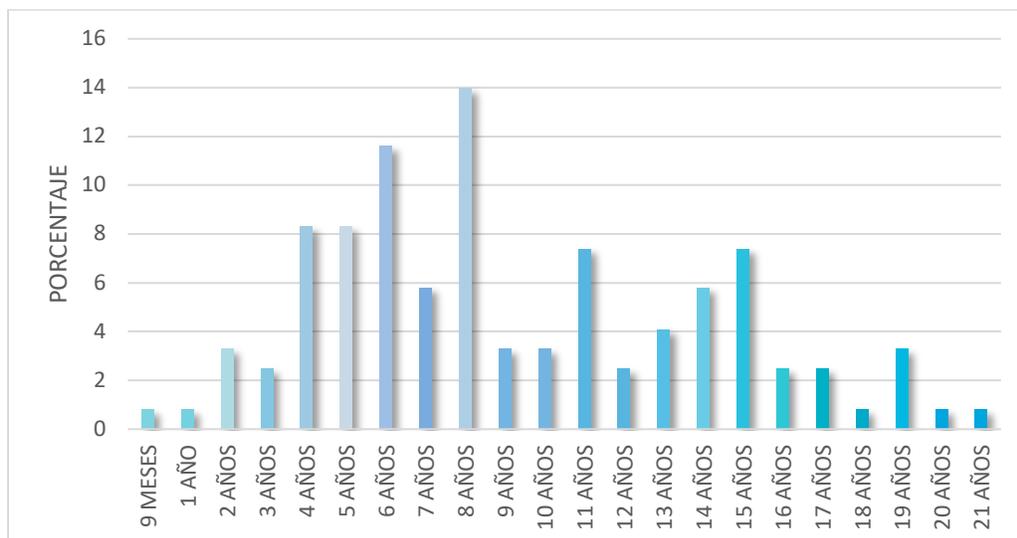
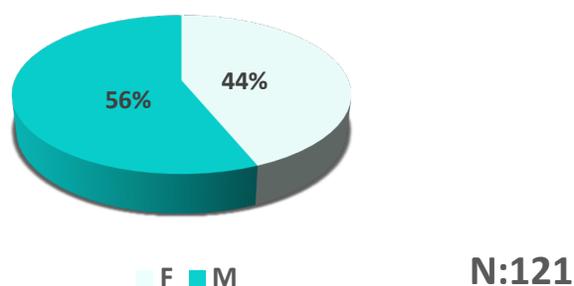


Figura 8*Edad de pacientes con LLA al 2019***Sexo**

La LLA resulto ser más frecuente en hombres con 56.2 % que en mujeres con 43.8%. (Tabla 14 y Figura 9)

Tabla 14*Distribución según sexo*

Sexo	Número de casos	Porcentaje
F	53	43.8
M	68	56.2
Total	121	100

Figura 9*Distribución según el sexo***Lugar de residencia**

Se encontró que la mayoría de los pacientes diagnosticados son originarios de Morelia con 12.4 %. Seguidos de Apatzingán, Huetamo, Pátzcuaro y Uruapan con un porcentaje de 4.1% , se encontraron 2 pacientes de Guerrero con un porcentaje de 1.7% y 1 del estado de Guanajuato con 0.8%. (Tabla 15)

Tabla 15*Distribución de los casos de LLA por municipio de residencia*

Municipio	Número de Casos	Porcentaje
Morelia	15	12.4
Apatzingán	5	4.1
Huetamo	5	4.1
Pátzcuaro	5	4.1
Uruapan	5	4.1
Ciudad Hidalgo	5	4.1
Zinapécuaro	4	3.3

Cherán	3	2.5
La Piedad	3	2.5
Nueva Italia	3	2.5
Puruándiro	3	2.5
Salvador Escalante	3	2.5
Tacámbaro	3	2.5
Zacapu	3	2.5
Zamora	3	2.5
Zitácuaro	3	2.5
Contepec	2	1.7
Cuitzeo	2	1.7
Lázaro Cárdenas	2	1.7
Mujica	2	1.7
Villa Madero	2	1.7
Ziracuaretiro	2	1.7
Aguililla	1	0.8
Álvaro Obregón	1	0.8
Angamacutiro	1	0.8
Angangueo	1	0.8
Atapaneo	1	0.8
Charo	1	0.8
Chilchota	1	0.8
Chucándiro	1	0.8
Churumuco	1	0.8
Coeneo	1	0.8
Copándaro	1	0.8
Erongaricuaró	1	0.8
Guerrero	1	0.8
Ixtlán	1	0.8
Jiquilpan	1	0.8
La Huacana	1	0.8

Los Reyes	1	0.8
Maravatío	1	0.8
Mpio. Tuxpan	1	0.8
Mpio. Cotija	1	0.8
Nahuatzen	1	0.8
Nuevo	1	0.8
Parangaricutiro		
Peribán	1	0.8
Purépero	1	0.8
Queréndaro	1	0.8
Quiroga	1	0.8
Tacambáro	1	0.8
Tangamandapio	1	0.8
Chavinda	1	0.8
Tarímbaro	1	0.8
Tinguindín	1	0.8
Tiquicheo	1	0.8
Tlalpujahuá	1	0.8
Tocumbo	1	0.8
Turicato	1	0.8
Tzintzuntzan	1	0.8
Uriangato	1	0.8
Zinaparo	1	0.8
Municipios de Guerrero (Zihuatanejo)	2	1.7
Municipio de Guanajuato (Uriangato)	1	0.8
Total	121	100

Frecuencia de Diagnóstico de LLA por año

Por años de diagnóstico el 2019 fue el año con ms casos (24%) la menor frecuencia se dio en 2018 con 10.7%. (Tabla 16 y Figura 10)

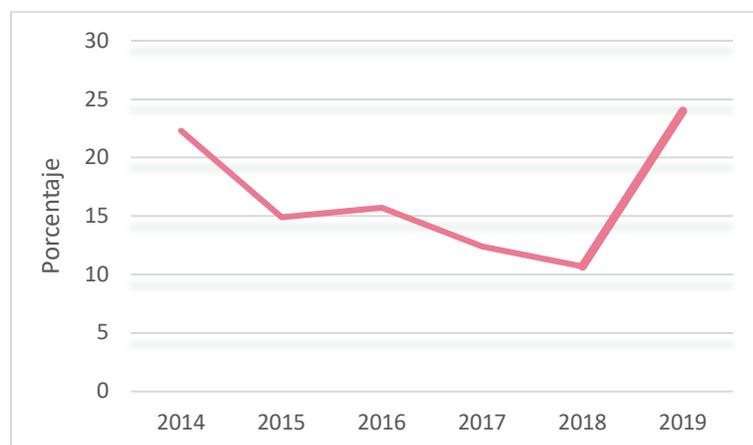
Tabla 16

Número de casos de pacientes diagnosticados por año.

Diagnóstico	Número de casos	Porcentaje
2014	27	22.3
2015	18	14.9
2016	19	15.7
2017	15	12.4
2018	13	10.7
2019	29	24
Total	121	100

Figura 10

Pacientes diagnosticados por año



Factores pronóstico

Inmunofenotipo.

De los pacientes analizados se encontró que la mayoría, con 62% presentó inmunofenotipo pre B. Seguimiento de B temprana con 19.8% y por último tenemos B infidelidad de linaje CD13 y CD66 Aberración genética CD66 y pre B infidelidad de linaje CD33 y CD13 con 0.8%. (Tabla 17 y Figura 11)

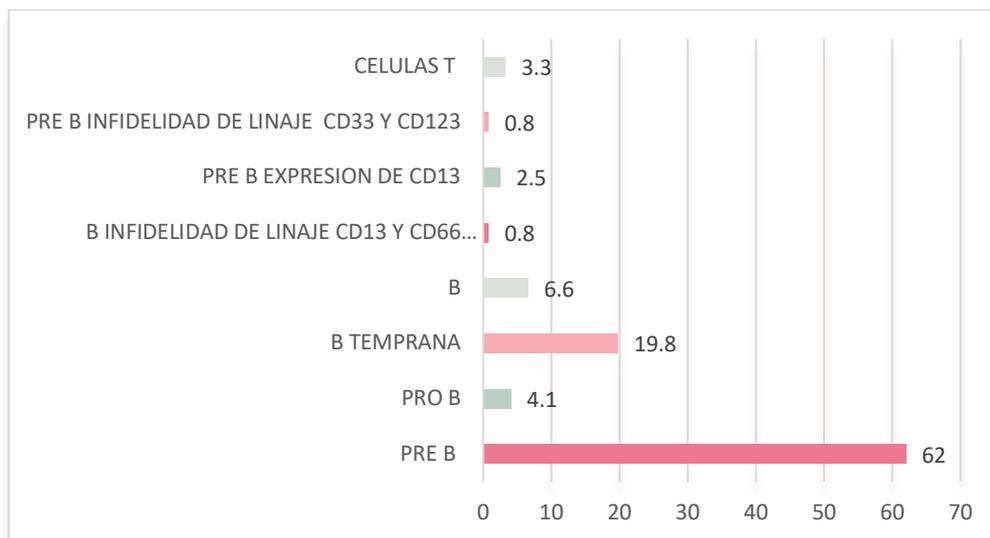
Tabla 17

Frecuencias de inmunofenotipo

Inmunofenotipo	Número de casos	Porcentaje
Pre B	75	62
B temprana	24	19.8
B	8	6.6
Pro B	5	4.1
Células T	4	3.3
Pre B expresión de CD13	3	2.5
B infidelidad de linaje CD13 y CD66 Aberración genética CD66	1	0.8
Pre B Infidelidad de Linaje CD33 Y CD13	1	0.8
Total	121	100

Figura 11

Frecuencias de inmunofenotipo



Cariotipo.

De los pacientes estudiados se encontró que el cariotipo más común es 46 xy con 45.5% , seguido de 46 xx con 33.9% ;en cuanto a las trisomías 21 con 47 xy se encuentra en 3.3% y la trisomía 1 con 47 xx se encuentra con 1.7%, las restantes translocaciones se encuentra con 0.8%, siendo las de menor frecuencia.(Tabla 18 y Figura 12)

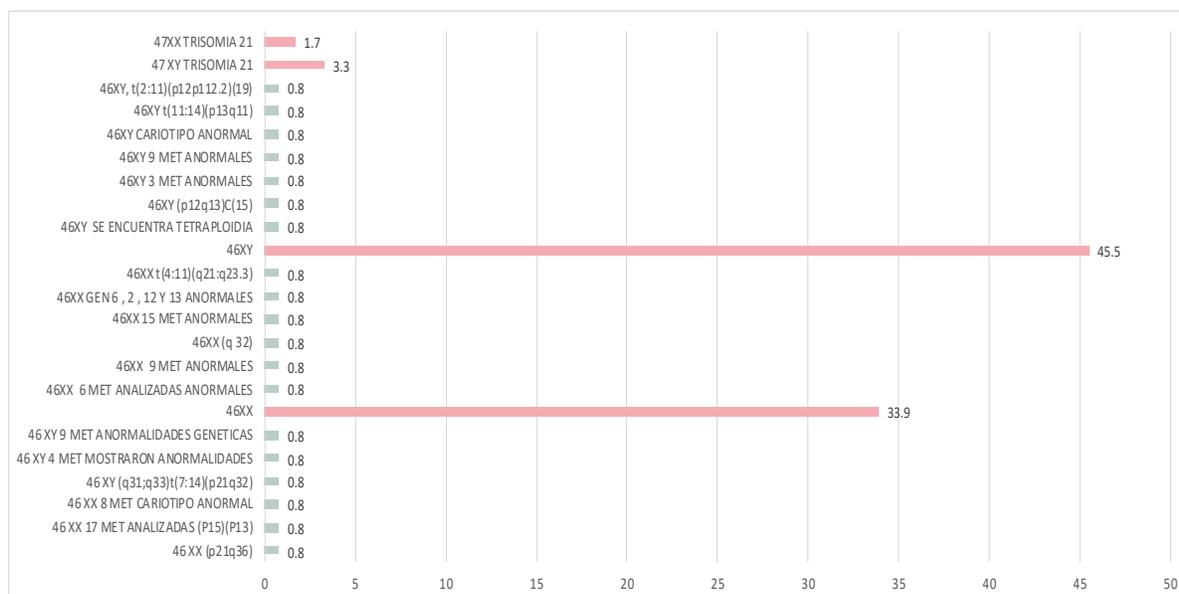
Tabla 18

Frecuencia cariotipo

Cariotipo	Número de casos	Porcentaje
46xy	55	45.5
46xx	41	33.9
47xy trisomía 21	4	3.3
47xx trisomía 21	2	1.7
46 XX (p21q36)	1	0.8
46 XX 17 met analizadas (P15)(P13)	1	0.8
46 XX 8 met cariotipo anormal	1	0.8
46 XY (q31;q33)t(7:14)(p21q32)	1	0.8
46 XY 4 met mostraron anormalidades	1	0.8
46 XY 9 met anormalidades genéticas	1	0.8
46XX 6 met analizadas anormales	1	0.8
46XX 9 met anormales	1	0.8
46XX (q 32)	1	0.8
46XX 15 met anormales	1	0.8
46XX gen 6 , 2 , 12 y 13 anormales	1	0.8
46XX t(4:11)(q21:q23.3)	1	0.8
46XY se encuentra tetraploidía	1	0.8
46XY (p12q13)C(15)	1	0.8
46XY 3 met anormales	1	0.8
46XY 9 met anormales	1	0.8
46XY cariotipo anormal	1	0.8
46XY t(11:14)(p13q11)	1	0.8
46XY, t(2:11)(p12p12)(19)	1	0.8
Total	121	100

Figura 12

Frecuencia cariotipo



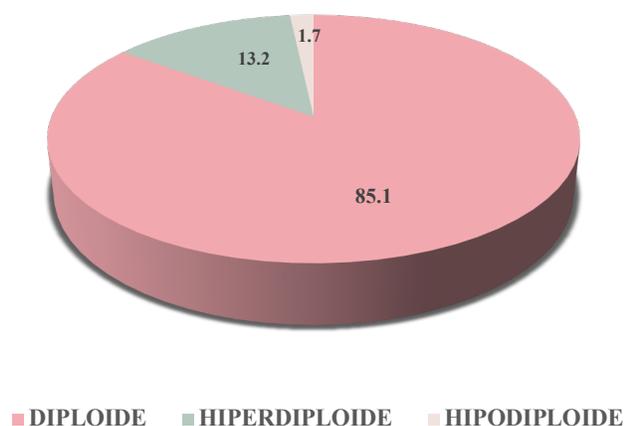
Índice de DNA.

De los pacientes analizados se encontró que el 85.1% presentaba un índice de DNA diploide y tan solo el 1.7% presentó hipoploidía. (Tabla 19 y Figura 13)

Tabla 19

Clasificación de Índice de DNA

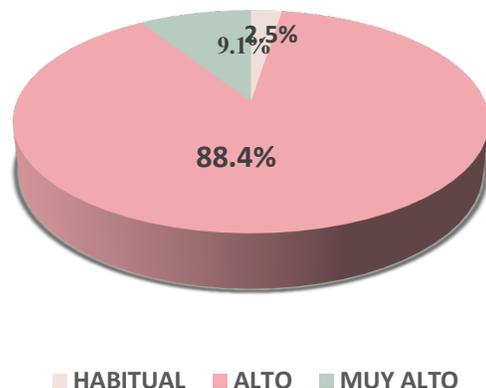
Clasificación	Número de casos	Porcentaje
Diploide	103	85.1
Hiperploide	16	13.2
Hipoploide	2	1.7
Total	121	100

Figura 13*Clasificación Índice de DNA***Clasificación de Riesgo al diagnóstico.**

De los pacientes que se analizaron el 88.4% presentó un riesgo alto, y tan solo 2.5% presentó riesgo habitual. (Tabla 20 y Figura 14).

Tabla 20*Clasificación de riesgo al diagnóstico*

Riesgo	Número de casos	Porcentaje
Habitual	3	2.5
Alto	107	88.4
Muy Alto	11	9.1
Total	121	100

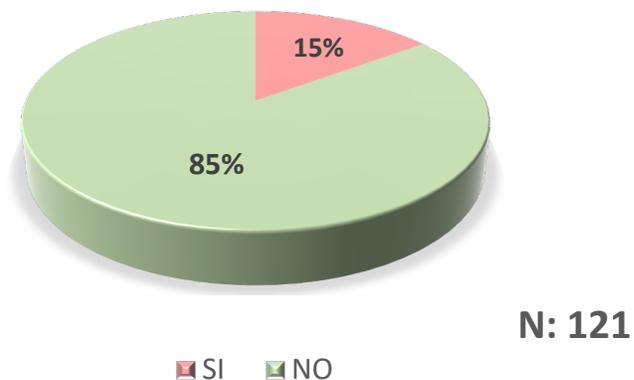
Figura 14*Clasificación de riesgo al diagnóstico***Tratamiento****Inducción**

Los pacientes con LLA que no se encuentran en fase de inducción corresponden a 85% siendo la mayoría, los que si se encuentran en fase de inducción corresponden a un 14.9%.(Tabla 21 y Figura 15)

Tabla 21*Inducción*

Inducción	Número de casos	Porcentaje
Si	18	14.9
No	103	85.1
Total	121	100

Figura 15
Inducción



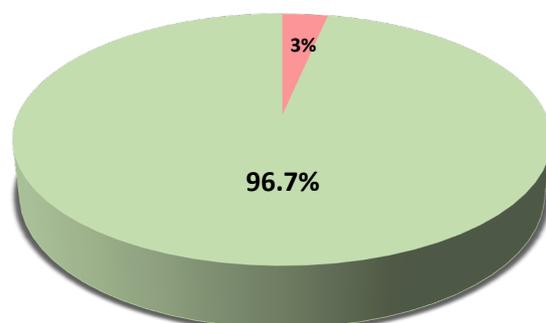
Enfermedad mínima residual

La mayoría de los pacientes con LLA resultaron con EMR no detectada con 96.7%, los que tuvieron EMR detectada fueron 3.3 %. (Tabla 22 y Figura 16)

Tabla 22

EMR

EMR	Número de casos	Porcentaje
Detectada	4	3.3
No detectada	117	96.7
Total	121	100

Figura 16*EMR***N:121**

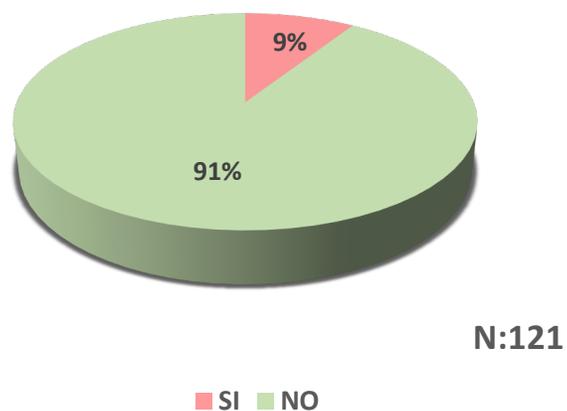
■ DETECTADA ■ NO DETECTADA

Intensificación

Los pacientes con LLA que se encuentran en fase de intensificación corresponde al 9.1% y los que no se encuentran en dicha fase con 90.9% siendo estos últimos la mayoría. (Tabla 23 y Figura 17)

Tabla 23.*Intensificación*

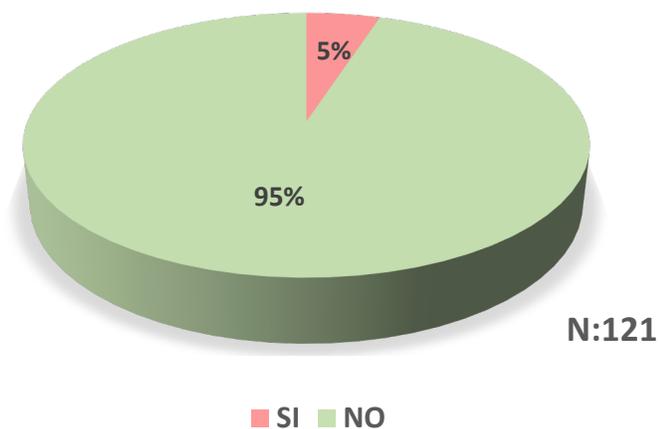
Intensificación	Número de casos	de Porcentaje
Si	11	9.1
No	110	90.9
Total	121	100

Figura 17*Intensificación***Consolidación**

Los pacientes con LLA que se encuentran en fase de consolidación corresponden al 5%, mientras que los que no se encuentran en esta fase corresponden al 95%, siendo estos últimos la mayoría. (Tabla 24 y Figura 18)

Tabla 24*Consolidación*

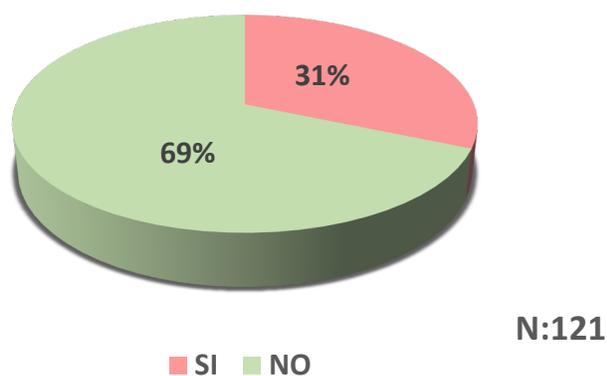
Consolidación	Número de casos	de Porcentaje
Si	6	5
No	115	95
Total	121	100

Figura 18*Consolidación***Mantenimiento**

Los pacientes de LLA que se encuentran en la fase de mantenimiento corresponden al 31.4 % mientras que los que no se encuentran en fase de mantenimiento corresponden al 68.6 %. (Tabla 25 y Figura 19)

Tabla 25*Mantenimiento*

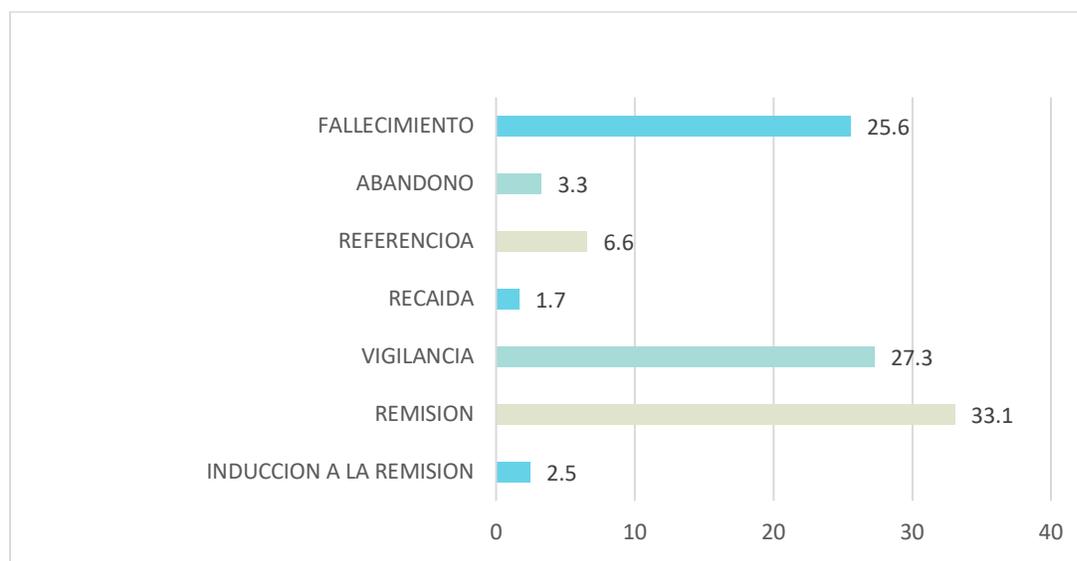
Mantenimiento	Número de casos	Porcentaje
Si	38	31.4
No	83	68.6
Total	121	100

Figura 19*Mantenimiento***Evolución**

De los pacientes estudiados la mayoría se encuentra en remisión con 33.1%, 33% se encuentran en vigilancia mientras que tan solo el 1.7% se encuentra en recaída. (Tabla 26 y Figura 20)

Tabla 26*Evolución*

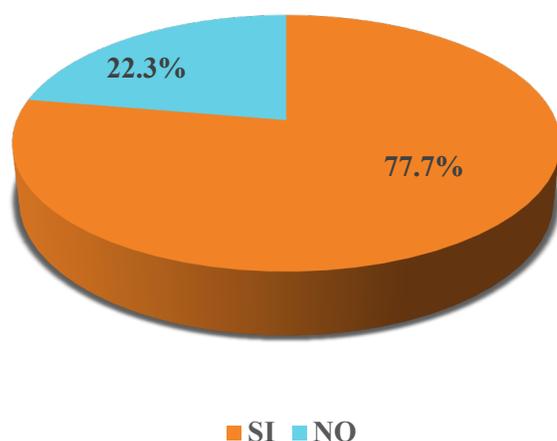
Evolución	Número de casos	Porcentaje
Inducción a la remisión	3	2.5
Remisión	40	33.1
Vigilancia	33	27.3
Recaída	2	1.7
Referencia	8	6.6
Abandono	4	3.3
Fallecimiento	31	25.6
Total	121	100

Figura 20*Evolución***Remisión**

De los pacientes analizados el 77.7% se encuentran en remisión , mientras que el 22.3% no se encuentran en remisión. (Tabla 27 y Figura 21)

Tabla 27*Remisión*

Remisión	Número de Casos	Porcentaje
Si	94	77.7
No	27	22.3
Total	121	100

Figura 21*Remisión***Vigilancia**

De los pacientes analizados la mayoría que corresponde aun 73.16% no se encuentran en vigilancia en este momento y el año 2019 fue donde se registraron mayor número de vigilancias con 9.9%. (Tabla 28 y Figura 22)

Tabla 28*Vigilancia*

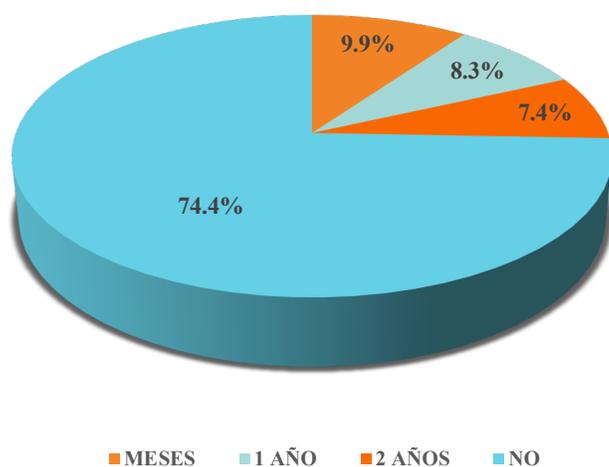
Vigilancia	Número de casos	Porcentaje
2017	9	7.4
2018	11	9.1
2019	12	9.9
No	89	73.16
Total	121	100

Figura 22*Vigilancia***Tiempo de vigilancia**

De los pacientes analizados la mayoría no se encuentra en vigilancia con 74.4% y el 9.9% apenas llevan algunos meses de vigilancia. (Tabla 29 y Figura 23)

Tabla 29*Tiempo de vigilancia*

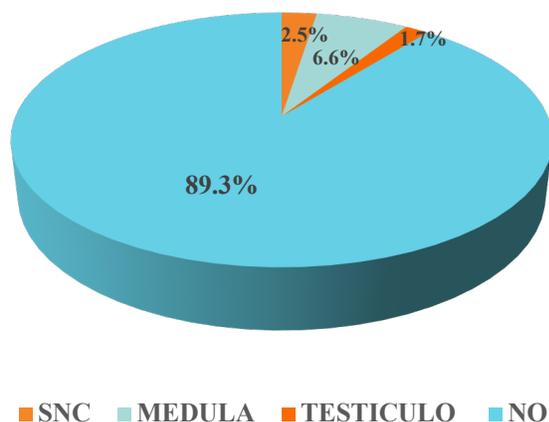
Tiempo de vigilancia	Número de Casos	Porcentaje
Meses	12	9.9
1 año	10	8.3
2 años	9	7.4
NO	90	74.4
Total	121	100

Figura 23*Tiempo de vigilancia***Recaída**

De los pacientes analizados el 89.3% no se encuentran en recaída al momento del estudio, el 6.6% ha presentado recaída en médula, mientras que el 1.7% ha presentado recaída en testículo. (Tabla 30 y Figura 24)

Tabla 30*Recaída*

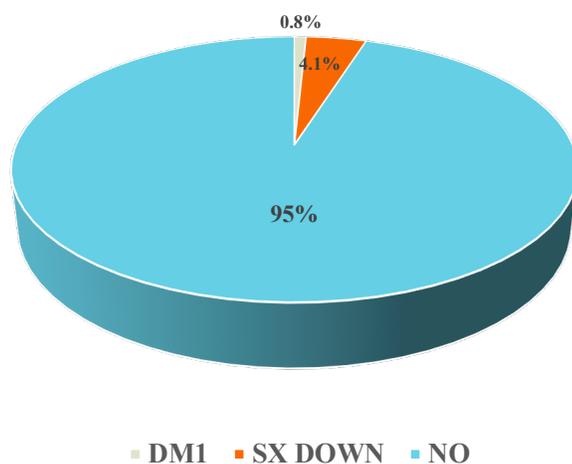
Recaída	Número de casos	Porcentaje
SNC	3	2.5
Medula	8	6.6
Testículo	2	1.7
NO	108	89.3
Total	121	100

Figura 24*Recaída***Patología agregada**

El 95% no cuenta con patología agregada. El 4.1% presento trisomía 21 y solo una paciente con 0.8% DM1. (Tabla 31 y Figura 25)

Tabla 31*Patología agregada*

Patología agregada	Número de casos	Porcentaje
DM1	1	0.8
Sx down	5	4.1
No	115	95.0
Total	121	100

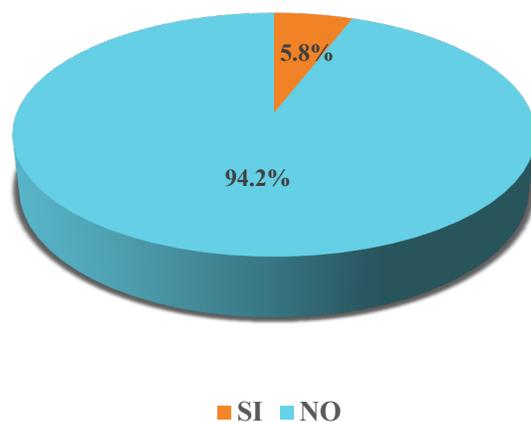
Figura 25*Patología agregada***Referencia**

De los pacientes analizados 94.2% no se refirieron mientras que el 5.8% fue referido a alguna otra unidad médica. (Tabla 32 y Figura 26)

Tabla 32*Referencia*

Referencia	Número de Casos	Porcentaje
Si	7	5.8
No	114	94.2
Total	121	100

Figura 26
Referencia



Alta voluntaria

De los pacientes analizados ninguno solicitó el Alta voluntaria.

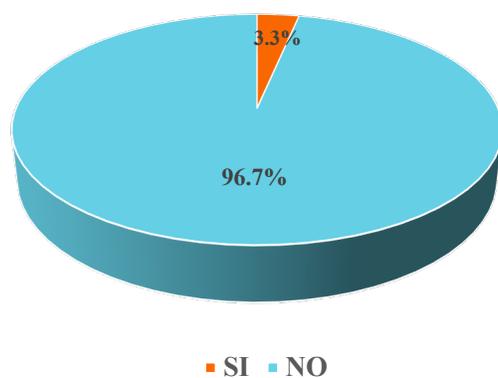
Abandono

De los pacientes analizados 96.7% no abandonaron mientras que el 3.3% abandonó el servicio y por lo tanto el tratamiento. (Tabla 33 y Figura 27)

Tabla 33

Abandono

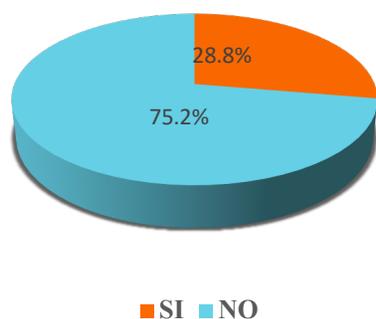
Abandono	Número de casos	Porcentaje
Si	4	3.3
No	117	96.7
Total	121	100

Tabla 27*Abandono***Fallecimiento**

De los pacientes analizados 75.2% no han fallecido hasta el momento del estudio, mientras que 28.8% ya falleció. (Tabla 34 y Figura 28)

Tabla 34*Fallecimiento*

Fallecimiento	Número de casos	Porcentaje
Si	30	28.8
No	91	75.2
Total	121	100

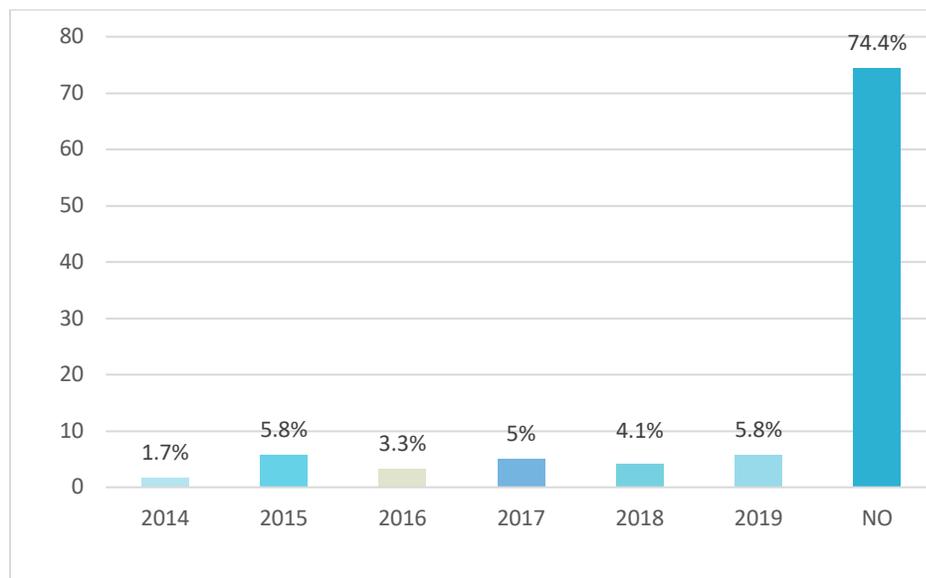
Figura 28*Fallecimiento***Año de fallecimiento**

De los pacientes analizados los años 2015 y 2019 tuvo mayor número de fallecimiento con 5.8% , mientras que el 74.4% de los pacientes no han fallecido , mientras que el 2014 ha tenido menos muertes con 1.7%.

(Tabla 35 y Figura 29).

Tabla 35*Año de fallecimiento*

Año de fallecimiento	Número de casos	Porcentaje
2014	2	1.7
2015	7	5.8
2016	4	3.3
2017	6	5.0
2018	5	4.1
2019	7	5.8
No	90	74.4
Total	121	100

Figura 29*Año de fallecimiento*

Sobrevida Global

La sobrevida global de los 121 pacientes estudiados fue de 64.5% ; el 25.6% corresponde a los pacientes que fallecieron , el 9.9% corresponde a los datos censurados los cuales fueron aquellos que abandonaron el tratamiento o se refirieron. (Tabla 36 y Figura 30)

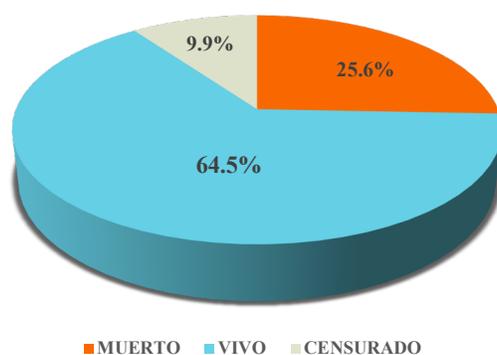
Tabla 36

Descripción de SG

Descripción	Número Pacientes	Porcentaje
Vivo	78	64.5
Muerto	31	25.6
Censurado	12	9.9
Total	121	100

Figura.30

Porcentajes de SG



Discusión

El presente estudio se realizó en el HIM, en donde se estudió la SG en un periodo de 6 años comprendido del año 2014 al 2019.

La población fue de 121 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se analizó la SG y sobrevida respecto al tiempo de seguimiento desde su fecha de diagnóstico hasta el 31 de diciembre del 2019 ; En cuanto a la sobrevida de acuerdo al tiempo de seguimiento se encontró que la sobrevida acumulada fue de un 97% de los 0 a los 12 meses y un 34% de los pacientes que llevan un seguimiento a 72 meses.

La SG de los 121 pacientes que se analizaron fue de 64.5% ; los pacientes que fallecieron durante el periodo estudiado fueron 25.6% ; En las tablas de vida los pacientes censurados son aquellos que abandonaron o se refirieron a otro hospital y no se conoce su estado actual, estos pacientes censurados ocupan el 9.9%. De acuerdo a lo anterior, la SG de los pacientes con LLA atendidos en el HIM está por debajo de la media; de acuerdo con (Lustosa de Sousa ,2015 ;Roncera Salas,2018) desde el 2015 se espera que la SG de los pacientes sea de 80% a 90% en países desarrollados, y México es un país que se encuentra en vías de desarrollo. En un estudio que se realizó en el Hospital de la Niñez Oaxaqueña y el Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca Chargoy-vivaldo (2018) tuvieron una SG de 63% teniendo como objeto de estudio 85 pacientes, de los cuales fallecieron el 20%; comparados con ellos, la SG del HIM fue mayor por 4.5%, aunque la mortalidad del HIM fue mayor por 5.6%. En el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas la sobrevida fue de 42% en 210 pacientes durante 60 meses , (Lepe-Zúñiga et al. (2018) mientras que en el HIM a los 60 meses fue de 34% estando por debajo de lo que los autores reportaron. Rivera-Luna *et al.* (2017) comenta que en México hasta el 2017 se tenía una SG de 80%; comparando los resultados de este estudio está 15.5% debajo de la media nacional en dicho año.

Estudios multicéntricos realizados en algunos países desarrollados describen un incremento de la sobrevida hasta de 80 %, mientras que en el Centro de América y el Caribe se reportan valores de sobrevida hasta de 48 %; en Perú se registro una SG de 67.6% (Roncera-Salas *et al.* (2018). Comparado con Perú que es un país en desarrollo como se comenta en el artículo solo están 3.1% por arriba de la sobrevida del HIM con 64.5% . La SG depende mucho del estado socioeconómico,

de los nuevos avances diagnósticos y de los protocolos de tratamiento que se estén utilizando en cada país .

La edad al diagnóstico es también un factor pronóstico ya que se ha descrito en la literatura que los pacientes menores de 1 y mayores 10 años tienen un peor pronóstico. En el HIM se encontró una frecuencia de edad de entre los 3 y los 8 años con un pico a los 4 años, los pacientes que tuvieron un diagnóstico antes del primer año de edad fallecieron. En el Hospital Infantil de México Layton-Tovar (2015) comenta que su prevalencia de edad fue entre los 2 y 4 años , en Brasil su edad al diagnóstico Lustosa de Sousa *et al.* (2015) fue de 1 a 9 años, en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas se encontró una prevalencia entre 1 y 10 años de edad(Lepe-Zúñiga *et al.* (2018), comparando los resultados de esos reportes el HIM está dentro del rango de edad con otros estudios previamente realizados.

Se ha descrito también que existe una mayor frecuencia de presentar LLA en el sexo masculino, y en el HIM no fue la excepción, de los 121 pacientes evaluados 56.2% fueron masculinos y 43.8% femeninos. En el estudio de Lustosa de Sousa *et al.* (2015) el 68.8% de sus pacientes analizados corresponde al género masculino, en Chiapas 49.7% corresponde al género masculino mientras que al femenino 36.4% Lepe-Zúñiga *et al.* (2018); En Estados Unidos se realizó un estudio evaluando los años 2001-2014 e igualmente el género masculino tuvo mayor frecuencia con un porcentaje de 38% y el género femenino con 29.7% (Atienza, 2016; Siegel , 2017) estos autores señalan que el sexo masculino tiene mayor riesgo de presentar LLA y que incluso es de mal pronóstico, ya que el género masculino puede presentar recaída a testículo que es sitio santuario.

En los pacientes con LLA es importante conocer el lugar de residencia, ya que nos permite conocer si existen factores ambientales a los que estén expuestos y que les permita desarrollar la enfermedad. En el HIM se encontró que la mayoría de los pacientes son originarios de Morelia con 12.4%, seguido de Apatzingán, Huetamo, Pátzcuaro y Uruapan con 4.1%. Michoacán es conocido como un estado agricultor, y por lo tanto existe exposición a plaguicidas que son oncogénicos, en el estudio de Casas (2017) se comenta que los municipios de Michoacán donde hay más exposición a plaguicidas incluso intoxicaciones por estos mismos, son : Morelia, Zamora, Zitácuaro, Pátzcuaro, Uruapan , La Piedad, Apatzingán y Lázaro Cárdenas; lo que concuerda con la frecuencia de los casos de LLA encontrados en este estudio.

Para el diagnóstico y evaluación de los factores pronóstico de los pacientes con LLA, se evalúa al paciente clínicamente , y se realizan estudios de gabinete , entre los que se encuentra los estudios

moleculares que se realizan por medio de citometría de flujo , Estos dan información acerca de la estirpe (inmunofenotipo), cariotipo , índice de DNA y riesgo, que son importantes para conocer el pronóstico del paciente y así adecuar el tratamiento individualmente. En el HIM se encontró que en la mayoría de los pacientes diagnosticados con LLA, el inmunofenotipo más frecuente es de células B. En el HIM se realiza el estudio completo del inmunofenotipo y con ello se puede saber el estadio de LLA, el más frecuente fue Pre B con 62%. Así mismo se encontraron varios estadios de presentación de las célula B y la expresion de CD13 en 3.3%. En células B también se presentó la expresión de CD33 en 0.8%; la menos frecuente en cuanto a inmunofenotipo fue T con 3.3%. En el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas encontraron 84.8% de pacientes que presentaron inmunofenotipo B y tan solo 4.8% T (Lepe-Zúñiga *et al.* (2018). Al igual que el HIM presentaron más diagnósticos con inmunofenotipo B, Pico & Custodio (2019) encontraron 29.4% de células Pre B, menor frecuencia que en la población del HIM; encontraron también 1.9% de Pro B; mientras que en el HIM se obtuvo una frecuencia de 4.1% de Pro B, el HIM obtuvo 6.6% de frecuencia de B común mientras que en dicho estudio encontraron 60.4% de ese inmunofenotipo, siendo B común el más frecuente y , el porcentaje de células T encontradas fue de 8.2% mayor al HIM.

Dentro del cariotipo se pueden mostrar distintas translocaciones y en el HIM se lograron diferenciar algunas. El cariotipo más frecuente fue 46xy con 45.5% de frecuencia, el segundo más frecuente fue 46xx con 33.9%, en algunos pacientes del HIM se presentaron algunas traslocaciones mencionadas en la literatura como t(7:14)(p21q32) con 0.8%, t(11:14)(p12q11) 0.8% y t(2:11)(p12p12) con 0.8%, t(4:11)(q21p23) con 0.8% , en los niños mexicanos esta translocación esta reportada de 1- 4%. Pico & Custodio (2019) en su estudio reportan t(4:11) con 15.6% más frecuente que en el HIM. En Oaxaca Chargoy-Vivaldo (2018) encontraron algunas de las traslocaciones antes mencionadas a excepción de las que se encontraron en el HIM .

Dentro de estas anormalidades genéticas o traslocaciones se encuentra trisomía 21 (Sx Down). El hecho de presentar de base alguna anormalidad genética, puede predisponer a algunas más, en el HIM se reporto 47xy con 3.3% y 47xx con 1.7% de frecuencia, lo que coincide con Chargoy-Vivaldo (2018) que encontraron entre sus pacientes enfermedades agregadas a la ya patología de base LLA , entre ellas Síndrome de Down.

El riesgo es una clasificación que consiste en la agrupación de ciertas características de la LLA. En el HIM el 88.4% se encuentra en un riesgo alto, 9.1% muy alto y 2.5% se encuentran en riesgo habitual. No hay un estándar específico para la definición del riesgo; hasta el momento se utilizan las características moleculares, la presentación de alguna traslocación, el nivel socioeconómico del paciente y alguna enfermedad agregada que pueda complicar más la enfermedad. Lepe-Zúñiga *et al.* (2018) explica que la mayoría de sus pacientes también presentan un riesgo alto y solo en dos casos presentaron bajo riesgo; quizá se tendría que evaluar la clasificación que lleva acabo cada hospital , ya que cada estado y población son muy diferentes por su estado socioeconómico, la exposición a ciertos factores de riesgo, el tiempo que transcurrió para que el paciente llegara a ser atendido, por lo tanto se tendría que acoplar esta clasificación a las necesidades de la población a tratar.

Conclusiones

Se planteo el objetivo de analizar la SG en HIM y de acuerdo a la literatura encontrada se estimo que la SG podria oscilar entre un 70 y 80 %; algunos estudios comentan que en paises desarrollados la SG puede alcanzar hasta un 90% y en paises subdesarrollados o en vías de desarrollo como lo es México puede alcanzar hasta un 80%. La presente tesis analizó la SG de los pacientes con LLA del HIM en el periodo comprendido del año 2014 - 2019 ,la cual corresponde a 64.5% , este resultado se encuentra debajo de la SG de la hipotesis planteada y también del porcentaje que se estima en los paises subdesarrollados como lo es México. El porcentaje de SG obtenido en el HIM podría ser consecuencia de un retardo en el diagnóstico, que generalmente se debe a que la población no cuenta con la suficiente información sobre el cáncer infantil , especificamente los datos de alarma de LLA y llegan demasiado tarde a sus centros de salud , que es el sitio de donde regularmente los pacientes son referidos.

Mediante tablas de mortalidad se analizó la sobrevida acumulada por meses de seguimiento, por medio de este análisis se conocio el porcentaje de los pacientes que por año sobreviven o fallecen, en donde el mayor numero de sobrevida fue del 0 a los 12 meses de seguimiento con una sobrevida de 97% y el mayor número de fallecidos fueron a los 60 meses de seguimiento con un porcentaje de 52% . En los pacientes con LLA los primeros meses después del diagnóstico son muy importantes ya que es cuando mayor riesgo tienen de fallecer por inducción a la quimioterapia.

La LLA en el HIM tuvo una prevalencia de 41 casos por cada 100 niños atendidos en el servicio de oncología , se tomaron 190 expedientes ya que fueron el total de pacientes que se diagnosticaron en los 6 años estudiados.

La edad al diagnóstico en este estudio fue 4 años con 14% de los pacientes, este resultado coincide con la literatura ya que se comenta que la LLA presenta un pico de frecuencia a los 4 años.

El lugar de procedencia del mayor número de pacientes diagnosticados con LLA fue Morelia con 12.4% quiza este porcentaje podría deberse a que en la capital del estado existe una mayor facilidad de acudir al HIM, a diferencia de los municipios aledaños que se encuentran a una mayor distancia del HIM , aunque es importante comentar que los municipios que prosiguen en frecuencia de diagnóstico , se ha encontrado en la literatura que son sitios agricultores y que su población esta expuesta a pesticidas estos son factores de riesgo para desarrollar LLA, tales municipios son : Apatzingán, Huetamo, Pátzcuaro y Uruapan con 4.1%.

El 56.2 % de los pacientes estudiados en este trabajo corresponden al sexo masculino, de acuerdo con la literatura el sexo masculino tiene mayor frecuencia de presentar LLA y al mismo tiempo se podría considerar un factor de alto riesgo ya que los varones pueden llegar a presentar recaída en testículo que es considerado un sitio santuario en esta patología.

Los factores pronóstico han tomado auge en los últimos años ya que con ellos se puede adquirir mayor información sobre el pronóstico del paciente y así adecuar individualmente el tratamiento; en el HIM el inmunofenotipo más frecuente fue pre B con 62%, el cariotipo más común fue 45xy con 45.5%, se encontraron 3.3% de trisomías 21 con cariotipo 47xy. La mayoría de los pacientes presentaron un Índice de DNA diploide con 85.1% indicador de buen pronóstico, y se encontró que todos los pacientes son de riesgo alto con 88.4%.

Los factores pronóstico son componentes importantes en la supervivencia ya que al conocerlos nos dan un amplio conocimiento de la enfermedad de cada individuo; el diagnóstico oportuno es también un tema de vital importancia ya que si toda la población tuviera conocimiento de los signos iniciales de la enfermedad los pacientes llegarían de manera más temprana a su diagnóstico y por lo tanto su pronóstico sería más favorable, también es importante resaltar el tema de los factores de riesgo y su relación con la aparición y supervivencia de LLA, se podría considerar para estudios posteriores el análisis de la relación entre la obesidad infantil, la malnutrición en el embarazo y algunos factores más que puedan presentarse para la aparición y desarrollo de la enfermedad.

Anexo

Hoja de recolección de datos.

Ficha de Identificación								
Año de Dx	Iniciales del Paciente	Edad de Dx	Edad Actual	Sexo	Lugar de residencia			
Factores Prónóstico								
Riesgo	Índice de DNA	Inmunofenotipo	Cariotipo					
Tratamiento								
Inducción	EMR	Intensificación	Consolidación	Mantenimiento				
Evolución								
Remisión	Vigilancia (año)	Complicaciones	Recaída	Patología Agregada	Referencia	Alta Voluntaria	Abandono	Fallecimiento

Recomendaciones

Llevar un mejor orden en los expedientes para tener datos certeros , sobre todo en la parte de los tratamientos que cumplan con la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.

Clasificar a los pacientes de acuerdo a su riesgo para tener un mejor control de estos y de los expedientes que sean de más alto riesgo.

Glosario

1. **Carcinógeno:** Un carcinógeno es un agente con la capacidad de causar cáncer en humanos. Los carcinógenos pueden ser naturales, como la aflatoxina que es producida por un hongo y a veces se encuentran en el grano almacenados, o artificiales, como el asbesto o el humo del tabaco. Los carcinógenos actúan interactuando con el ADN de una célula e induciendo mutaciones genéticas.
2. **Enfermedad Mínima Residual:** Es la persistencia de un clon anormal, aún en niveles bajos, durante o tras finalizar el tratamiento.
3. **Factores Pronóstico:** Situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recidive (vuelva).
4. **Gen:** El gen es la unidad física básica de la herencia. Los genes se transmiten de los padres a la descendencia y contienen la información necesaria para precisar sus rasgos.
5. **Hematopoyesis:** Proceso de formación, desarrollo y maduración de los elementos formes de la sangre a partir de un precursor celular común.

6. Índice de DNA: Parámetro que evalúa indirectamente la cantidad cromosómica y es un parámetro utilizado para estratificar a un paciente con leucemia linfoblástica aguda con base en el riesgo que tiene de recaída temprana
7. Leucemia: Cáncer de los tejidos que forman la sangre en el organismo, incluso la médula ósea y el sistema linfático.
8. Linfocitos: Un linfocito es un tipo de glóbulo blanco que es parte del sistema inmune. Hay dos tipos principales de linfocitos: las células B y las células T. Las células B elaboran los anticuerpos para luchar contra bacterias, virus y toxinas invasoras. Las células T destruyen las propias células del cuerpo que han sido infectadas por virus o que se han vuelto cancerosas.
9. Medula ósea: La médula ósea es un tejido esponjoso que se encuentra en el interior de algunos de los huesos del cuerpo como las crestas ilíacas (hueso de la cadera), el esternón o los huesos del cráneo. En el lenguaje coloquial se le llama tuétano.
10. Metafase: Es una etapa de la división celular (mitosis o meiosis). Normalmente, los cromosomas individuales no son visibles en el núcleo celular.
11. Neoplasia: Masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se mueren cuando deberían.

12. Oncogen: Un oncogén es un gen que ha mutado y contribuye al desarrollo de un cáncer. En su estado normal, no mutado, los oncogenes son llamados proto-oncogenes. Estos juegan un papel importante en la regulación de la división celular.
13. Quimioterapia: Uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células. Como las células cancerosas suelen crecer y dividirse más rápido que las células normales, la quimioterapia tiene mayor efecto en las células cancerosas. Sin embargo, los fármacos utilizados para la quimioterapia son fuertes y pueden dañar a las células sanas de todos modos.
14. Riesgo: Se define como la combinación de la probabilidad de que se produzca un evento y sus consecuencias negativas. Los factores que lo componen son la amenaza y la vulnerabilidad.
15. Sobrevida: La tasa de sobrevida es la proporción de pacientes que sobreviven, del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado: la curva de sobrevida es un resumen de las tasas de sobrevida en el tiempo
16. Vértigo: Sensación subjetiva de movimiento, de giro del entorno o de uno mismo o de precipitación al vacío sin que exista realmente. Se acompaña normalmente de náuseas, pérdida del equilibrio (mareo) y sensación de desmayo inminente.

Bibliografía

- Abdelmabood, S., Fouda, A. E., Boujettif, F., & Mansour, A. (2018a). Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *Jornal de Pediatria*, 1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.013>
- Aguirre-Guillén, W. A., Angeles-Floriano, T., López-Martínez, B., Reyes-Morales, H., Zlotnik, A., & Valle-Rios, R. (2017). Omics techniques and biobanks to find new biomarkers for the early detection of acute lymphoblastic leukemia in middle-income countries: a perspective from Mexico. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México* 74(3):227-232.
<https://doi.org/10.1016/j.bmhime.2017.11.031>
- American Cancer Society. (2016). *Leucemia en niños ¿ Qué es la leucemia en niños ?*.
<https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos.html>
- Atienza, A. L. (2016). Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, XX(6), 380–389. Retrieved from https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/03/n6-380-389_Lassaletta.pdf
- Bernal, M. G. & Serra, I. B. (2012). Leucemia en la infancia: Signos de alerta. *Anales de Pediatría Continuada*, 10(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(12\)70058-6](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(12)70058-6)
- Cancer Facts & Figures for Hispanics / Latinos 2018-2020*. (2020).
<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos-2018-2020.pdf>
- Casas, F. (2017). *Evaluación de las estrategias de capacitación al personal médico y comunicación de riesgos del programa*. Instituto Nacional de Salud Pública Escuela de Salud Pública de México.
- Chargoy-vivaldo, E. (2018). Translocaciones en leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años en niños. *Rev Hematol Mex*. 19(4), 165–173. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83527>
- Cooper, S. L. & Brown, P. A. (2015). Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 62(1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>
- Dorantes-Acosta, E., Medina-Sanson, A., Dávila-Ornelas, K. & López-Martínez, B. (2013). Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de

- México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gaceta Mexicana de Oncología*, 12(3), 136–142.
<https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=94677>
- Eduardo, C.-H. J. (2009). *Artículo de Revisión Leucemia linfoblástica aguda*. *Revista Médica MD*.(Vol.1). https://www.mendeley.com/catalogue/063a58f6-4ae4-3b3c-9889-b761dd9956b7/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.4&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7B65da74af-ede9-4c95-9869-ed7b2f0d76ed%7D
- González-Casagua, M. S., Bermeo-Calderón, J. D., Laverde-Gaona, L. A. & Tafurt-Cardona, Y, (2019). Carcinógenos ambientales asociados a cáncer infantil. *Universidad y Salud*, 21(3), 270–276. <https://doi.org/10.22267/rus.192103.164>
- Iacobucci, I. & Mullighan, C. G. (2017). Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 35(9), 975–983. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7836>
- Ishii, E. (2017). Hematological disorders in children: Pathogenesis and treatment. Hematological Disorders in Children: Pathogenesis and Treatment. *Springer Singapore*, (33–60).
<https://doi.org/10.1007/978-981-10-3886-0>
- Jiménez-Morales, S., Hidalgo-Miranda, A. & Ramírez-Bello, J. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*.(English Edition), 74(1), 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.bmhime.2017.11.013>.
- Katz, A. J., Chia, V. M., Schoonen, W. M. & Kelsh, M. A. (2015). Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes and Control*, 26(11), 1627–1642. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0657-6>
- Layton-Tovar, C. (2015). Factores de pronóstico en Leucemia Linfoblástica Aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Medicina e Investigación*, 3(1), 85–91.
<https://doi.org/10.1016/j.mei.2015.02.008>
- Lepe-Zúñiga, J. L., Méndez-Cigarroa, A. O., Jerónimo-López, F. J. & Hernández-Orantes, J. G. (2018). Childhood acute leukemia overall survival at the hospital de especialidades pediátricas in Chiapas, México. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 75(6), 338–351. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.18000013>
- Loeffen, E. A. H., Knops, R. R. G., Boerhof, J., Feijen, E. A. M., Lieke, M., Merks, J. H. M., Reedijk, A. M. J. & Tissing, W. J. E. (2019). Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *European Journal of Cancer*, 121, 113–122.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.008>

- López Facundo, N. A., Tejocote Romero, I., Rodríguez Castillejos, C. & Jaimes García, Y. (2015). Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica del estado de México. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(5), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.004>
- Luskin, M. R., Murakami, M. A., Manalis, S. R. & Weinstock, D. M. (2018, March 22). Targeting minimal residual disease: A path to cure? *Nature Reviews Cancer*, Vol. 18, pp. 255–263. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.125>
- Lustosa de Sousa, D. W., de Almeida Ferreira, F. V., Cavalcante Félix, F. H. & de Oliveira Lopes, M. V. (2015). Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Prognostic factors and analysis of survival. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37(4), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.009>
- Navarrete-Meneses, M. & Pérez-Vera, P. (2017). Epigenetic alterations in acute lymphoblastic leukemia. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition)*, 74(4), 243–264. <https://doi.org/10.1016/j.bmhime.2018.01.004>
- Onostre Guerra, R. D., Sardinias Castellón, S., Riveros Morón, A., Álvarez Endara, J., Velásquez, H. & Vásquez Rivera, S. (2015). Diagnóstico temprano de Leucemia Aguda en niños y adolescentes. *Revista de La Sociedad Boliviana de Pediatría*, 54(2), 110–115. Retrieved from http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000200010
- Ortiz-Hidalgo, C. (2013). Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología Revista Latinoamericana*, 51(1), 58–69. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=42560>
- Parra-Ortega, I., Nájera-Martínez, N., Mendoza- García, E. & Vega-Cardelas, J.M.(2017). Índice de ADN en pacientes con leucemia linfoblástica aguda como herramienta para la clasificación de riesgo de recaída temprana. *Rev Hematol Mex*, 18(3), 114–126. <https://revistadehematologia.org.mx/article/indice-de-adn-en-pacientes-con-leucemia-linfoblastica-aguda-como-herramienta-para-la-clasificacion-de-riesgo-de-recaida-temprana/>
- Pico, J. R. & Custodio, L. E. (2019). Hallazgos Inmunofenotípicos , Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Immunophenotypic , Morphological and Cytogenetic Findings of Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatrics. *Rev. Oncol.*

Ecu. 29(2), 127–136. <https://doi.org/10.33821/89>

Ramiro, B. & Cortés, C. (2019). *Tratamiento de la Leucemia en Niños*. (58), 1–38.

<https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/tratamiento/ninos-con-leucemia-linfocitica-aguda.html>

Rivera-Luna, R., Zapata-Tarres, M., Shalkow-Klincovstein, J., Velasco-Hidalgo, L., Olaya-Vargas, A., Finkelstein-Mizrahi, N. & Aguilar-Ortiz, M. R. (2017). The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. *Pediatric Blood and Cancer*, 64(6), 1–7. <https://doi.org/10.1002/pbc.26366>

Roncero-Salas, L., Vega-Centeno, S., Castro-Arechaga, S., Soto, A. & Moreno, M. (2018).

Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35 (3), 10. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.353.2947.416>

Siegel, D. A., Henley, S. J., Li, J., Pollack, L. A., Dyne, E. A. V. & White, A. (2017). Morbidity and Mortality Weekly Report Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia United States, 2001–2014. *Morbidity & Mortality Weekly Report (CDC)*, 66(36), 950–954. <https://dx.doi.org/10.15585/2Fmmwr.mm6636a3>

Silva, K. A. de S., Spagnol, F., Farias, M. G., Alegretti, A. P., Michalowski, M. B. & Daudt, L. E. (2019). Influence of minimal residual disease by multiparametric flow cytometry at day 15 of induction in risk stratification of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia treated at a referral hospital in southern Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.10.002>

Suárez, V. M., Abraham, C. M., Jiménez, R. R., Segura, M. S., Ferrer, B. S., Ortiz, A. G., & Ramírez, P. H. (2002). Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes pediátricos con leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 18(1), 34–40.

Terwilliger, T. & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, 7(6), e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>

Zhang, X., Wu, H., Fan, H., Su, B., Zhang, G. & Dong, L. (2018). Clinical characteristics and prognosis of pediatric patients with B cell acute lymphoblastic leukemia relapse. *Oncology Letters*, 16(3), 2929–2934. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8974>

