



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Pediatría

**“Factores de riesgo asociados a recaída a Sistema Nervioso Central en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y punción lumbar tardía- estudio retrospectivo”.**

**Jorge Ovidio Robledo Montes**

Dra. Lourdes Cecilia Correa González  
DIRECTOR CLÍNICO

Maestría, Jefa del servicio de Hematología Pediátrica

Dr. Mauricio Pierdant Pérez  
DIRECTOR METODOLÓGICO

Maestría en ciencias en investigación clínica



Factores de riesgo asociados a recaída a Sistema Nervioso Central en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y punción lumbar tardía- estudio retrospectivo. Por Jorge Ovidio Robledo Montes. Está licenciado bajo una [Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) .

Febrero 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Pediatría  
**“Factores de riesgo asociados a recaída a Sistema Nervioso Central en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y punción lumbar tardía- estudio retrospectivo”.**

**Jorge Ovidio Robledo Montes**  
**No. de CVU del CONACYT 1038045; Identificador de ORCID**

DIRECTOR CLÍNICO  
Dra. Lourdes Cecilia Correa González  
Maestría, Jefa del servicio de Hematología Pediátrica

DIRECTOR METODOLÓGICO  
Dr. Mauricio Pierdant Pérez  
Maestría en ciencias en investigación clínica

SINODALES

Dra. Ma. Susana Juárez Tobías  
Presidente

---

Dra. Yadira Guadalupe Sánchez  
Moreno  
Sinodal

---

Dr. Eduardo Roberto Caballero Lugo  
Sinodal

---

Dr. Antonio Bravo Oro  
Sinodal suplente

---

Febrero 2023



## **Resumen.**

### **Introducción:**

Si bien se han logrado avances significativos en la diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos (LLA) en los últimos 10 años, la afectación del sistema nervioso central (SNC) permanece un área de considerable desafío. Los pacientes con presentación inicial a SNC (estadio SNC3) presentan un riesgo significativamente mayor de fracaso del tratamiento en comparación con pacientes SNC-negativo (estadio SNC1).

Hay diversos factores de riesgo que pueden aumentar el riesgo inicial de recaída a SNC, y así categorizarlo como bajo, intermedio o alto para recaída. Para evitar y minimizar el pronóstico adverso de la punción lumbar traumática con introducción de blastos se introdujo el término y por consiguiente la práctica de realizar una punción lumbar tardía la cual consiste en realizarse tras la eliminación de blastos de la circulación o hasta 10 días después de haber iniciado la inducción a la remisión y con la omisión de radioterapia para todos los grupos de riesgo con LLA recién diagnosticada. Esto se planteó con la idea que tras la disminución de blastos y riesgo de introducción de los mismos al sistema nervioso central tras una punción lumbar traumática para así disminuir o evitar la recaída de leucemia linfoblástica aguda a sistema nervioso central.

Este estudio pretende realizar un análisis de las diversas causas que se pudieran encontrar al momento inicial del diagnóstico de nuestro paciente pediátrico para determinar su clasificación, detectar los pacientes con recaída a sistema nervioso central y evaluar si la punción lumbar tardía disminuyo la recaída a sistema nervioso central en comparación con los pacientes a los cuales recibieron terapia intratecal inicial al diagnóstico y por lo tanto el criterio que se debe de tomar para iniciar un tratamiento oportuno y así evitar recaídas.

En este estudio los resultados indican que no hay una asociación significativa entre la punción lumbar tardía realizada a 1 mes tras haber mejorado las condiciones clínicas y los laboratorios (leucocitos y plaquetas), de haber iniciado el tratamiento de inducción a la remisión con ventana esteroidea como factor de riesgo identificable y la recaída a sistema nervioso central en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

## ÍNDICE

	Página
Resumen .....	3
Índice .....	4
Lista de cuadros .....	5
Lista de figuras .....	5
Lista de abreviaturas .....	6
Lista de definiciones .....	7
Dedicatorias .....	9
Antecedentes .....	10
Justificación .....	14
Hipótesis .....	15
Objetivos .....	16
Sujetos y métodos .....	17
Análisis estadístico .....	21
Ética .....	22
Resultados .....	24
Discusión .....	32
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación .....	33
Conclusión .....	33
Bibliografía .....	34
Anexo 1 ( Hoja de recolección de datos ) .....	37
Anexo 2 ( Cronograma de actividades ) .....	38

## LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. De Variables .....	17
Cuadro 2. Pregunta PICO .....	19
Cuadro 1. De Descriptores .....	20
Cuadro 1. De Contingencia .....	30
Cuadro 2. De Frecuencia esperada .....	31

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. ( Género de los Pacientes Pediátricos con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	25
Figura 2. ( Distribución de las Edades de Pacientes con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	25
Figura 3. ( Distribución de las Edades por Género de Pacientes con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	26
Figura 4. ( Síntomas Generales al Momento del Diagnóstico de Pacientes con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	26
Figura 5. ( Datos de Laboratorios Presentes en el Diagnóstico de Pacientes con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	27
Figura 6. ( Distribución de las Punciones Lumbares de Pacientes Pediátricos con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	27
Figura 7. ( Cantidad de Pacientes Pediátricos por Sexo y Tipo de Punción Lumbar con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	28
Figura 8. ( Distribución de las Edades por Tipo de Punción Lumbar de Pacientes con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	28
Figura 9. ( Cantidad de Pacientes Pediátricos por Rango de Edad y Tipo de Punción Lumbar con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022) ) .....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **EMR:** Enfermedad mínima residual.
  
- **FAB:** Franco-Americo-Británico.
  
- **FISH:** Hibridación fluorescente in situ.
  
- **HCIMP:** Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
  
- **LLA:** Leucemia linfoblástica aguda.
  
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo.
  
- **MTX:** Metotrexato.
  
- **PCR:** Reacción en cadena de polimerasa.
  
- **SNC:** Sistema nervioso central.
  
- **TIT:** Terapia intratecal.
  
- **TLP:** Punción lumbar traumática.

## LISTA DE DEFINICIONES

- **Leucocitosis:** Incremento transitorio en el número de leucocitos en un fluido corporal.
- **Punción lumbar:** Punción del espacio subaracnoideo en la región lumbar, entre la tercera y cuarta vértebra lumbar.
- **Recaída** Regreso de un signo, síntoma o enfermedad luego de una remisión.
- **Recaída a sistema nervioso central:** Presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo.
- **Trombocitopenia:** Disminución anormal del número de plaquetas sanguíneas.



HOSPITAL CENTRAL  
"Dr. Ignacio Morones Prieto"

**Autorizado por:**

**Comité de Investigación con fecha:** 15 de noviembre de 2022 (Anexo 8)

**Comité de Ética en Investigación con fecha:** 15 de noviembre de 2022 (Anexo 7)

**Número de autorización:** protocolo 84-22 y registro CONBIOETICA-24CEI-001-20160427.





HOSPITAL CENTRAL  
"Dr. Ignacio Morones Prieto"

## Dedicatorias

Dedico este trabajo a mis padres Jorge y Laura, por siempre estar a mi lado y brindarme en todo momento su amor y apoyo, por ser mi pilar y ejemplo a seguir en la vida. A mis hermanos Laura y Erick quienes en todo momento me proporcionan fortaleza, risas y su apoyo. A mis profesores que me han brindado durante mi entrenamiento de especialidad su paciencia, enseñanza, y dedicación.

## **Antecedentes.**

Las leucemias conforman un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que surgen de la transformación maligna de las células hematopoyéticas. Su característica común es el acúmulo de las células malignas anormales en la médula ósea y en la sangre, lo que provoca fallo medular (anemia, neutropenia y trombopenia) e infiltración de órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, testículos o piel).<sup>1</sup>

Pueden clasificarse según el grado de diferenciación celular en agudas donde la transformación maligna ocurre en estadios precoces de diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, por lo que las células neoplásicas son indiferenciadas (blastos) y crónicas cuando las células malignas transformadas conservan cierta capacidad de diferenciación, por lo que esta entidad es menos invasiva.<sup>2</sup>

Las leucemias agudas constituyen la enfermedad maligna más común en pediatría con una frecuencia de 30% en pacientes menores de 15 años. La leucemia linfocítica aguda es 4 veces más frecuente que la de origen mieloide y representa tres cuartas partes del total. A pesar de los avances terapéuticos, las leucemias aun constituyen la causa principal de muerte por enfermedades malignas. Cerca de 25% de los pacientes con LLA presentan una recaída y cuando esta ocurre en un momento precoz y con infiltración medular, la sobrevida es menor de 10%.<sup>3</sup>

Se han identificado algunos síndromes hereditarios o alteraciones genéticas familiares con predisposición a sufrir leucemias agudas, tales como la anemia de Fanconi y otros síndromes de inestabilidad cromosómica, las inmunodeficiencias y una larga lista que incluye los síndromes de Down, Nijmegen, Seckel, Bloom, Noonan y Li-Fraumeni o la neurofibromatosis. Entre los agentes mutagénicos externos ya conocidos se cuentan factores ambientales como los agentes infecciosos, sobre todo virus (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C), los fármacos antineoplásicos, especialmente los inhibidores de la topoisomerasa II y los agentes alquilantes, agentes químicos como el benceno y agentes físicos como las radiaciones.<sup>4</sup>

Las traslocaciones cromosómicas balanceadas son típicas de las leucemias agudas *de novo*, que generalmente afectan a pacientes jóvenes. En ellas se produce un intercambio de zonas enteras entre dos cromosomas distintos sin que se pierda ni se gane material cromosómico, lo que provoca la generación de dos cromosomas anómalos con una zona de material genético que no les corresponde (cromosomas derivativos), mientras que sus dos parejas homólogas permanecen normales. Los neogenes de fusión así generados codifican una proteína de fusión, como la proteína BCR-ABL en la t (9;22), o el gen traslocado se apone a un gen activador que determina su sobreexpresión, como ocurre con el gen *MYC* en la t (8;14). La t (9;22), presente en el 5 % de las LLA infantiles genera una proteína de fusión de menor tamaño (p190). La presencia de cualquier fusión BCR-ABL implica mal pronóstico, pero, como contrapartida, estas leucemias son sensibles a fármacos inhibidores de las tirosincinasas.<sup>5</sup>

Más del 70% de las LLA tienen cariotipo (o FISH) normal. Desde que se dispone de técnicas moleculares, se han ido describiendo múltiples mutaciones en patrones de combinación que son detectables en el 100 % de las leucemias agudas. La mayoría de las mutaciones ya establecidas se describieron y estudiaron usando técnicas moleculares dirigidas, básicamente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa y cuantitativa. Estas serían las mutaciones que afectan a genes que intervienen en las funciones básicas de proliferación, supervivencia, diferenciación, muerte celular y mantenimiento del genoma, que, al alterarse, conducen a la transformación neoplásica celular. Así, se han denominado mutaciones de *clase I* aquellas que afectan a genes que regulan la proliferación celular. Muchas de ellas afectan a genes que codifican proteincinasas que traducen intracelularmente las señales extracelulares de activación de la proliferación, como son las mutaciones BCR-ABL o del grupo *Ph-like*, del gen *FLT3* (*FLT3*-TKD o *FLT3*-ITD) y de otros genes como *JAK2*, *NRAS* o *CKIT*.<sup>6</sup>

Hasta hace poco tiempo la clasificación se basaba en criterios de morfología óptica convencional y tinciones citoquímicas. Por su simplicidad, su uso generalizado y su reconocido valor pronóstico, aún es útil la clasificación de las leucemias agudas propugnada por el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB). Según la clasificación morfológica del FAB podemos distinguir tres subtipos de LAL, designados como L1, L2 y L3. Esta clasificación morfológica es poco útil y se ha superado primero por la clasificación inmunológica mediante la citometría de marcadores específicos linfoides y luego por la clasificación genética, como refleja la clasificación OMS 2016. Actualmente, a la morfología se ha añadido el inmunofenotipo, la citogenética y la genética molecular, técnicas que se combinan entre sí para diagnosticar y definir subgrupos, así como para permitir la detección de enfermedad mínima residual (EMR).<sup>7</sup>

El inmunofenotipo de los blastos leucémicos refleja la estirpe celular de la que provienen y el nivel de su bloqueo madurativo. Basados en estos conceptos y utilizando un panel de varios anticuerpos monoclonales, las leucemias agudas linfoblásticas se clasifican en dos grandes grupos: las de estirpe B (que suponen más del 80 % de los casos) y las de estirpe T. La clasificación inmunológica tiene valor clínico y pronóstico, y se correlaciona bastante bien con las alteraciones genéticas. La variante más frecuente es la LLA común CD10 (CALLA) positiva, (65 % en niños) seguida de la pro-B en los adultos (25 %) y la pre-B en los niños (25 %). El fenotipo común es favorable en los pacientes pediátricos mientras que el pro-B es el peor. Más del 80% de los pacientes con LLA tienen alteraciones del cariotipo, numéricas o estructurales. Las hiperdiploidías, cuando superan los 50 cromosomas, se asocian a buen pronóstico, mientras que las de menor número modal tienen un pronóstico intermedio, y las hipodiploidías, desfavorable.<sup>8</sup>

Las alteraciones estructurales son habitualmente traslocaciones que no solo tienen importancia pronóstica sino también patogénica. El mejor ejemplo es la t(9;22), que se identifica hasta en el 5 % de los niños que padecen esta entidad. En ella, el oncogén *ABL* se trasloca al cromosoma 22, dando lugar a un gen híbrido *BCR-ABL* con la particularidad de que el punto de ruptura en el gen *BCR* puede variar en la LLA y generar una proteína p190 con actividad tirosincinasa permanente,

responsable de la transformación celular. Las LLA-Ph positivo tienen mal pronóstico. También se han detectado numerosas anomalías moleculares, que no son detectables por citogenética convencional. Las mutaciones se pueden agrupar en categorías incluyendo la familia *RAS* y receptores de tipo tirosincinasas, factores de transcripción, reguladores epigenéticos y reguladores del ciclo celular y *TP53*, cuyo significado, patrones, combinaciones y significado pronóstico y terapéutico se está estudiando muy activamente en la LAL de niños y adultos. Uno de los hallazgos moleculares de los últimos años en la LLA ha sido descubrir que un 10 % de los niños, y hasta un 30 % de adultos jóvenes, con LAL tienen un perfil molecular genético, denominado *Ph-like*, similar al *BCR-ABL*, pero sin expresión de esta proteína de fusión. En el 80 % estos casos tienen delección en genes de transcripción necesarios para la linfopoyesis B, como el *IKZF1* (gen *Ikaros*), y en el 90 % actividad tirosincinasa aumentada, con afectación de genes como *ABL1*, *ABL2*, *CSFR1* y *CRLF2*, *JAK2* y *PDGFB*, entre otros.<sup>9</sup>

Al ser el sistema nervioso central un santuario para la infiltración leucémica, que a veces resulta silente, en todas las leucemias agudas debe realizarse una punción lumbar, previamente se debe descartar la presencia de hipertensión intracraneal y corregir los defectos de la hemostasia, si es preciso. En el líquido cefalorraquídeo se realizarán los estudios convencionales (glucosa, proteínas, citología y cultivos), y la determinación de la morfología y el inmunofenotipo, que identificarán inequívocamente la presencia de blastos.<sup>10</sup>

Las leucemias agudas son uniformemente mortales sin tratamiento. La supervivencia se cifra en semanas, aunque en algunos casos que mantienen cierta diferenciación.

Es fundamental un *tratamiento estratificado por riesgo* tanto de la enfermedad como del paciente.

- Características del paciente: edad, estado general, comorbilidades.
- Clínica de presentación de la leucemia: leucemias *de novo* frente a leucemias secundarias o relacionadas con terapia previa, cifra de leucocitos en el momento del diagnóstico e infiltración extramedular.
- Características biológicas de la leucemia: morfología, inmunofenotipo y, sobre todo, datos genéticos.
- Respuesta al tratamiento de inducción y consolidación.

La edad y el estado general son condiciones del receptor que determinan definitivamente la posibilidad de recibir tratamientos intensivos y, por tanto, la curabilidad de la enfermedad. La evolución a leucemia aguda de cualquier hemopatía previa o tras haber recibido tratamientos citostáticos presupone anomalías cromosómicas desfavorables y muy mala respuesta a la terapia. La mayor masa leucémica que indica la hiperleucocitosis o la infiltración extramedular, también indica la necesidad de terapia más intensiva o específica del sistema nervioso central (santuario). Las leucemias más indiferenciadas o bifenóticas también suponen en general peor pronóstico.

Las anomalías citogenéticas y moleculares tienen un gran valor pronóstico, como ya se ha mencionado. Además de estos factores iniciales, es crucial apreciar y evaluar en cada caso el impacto del tratamiento.<sup>11</sup>

Además, el refinamiento de las técnicas de inmunofenotipo y cuantificación de anomalías genéticas he permitido el seguimiento de la EMR, que se define como la población leucémica residual que persiste tras la inducción y consolidación iniciales. Generalmente se realiza en médula ósea. En casos favorables en los que persista EMR deben realizarse trasplante alogénico de médula ósea, y casos adversos con buena respuesta a la inducción y consolidación pueden no necesitarlo.<sup>12</sup>

La importancia de la terapia dirigida al sistema nervioso central para la leucemia linfoblástica aguda en la infancia fue instigada por los investigadores del St. Jude Children Research Hospital (St. Jude) a mediados de la década de 1960. Junto con la quimioterapia sistémica, la triple terapia intratecal (TIT) con MTX, hidrocortisona y citarabina, demostró una disminución a la recaída de LLA a SNC y aumenta la tasa de supervivencia, libre de eventos adversos.<sup>13</sup>

La meningitis leucémica es la forma de recaída de hasta el 60 % de los niños con LLA si no reciben esta profilaxis. La presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fue reportado como un factor pronóstico predictivo de recaída en el SNC. Manabe et al especificaron que la punción lumbar y la TIT deben retrasarse hasta 1 semana después de la profase de inducción a la remisión con prednisona como monoterapia en lugar de usar prednisona y MTX intratecal en el momento del diagnóstico a comparación de lo hizo el grupo original Berlin-Frankfurt-Munster. Además, la introducción iatrogénica de blastos circulantes en el LCR por una punción lumbar traumática en el momento del diagnóstico resultó en efectos adversos para el resultado del tratamiento. Los factores de riesgo modificables para TLP incluyeron la cuenta plaquetaria al inicio y la experiencia de los practicantes.<sup>14</sup>

Se utilizarán las siguientes definiciones para este estudio, según los siguientes criterios: SNC1, LP no traumática (<10 eritrocitos/ml) y sin células blásticas en LCR citocentrifugado; SNC2, PL no traumática, <5 leucocitos/ml con blastos en una preparación citocentrifugada de LCR; y SNC3, PL no traumática, 5 leucocitos/ml con blastos. Los pacientes con LP traumática (TLP) al diagnóstico (10 eritrocitos/ml) se clasificaron en dos grupos, a determinar, TLP+ (PL traumática con blastos) y TLP - (LP traumática sin blastos). Además de los criterios anteriores, los pacientes con parálisis de nervios craneales, masa leucémica intracraneal o meníngea o papiledema se clasificarán como estadio SNC3, independientemente si se detectarán blastos en LCR o no.<sup>15</sup>

## **Pregunta de investigación.**

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a recaída a SNC en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA y punción lumbar tardía?

## **Justificación.**

En la literatura se ha reportado una frecuencia de recaída a SNC <10% aunque no existen datos en HCIMP, la frecuencia de recaída es mucho menor. Consideramos que es posible disminuir esa frecuencia al determinar diversos factores de riesgo y estratificarlos como riesgo estándar, alto y muy alto de acuerdo con la edad, cuenta leucocitaria inicial, citogenética y análisis molecular al diagnóstico y así disminuir aún más el porcentaje de recaídas en el HCIMP.

El conocimiento de estos factores de riesgo particulares se puede utilizar para respaldar medidas para reducir exposiciones dañinas y disminuir el riesgo de recaída a SNC.

Los muchos protocolos nacionales o institucionales de terapia para la leucemia linfoblástica aguda en uso tienden a estratificar a los pacientes en una multitud de diferentes maneras.

La estratificación basada en el riesgo permite adaptar el tratamiento según el riesgo previsto de recaída. Los niños que tienen características de alto riesgo reciben tratamiento agresivo para prevenir la recurrencia de la enfermedad, y los pacientes que tienen un buen pronóstico reciben una terapia efectiva pero no están expuestos a riesgos innecesarios de tratamiento con efectos secundarios asociados.

Algunos factores clínicos que predicen el resultado y se utilizan para la estratificación de los pacientes en tratamiento son la edad, el sexo y el recuento de glóbulos blancos al inicio de la presentación. Los factores biológicos con valor pronóstico son el inmunofenotipo y el genotipo de las células leucémicas. Otro factor predictivo es la rapidez de respuesta a la terapia temprana, como la disminución de blastos en sangre periférica en respuesta a una semana de prednisona o la disminución de blastos después de 1 a 3 semanas de quimioterapia multifarmacológica en médula ósea. Más recientemente la determinación de la enfermedad mínima residual (EMR) en la médula ósea durante los primeros meses de terapia mediante citometría de flujo o técnicas moleculares ha demostrado que tiene un alto valor pronóstico y, por lo tanto, se utiliza para estratificación. La detección de EMR con precisión distingue a los que responden muy bien a la terapia de aquellos que responden mal a la terapia, independientemente del subtipo biológico de LLA y el mecanismo subyacente de esta respuesta.

Este estudio se centra en la demografía de la leucemia linfoblástica aguda y los factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo y recaída de esta.

## **Hipótesis.**

Existen factores de riesgo identificables asociados a recaída a SNC en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con punción lumbar tardía.

## **Diseño del estudio.**

Cohorte retrospectiva.

## **Metodología.**

Lugar de realización: Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto; San Luis Potosí, S.L.P.

Universo de estudio:

Pacientes pediátricos (0-15 años) con diagnóstico de LLA diagnosticados desde el 2017 al 2021 a quienes se realizó punción lumbar tardía.

Criterios de selección:

Inclusión

Pacientes pediátricos (0-15 años) con diagnóstico de LLA que cuenten con expediente clínico vigente en HCIMP.

El diagnóstico de LLA se debe basar en el inmunofenotipado y en los análisis morfológicos, citoquímicos, citogenéticos y moleculares de células leucémicas.

Exclusión

Pacientes con punción lumbar fallida.

Eliminación

Expedientes que no contengan la información mínima.

Punción lumbar traumática de repetición documentada.

Pacientes sometidos a quimioterapia irregular.

## **Objetivos.**

### **Objetivo general**

Evaluar los factores de riesgo asociados a recaída a SNC en pacientes pediátricos con LLA y punción lumbar tardía.

### **Objetivos específicos**

Determinar la presencia de factores de riesgo en pacientes con LLA y recaída a SNC.

- 1) Exposición a radiación ionizante
- 2) Exposición a agentes químicos (benceno, petróleo, ...)
- 3) Comorbilidades con enfermedades genéticas previas (Síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond, síndrome de Kostmann, síndrome de Klinefelter y síndrome de Down).
- 4) Exposición a agentes alquilantes (Mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa).
- 5) Presencia de alteraciones genéticas detectadas y documentadas (Monosomía 5, 7, 11 y 17, deleciones o mutaciones de secuencia de genes IKZF1, CRLF2, ERG y cromosoma Filadelfia).
- 6) Punción lumbar traumática documentada.
- 7) Presencia de enfermedad mínima residual.

### **Objetivos secundarios**

Determinar la frecuencia de recaída a SNC en pacientes con PLT.

Se evaluarán estudios de laboratorio (estudios de gabinete y citología de punción lumbar inicial) de manera inicial asociado a factores de riesgo que se puedan determinar en el expediente clínico.

En caso de presentar hallazgos de punción lumbar traumática o la presencia de blastos en LCR, documentar las posibles causas de esta.

Determinar la tasa de supervivencia y de recaídas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en el Hospital Central Ignacio Morones Prieto.



## Variables en el estudio:

### Variable Dependiente

Recaída a SNC: Presencia de blastos en LCR (>5 leucocitos/microlitro) presente en el expediente.

Síntomas específicos de afección a SNC: Parálisis de nervios craneales, síndrome hipotalámico, o evidencia de compresión espinal.

### Variable Independiente

Factores de riesgo en la literatura.

### Variables de Control (confusoras)

Factores de riesgo (presencia de leucocitosis o trombocitopenia al momento del diagnóstico).

### Otras variables de interés

Estadio de recaída

### Cuadro 1. De Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
<b>Recaída a SNC</b>	Presencia de blastos en LCR	Estadio – Cantidad de blastos SNC-1 - Sin blastos en una muestra no traumática SNC-2 - Menos de 5 leucocitos por microlitro con blastos en una muestra no traumática SNC-3 – Presencia de 5 o más	leucocitos/mm <sup>3</sup>	Continua

		leucocitos por microlitro con blastos en muestra no traumática o presencia de parálisis de pares craneales; y TLP, 10 o más eritrocitos por microlitro con o sin blastos.		
<b>Independiente</b>				
<b>Radiación ionizante</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Sí	N/A	Dicótoma
<b>Agentes químicos</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Sí	N/A	Dicótoma
<b>Enfermedades genéticas</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Sí	N/A	Dicótoma
<b>Agentes alquilantes</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Sí	N/A	Dicótoma
<b>Alteraciones genéticas</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Sí	N/A	Dicótoma
<b>Punción lumbar traumática</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Sí	N/A	Dicótoma
<b>Enfermedad mínima residual</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Sí	N/A	Dicótoma
<b>Variables de Control (confusoras)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Leucocitosis (&gt;50,000)</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Si	Leucocitos/mm <sup>3</sup>	Dicótoma
<b>Trombocitopenia (&lt;50,000)</b>	Factores de riesgo	1 = No 2 = Si	Plaquetas/mm <sup>3</sup>	Dicótoma

### Otras variables

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
<b>Edad</b>	Años cumplidos por el paciente	0 – 15	Años	Continua
<b>Sexo</b>	Sexo biológico del paciente	1 = hombre 2 = mujer	N/A	Dicótoma

### Tipo de muestreo

No aplica

### Cálculo del tamaño de la muestra

Se incluirán a todos los pacientes que cumplan con criterios de selección.

### Método de aleatorización

No aplica

### Prueba piloto

No requiere

### Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se utilizó Pubmed como fuente principal para la búsqueda de artículos relacionados con el problema planteado dónde se introdujo el término punción lumbar junto con leucemia linfoblástica aguda.

### Cuadro 2. Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes pediátricos de entre 0 a 15 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda	Realización de punción lumbar tardía y determinación de factores de riesgo asociados	.	Recaída a sistema nervioso central

### Cuadro 3. De Descriptores:

Palabra clave	Decs	Sinónimos	Mesh	Synonyms	Definition
Punción lumbar	Punción del espacio subaracnoideo en la región lumbar, entre la tercera y cuarta vértebra lumbar.	Punción lumbar	Punción Espinal	Punción lumbar	Líquido extraído del espacio subaracnoideo en la región lumbar, generalmente entre la tercera y cuarta vértebras lumbares.
Recurrencia	Regreso de un signo, síntoma o enfermedad luego de una remisión.	Exacerbación Recaída Recrudescencia Relapso	Reaparición	Recrudescimiento Recaída	El regreso de un signo, síntoma o enfermedad después de una remisión.
Sistema nervioso central	Los principales órganos procesadores del sistema nervioso, constituidos por el encéfalo, la médula espinal y las meninges.	CNS SNC	Sistema nervioso central	Eje cerebroespinal	Los principales órganos de procesamiento de información del sistema nervioso, que consisten en el cerebro, la médula espinal y las meninges.

Trombocitopenia	Disminución anormal del número de plaquetas sanguíneas.	Trombopenia	Trombocitopenia	Trombopenia	Un nivel por debajo de lo normal de plaquetas en la sangre.
Leucocitosis	Incremento transitorio en el número de leucocitos en un fluido corporal.	Pleocitosis	Leucocitosis	Pleocitosis	Un aumento transitorio en el número de leucocitos en un fluido corporal.

Fuente de información	Estrategia de búsqueda	Limites	Filtros (título, resumen, criterios de selección)	Total
PubMed	Acute lymphoblastic leukemia		Risk factors	29
BVS				
Otras				

### Análisis estadístico:

Se elaboró una base de datos y se capturaron los datos obtenidos en el programa estadístico SPSS® versión 28.0.1 en español. Las variables categóricas o cualitativas nominales dicotómicas, ordinales o variables cuantitativas de intervalo se analizaron mediante tablas de frecuencias relativas y absolutas, así como porcentajes. Las variables numéricas o cuantitativas continuas o discontinuas mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) o de dispersión: rangos mínimo y máximo y desviación estándar (DE). Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

## Aspectos éticos

El presente estudio no contraviene los aspectos éticos considerados en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos en el Título Segundo en sus capítulos 13, 14, 16, 17, 20, 21, 36, 39, 40 y 51 ni las contempladas en la Declaración de Helsinki, y sus modificaciones en Edimburgo, Escocia 2000.

Es una investigación sin riesgo ya que por ser una cohorte retrospectiva se revisarán expedientes, se solicitará autorización al Director del Hospital para la revisión de los mismos, y los investigadores se comprometen a guardar la confidencialidad de los datos mediante la firma de carta compromiso.

Se solicitará la revisión y dictamen por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto.

Investigación sin riesgo

## Plan de trabajo

Este estudio tiene un diseño de cohorte retrospectivo, pretende analizar la evidencia documentada en expedientes clínicos (2017-2021) la incidencia de recaída en el sistema nervioso central y los factores de riesgo presentes en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.

Se determinará la presencia de punción lumbar documentada en expediente clínico.

Se evaluarán de manera sistemática y categorizada, de primera intención la historia clínica a detectar presencia de diversos factores de riesgo (inicialmente 1) Exposición a radiación ionizante 2) Exposición a agentes químicos (benceno, petróleo, ...) 3) Comorbilidades con enfermedades genéticas previas (Síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond, síndrome de Kostmann, síndrome de Klinefelter y síndrome de Down). 4) Exposición a agentes alquilantes (Mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa). 5) Presencia de alteraciones genéticas detectadas y documentadas (Monosomía 5, 7, 11 y 17, deleciones o mutaciones de secuencia de genes IKZF1, CRLF2, ERG y cromosoma Filadelfia). 6) Punción lumbar traumática documentada. 7) Presencia de enfermedad mínima residual.)

Dentro de los laboratorios iniciales, se pretende detectar la presencia de trombocitopenia y leucocitosis que pudieran aumentar el riesgo de punción lumbar traumática y por consiguiente la introducción de blastos a LCR.

Con lo anterior se realizará un análisis comparativo en el cual de primera intención se evaluará la frecuencia de recaída a SNC en pacientes con punción lumbar tardía y posteriormente se compararán con los diversos factores de riesgo documentados. En caso de presentar recaída a SNC se estadificará el mismo.

### **Recursos humanos y materiales**

Recursos humanos:

Dra. Cecilia Correa y Dr. Antonio Bravo

Realización de punción lumbar al día 14 posterior a inducción a la remisión con evidencia de mejoría de trombocitopenia y leucocitosis.

Dr. Mauricio Pierdant

Análisis estadístico del proyecto en curso.

Jorge Ovidio Robledo Montes

Someter a evaluación y análisis los antecedentes y el expediente clínico.

Determinar factores de riesgo.

Clasificación de recaída a SNC.

Determinar frecuencia de recaída de LLA.

Recursos materiales:

Expedientes clínicos, laptop y tabla de vaciado de variables en Excel.

### **Capacitación de personal**

Capacitación de personal: Ninguna.

Adiestramiento de personal: Ninguna.

### **Financiamiento:**

Ninguno

## Resultados

Se incluyeron en el estudio a 79 pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda desde enero de 2015 hasta diciembre de 2022, con un universo de población de 123 pacientes; sin embargo 44 de estos no cumplían con criterios de selección. La muestra obtenida de 79 pacientes de los cuáles se encontraban 42 del sexo femenino y 37 del sexo masculino correspondiendo el 53% y 46% respectivamente. <sup>Figura 1</sup>

La edad con la que mayor frecuencia se realizó el diagnóstico fue a los 4 años y en mayor proporción de afectación al género masculino en un 78% en contraste con el 21% por el género femenino. <sup>Figura 2</sup> La mediana de la edad fue de 5 años con un RIQ de 8.

En cuanto a los factores de riesgo predisponentes para presentar la enfermedad sólo se identificaron 2 agentes químicos (clorambucil y pesticidas para invernadero no especificado) y una enfermedad genética (síndrome de Down).

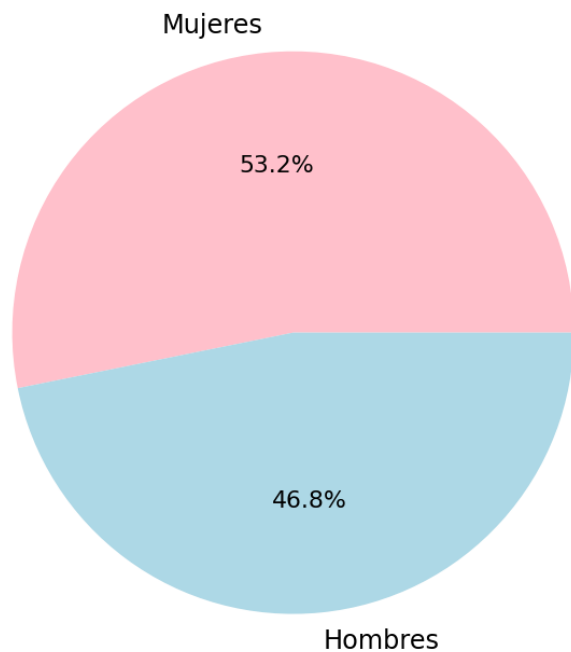
Con respecto a los síntomas al momento de realizar el diagnóstico lo más prevalente son las manifestaciones relacionadas con el síndrome anémico ya que la mayoría de los pacientes referían astenia, adinamia, fatiga, palidez y disnea. <sup>Figura 4</sup> Las alteraciones de laboratorio que se mostraban al momento del diagnóstico de mayor a menor proporción fueron trombocitopenia e hiperuricemia, elevación de creatinina sérica, hipocalcemia, presencia de blastos en sangre periférica, hiperfosfatemia y leucocitosis. <sup>Figura 5</sup> Las alteraciones citogenéticas se encontraron en solo tres pacientes correspondiendo a las traslocaciones t(10;11), t(4;11) y t(9;22) correspondiendo este último al cromosoma Philadelphia.

Trece de los pacientes incluidos (16.5%) presentaban una punción lumbar inicial traumática sin blastos, sin embargo, la segunda punción lumbar realizada se encuentra dentro del estadio 1 dentro de la clasificación utilizada en este estudio, el resto de los integrantes (83.5%) presentaban una punción lumbar inicial en estadio 1 sin presencia de blastos. <sup>Figura 6</sup>

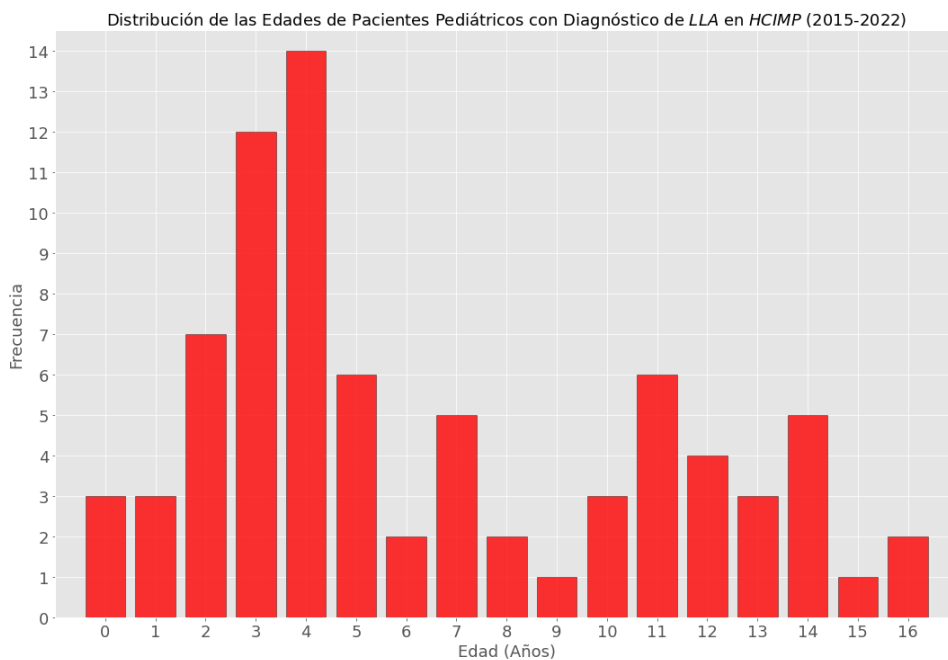
Cuatro pacientes presentaron recaída (uno a testículo y tres a médula ósea de estos uno en conjunto a sistema nervioso central) sin embargo, sólo dos pacientes presentaron recaída a sistema nervioso central de los cuales uno atribuido a abandono de tratamiento y el otro lo presentó durante el periodo de vigilancia por lo que se le dio relevancia a este último con respecto a los pacientes descritos.



Género de los Pacientes Pediátricos con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022)

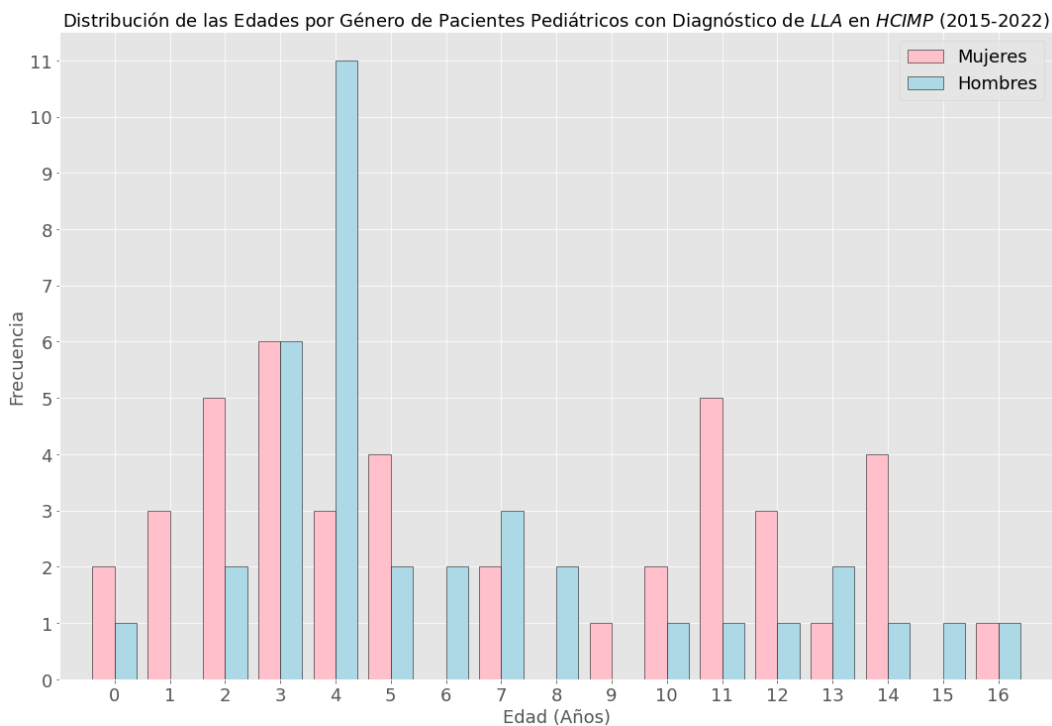


[Figura 1]. El gráfico de pastel muestra la distribución de género de los individuos en la muestra. Se puede ver que la mayoría de las personas en la muestra son mujeres (42), representando el 53.2% de la muestra. Mientras que los hombres (37) representan el 46.8%.

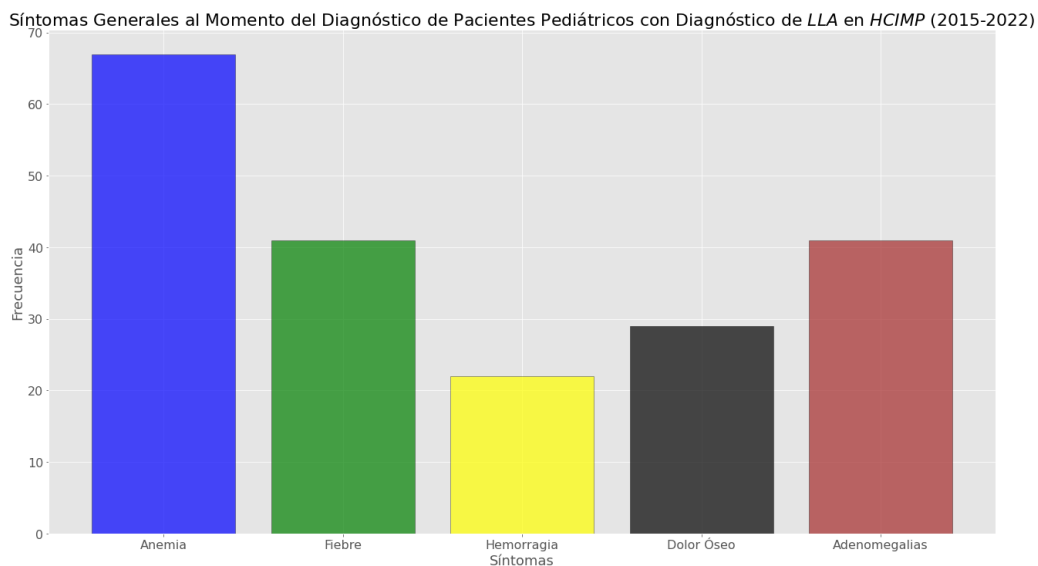


[Figura 2]. El gráfico muestra la distribución de la edad de un grupo de pacientes en una muestra. El eje horizontal representa la edad en años, mientras que el eje vertical representa la frecuencia de la edad. Se utiliza un histograma con 31 barras, donde cada barra representa un rango de edad.

Al observar el gráfico, se puede ver que la mayoría de los pacientes en la muestra tienen entre 2 y 5 años. También se puede ver que hay una pequeña cantidad de pacientes menores de 2 años y una mayor cantidad de pacientes mayores de 5 años. En particular, hay un pico en la distribución alrededor de los 3 años.

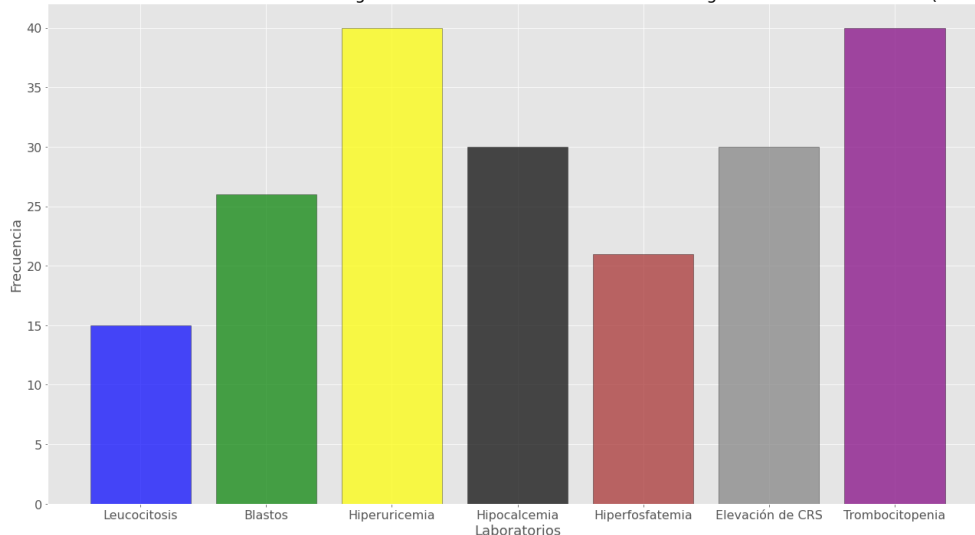


[Figura 3]. El gráfico muestra la distribución de la edad y género de un grupo de pacientes en una muestra. El eje horizontal representa la edad en años el cual se ve dividido por el género masculino y femenino, mientras que el eje vertical representa la frecuencia.



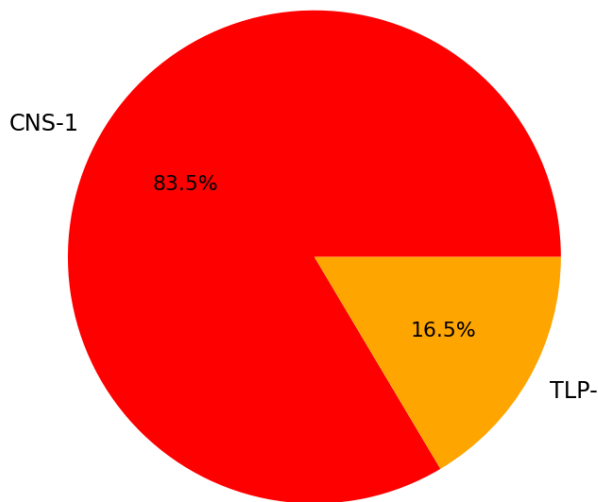
[Figura 4]. El gráfico muestra la distribución de los síntomas asociados al momento de realizar el diagnóstico en una muestra. El eje horizontal representa los diferentes síntomas descritos, mientras que el eje vertical representa la frecuencia.

Datos de Laboratorios Presentes en el Diagnóstico de Pacientes Pediátricos con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022)

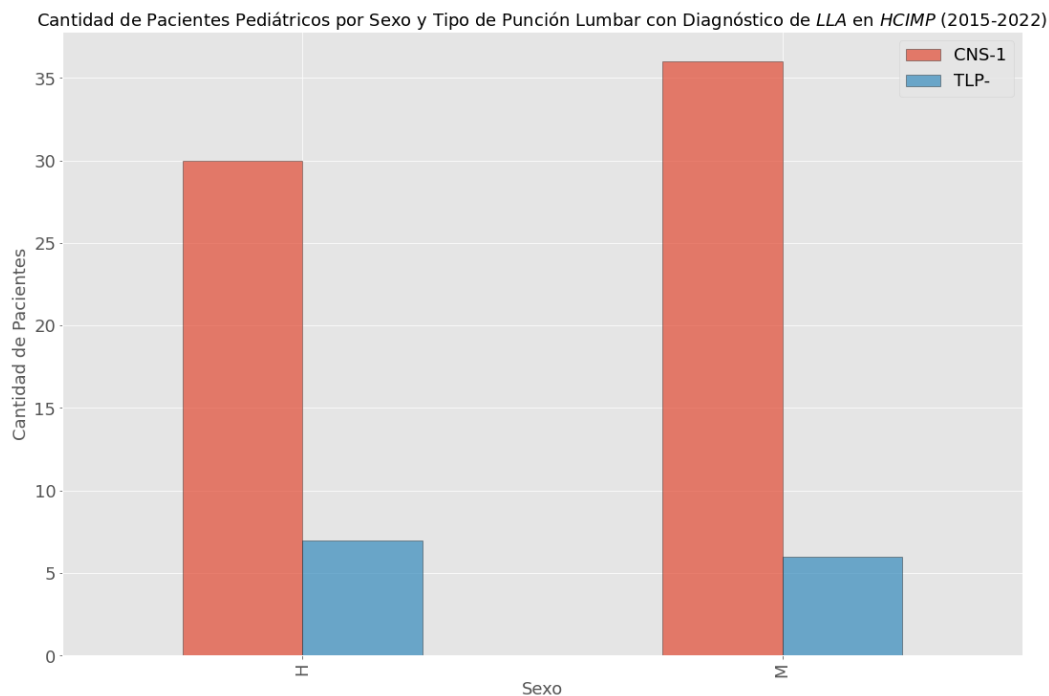


[Figura 5]. El gráfico muestra la distribución de los hallazgos de laboratorio significativos al momento de realizar el diagnóstico en una muestra. El eje horizontal representa los diferentes laboratorios descritos, mientras que el eje vertical representa la frecuencia.

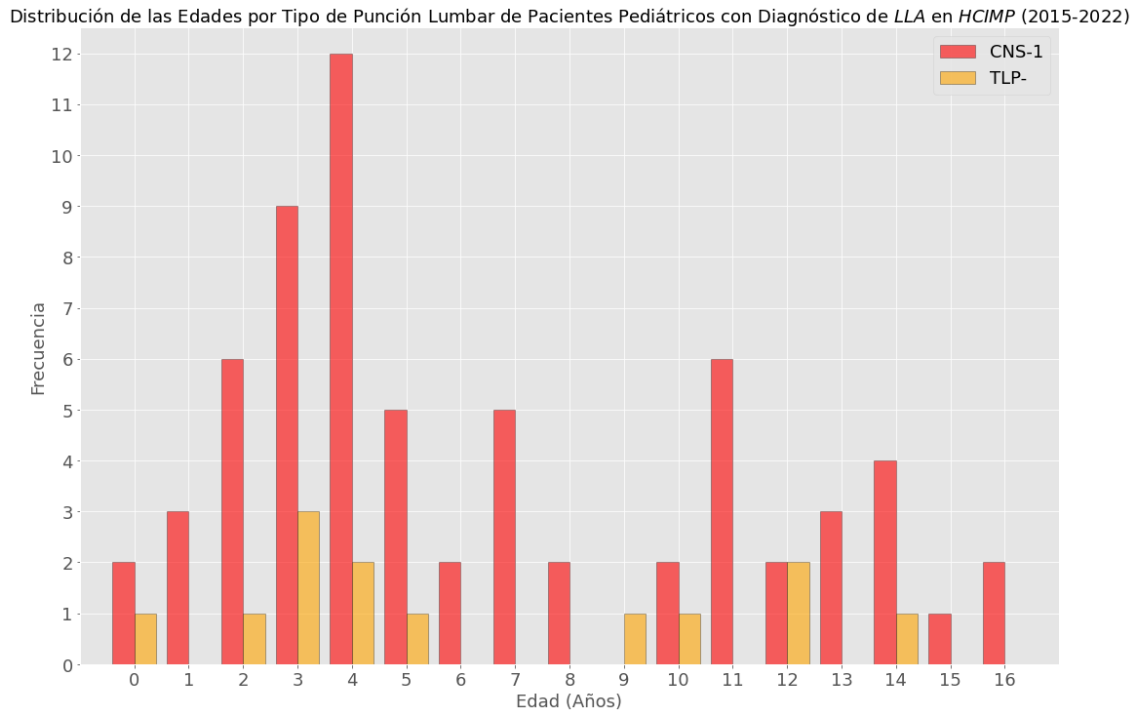
Distribución de las Punciones Lumbares de Pacientes Pediátricos con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022)



[Figura 6]. El gráfico de pastel muestra la distribución del estadio de la punción lumbar realizada al momento de realizar el diagnóstico en una muestra. SNC-1, PL no traumática (<10 eritrocitos/ml) y sin células blásticas en LCR citocentrifugado; SNC-2, PL no traumática, <5 leucocitos/ml con blastos en una preparación citocentrifugada de LCR; y SNC-3, LP no traumática, 5 leucocitos/ml con blastos. Los pacientes con LP traumática (TLP) al diagnóstico (10 eritrocitos/ml) se clasificaron en dos grupos, a determinar, TLP+ (LP traumática con blastos) y TLP - (LP traumática sin blastos).

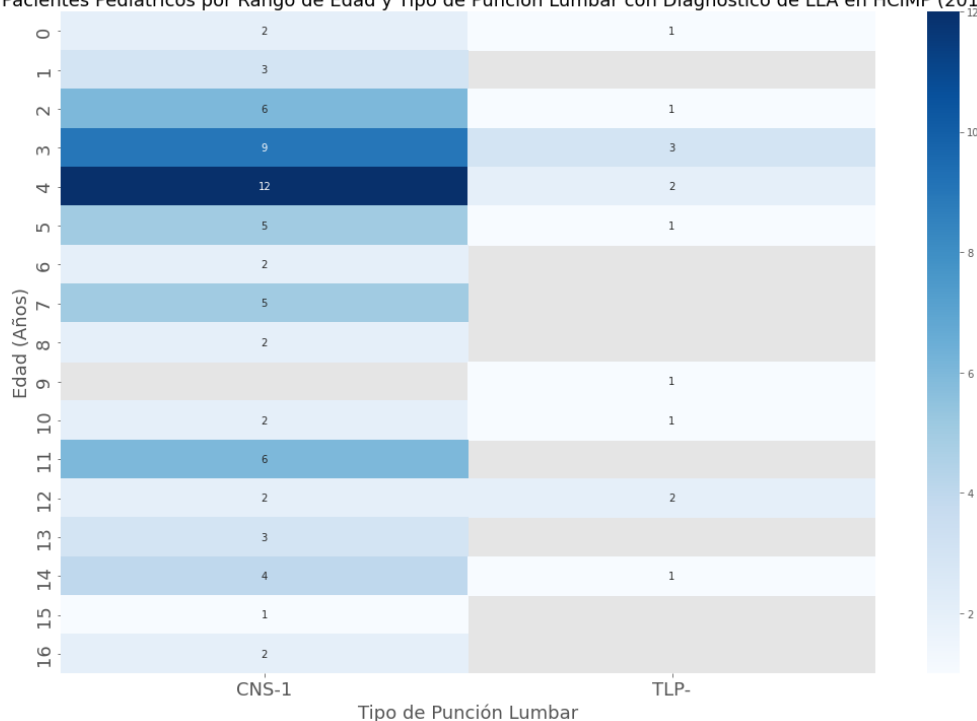


[Figura 7]. El gráfico muestra la distribución del estadio de la punción lumbar realizada por género al momento de realizar el diagnóstico en una muestra. El eje horizontal representa el estadiaje y la distribución por género, mientras que el eje vertical representa la frecuencia.



[Figura 8]. El gráfico muestra la distribución del estadio de la punción lumbar realizada por edad al momento de realizar el diagnóstico en una muestra. El eje horizontal representa el estadiaje y la distribución por edades, mientras que el eje vertical representa la frecuencia.

Cantidad de Pacientes Pediátricos por Rango de Edad y Tipo de Punción Lumbar con Diagnóstico de LLA en HCIMP (2015-2022)



[Figura 9]. El gráfico muestra un mapa de calor con la distribución del estadio de la punción lumbar realizada por edad al momento del diagnóstico en una muestra. El eje horizontal representa el estadiaje, mientras que el eje vertical representa la frecuencia por edades.

El test de Fisher es un método estadístico utilizado para evaluar si existe una asociación significativa entre dos variables categóricas. La prueba de Fisher se basa en la distribución hipergeométrica y se puede aplicar a tablas de contingencia con dimensiones 2x2 o mayores.

La fórmula para calcular el valor de p mediante la prueba de Fisher es la siguiente:

$$p = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!, a!, b!, c!, d!}$$

Donde:

- a: frecuencia de la variable X en el grupo positivo (recaída en sistema nervioso central)
- b: frecuencia de la variable X en el grupo negativo (no recaída en sistema nervioso central)
- c: frecuencia de la variable Y en el grupo positivo
- d: frecuencia de la variable Y en el grupo negativo
- n: tamaño total de la muestra

En este caso, la tabla de contingencia tiene dimensiones 2x3, por lo que se debe agrupar dos de las categorías en una sola para poder aplicar la prueba.

Supongamos que se agrupan las categorías 2 y 3 de la variable Y, de manera que la tabla de contingencia quede de la siguiente manera:

Ejemplo tabla de contingencia

	<b>Factores de Riesgo</b>	<b>Sin Factores de Riesgo</b>
Recaída SNC	a	b
Sin Recaída	c+d	0

Cuadro 4. De contingencia

Recaída	NO		SÍ
Punción lumbar	CNS-1	TLP-	CNS-1
Relevancia	N = 74	N = 13	N = 5
NO	61 (82.43%)	13 (17.56%)	4 (80%)
SÍ	0	0	1 (20%)

Cuadro 5. Frecuencia esperada

Recaída	NO		SÍ
Punción lumbar	CNS-1	TLP-	CNS-1
Relevancia			
NO	60.2278481	12.83544304	4.93670886
SÍ	0.7721519	0.16455696	0.06329114

La comparación de estas frecuencias esperadas con las frecuencias observadas en la tabla de contingencia permite determinar si existe una asociación significativa entre las variables. Si las frecuencias observadas son muy diferentes de las esperadas, se puede concluir que las variables están asociadas entre sí.

El valor de  $p$  obtenido fue de 0.0710. El valor de  $p$  indica la probabilidad de obtener un resultado tan extremo como el observado, asumiendo que la hipótesis nula es verdadera. En este caso, como los valores de  $p$  son mayores que el nivel de significancia comúnmente utilizado (0.05), no se rechaza la hipótesis nula.

Esto se traduce en que no se encontró una asociación significativa entre los factores de riesgo identificables y la recaída al sistema nervioso central.

## Discusión

En el estudio publicado por el Hospital de Investigación Infantil St. Jude mostró que 114 (20,9%) de 546 pacientes tenían una punción lumbar traumática al diagnóstico, los eventos libres de riesgo para pacientes cuya punción lumbar traumática condujo a la presencia de blastos en el LCR fue significativamente peor que la del subgrupo con una punción traumática sin la presencia de blastos en el LCR.

En el estudio publicado por Manabe et al.<sup>16</sup> 29 (8,1%) de 359 pacientes tuvieron sangrado después de la punción lumbar inicial, pero la contaminación de células blásticas era rara en la punción lumbar tardía realizada. Este resultado se explica mejor como un resultado secundario al efecto de la monoterapia inicial con la ventana esteroidea, que eliminó la presencia de blastos en la sangre periférica de casi la mitad de los pacientes.

Se podría argumentar que omitir la punción lumbar al momento del diagnóstico eliminaría las oportunidades de identificar a los pacientes en alto riesgo de recaída en el SNC que se beneficiarían de terapia intensiva dirigida al SNC. Sin embargo, cuando la punción lumbar realizada al diagnóstico se encuentra en estadio SNC-2, SNC-3 o TLP+) determinado al día 0, el riesgo de introducción de blastos a sistema nervioso central y por lo tanto de recaída de la enfermedad al mismo es alto, el cual fue determinado en el estudio publicado por Jastaniah et al.<sup>17</sup>

En este estudio no se pudo realizar regresión logística ya que no se contó con el número suficiente de pacientes para realizarlo. Los resultados indican que no hay una asociación significativa entre la punción lumbar tardía realizada a 1 mes tras haber mejorado las condiciones clínicas y los laboratorios (leucocitos y plaquetas), de haber iniciado el tratamiento de inducción a la remisión con ventana esteroidea como factor de riesgo identificable y la recaída a sistema nervioso central en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Al aceptar la hipótesis nula, podemos concluir que la probabilidad de que los resultados observados se deban al azar es muy alta. En otras palabras, los resultados sugieren que la punción lumbar tardía como factor de riesgo identificable tienen un efecto no significativo en la probabilidad de recaída a sistema nervioso central en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.



## **Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación**

En este estudio realizado, la muestra de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones prieto obtenida desde el periodo 2015 a 2022 fue insuficiente para determinar la asociación de diversos factores de riesgo al momento del diagnóstico.

Se deberá de proponer el reclutamiento de datos de una población mayor con recaída a sistema nervioso central de donde se pueda obtener una asociación directa entre estas.

## **Conclusión**

Nuestra población de pacientes se comporta como lo reportado en la literatura, tanto de la zona rural como de la zona urbana no se encontraron factores de riesgo que pudieran haber contribuido a la aparición de la enfermedad. Se identificaron dos factores de riesgo en tres pacientes dentro de la población estudiada, agentes químicos (clorambucil y pesticidas) y enfermedades genéticas (Síndrome de Down) los cuales no fueron determinantes para recaída a SNC ya que ninguno de estos pacientes lo presentó. Se detectaron dos defunciones de las cuáles ninguna tuvo relación con la enfermedad (choque séptico y hemorragia pulmonar masiva) y tampoco hubo defunciones en los pacientes que han presentado recaída. El único caso de relevancia para recaída a SNC de LLA no se obtuvo un factor de riesgo identificable para el mismo.

La punción lumbar tardía realizada en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto a un 1 mes de haber realizado el diagnóstico y de mejorar las condiciones clínicas y de los laboratorios del paciente no fue significativo para determinar una menor incidencia de recaída a sistema nervioso central en comparación con la punción lumbar inicial al momento del diagnóstico.

## Referencias bibliográficas.

- 1) Pieters R, Carroll WL. Biología y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2008 [citado el 19 de julio de 2022];55(1):1–20, ix. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242313/>
- 2) Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2020 [citado el 19 de julio de 2022];105(11):2524–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054110/>
- 3) Seth R, Singh A. Leukemias in children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2015 [citado el 19 de julio de 2022];82(9):817–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680783/>
- 4) Belson M, Kingsley B, Holmes A. Factores de riesgo de leucemia aguda en niños: una revisión. *Perspectiva de salud ambiental* [Internet]. 2007 [citado el 19 de julio de 2022];115(1):138–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17366834/>
- 5) Juárez-Avenida G, Méndez-Ramírez N, Luna-Silva NC, Gómez-Almaguer D, Pelayo R, Balandrán JC. Marcadores moleculares y celulares para la enfermedad residual medible en la leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2021 [citado el 19 de julio de 2022];78(3):159–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34167145/>
- 6) Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Linfoma linfoblástico: una revisión actualizada sobre biología, diagnóstico y tratamiento. *Eur J Haematol* [Internet]. 2016 [citado el 19 de julio de 2022];96(5):447–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679753/>
- 7) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016 [citado el 19 de julio de 2022];127(20):2391–405. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/>
- 8) Quijano SM, Torres MM, Vásquez LE, Cuéllar GE, Romero ML, Martín EL, et al. Correlación de t(9;22), t(12;21) y contenido hiperdiploide de ADN con inmunofenotipo y tasa proliferativa de células B leucémicas de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B. *Biomédica*

- [Internet]. 2013 [citado el 19 de julio de 2022];33(3):468–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24652183/>
- 9) Gocho Y, Yang JJ. Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2019 [citado el 19 de julio de 2022];134(10):793–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311817/>
- 10) Levinsen M, Marquart HV, Groth-Pedersen L, Abrahamsson J, Albertsen BK, Andersen MK, et al. Leukemic blasts are present at low levels in spinal fluid in one-third of childhood acute lymphoblastic leukemia cases. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2016 [citado el 19 de julio de 2022];63(11):1935–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27447373/>
- 11) Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, Biondi A, Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2015 [citado el 19 de julio de 2022];8(1):57–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25367188/>
- 12) Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* [Internet]. 2008 [citado el 19 de julio de 2022];111(12):5477–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18388178/>
- 13) Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, et al. Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: CNS Involvement in Childhood ALL. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2014 [citado el 19 de julio de 2022];61(8):1416–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623619/>
- 14) Yeh TC, Liang DC, Hou JY, Jaing TH, Lin DT, Yang CP, et al. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil con primera terapia intratecal retrasada y omisión de la irradiación craneal profiláctica: resultados del estudio TPOG-ALL-2002. *Cáncer* [Internet]. 2018 [citado el 19 de julio de 2022];124(23):4538–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303520/>
- 15) Liu H-C, Yeh T-C, Hou J-Y, Chen K-H, Huang T-H, Chang C-Y, et al. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [citado el 19 de

julio de 2022];32(17):1825–9. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821882/>

- 16)**Manabe A, Tsuchida M, Hanada R, Ikuta K, Toyoda Y, Okimoto Y, et al. Delay of the diagnostic lumbar puncture and intrathecal chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia who undergo routine corticosteroid testing: Tokyo Children's Cancer Study Group study L89-12. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001;19(13):3182–7. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2001.19.13.3182>
- 17)**Jastaniah W, Elimam N, Abdalla K, Khattab TM, Felimban S, Abrar MB. Does the early intensification of intrathecal therapy improve outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients with CNS2/TLP+ status at diagnosis? *Hematology* [Internet]. 2015;20(10):561–6. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1179/1607845415Y.0000000020>

## Anexos.

### Hoja de recolección de datos

PACIENTE 1														
F. DIAGNÓSTICO														
EDAD	> 1 A	1-10 A	>10 A											
RESIDENCIA														
FACTORES DE RIESGO														
AGENTES QUÍMICOS		SI	NO	BENCENO	PETRÓLEO	TINTES								
ENF. GENÉTICAS		SI	NO	SX BLOOM	ANEMIA FANCONI	ANEMIA BLACKFAN-DIAMOND	SX KOSTMAN N	SX KLINEFELTER	SX DOWN					
ENF. ADQUIRIDAS		SI	NO	HPN										
SECUNDARIA		SI	NO	AGENTES ALQUILANTES	MOSTAZA NITROGENADA	CICLOFOSFAMIDA	COLORAMBUCLIL	BUSULFÁN	TIOTEPA					
				PODOFILINAS	ETOPÓSIDO	TENIPÓSIDO								
				ALT. GENÉTICAS	MONOSOMÍA 5	MONOSOMÍA 7	MONOSOMÍA 11	MONOSOMÍA 17						
RADIOTERAPIA		SI	NO	TIEMPO PREVIO EXPOSICIÓN										
SÍNTOMAS	ANEMIA	FIEBRE	HEMORRAGIA	DOLOR ÓSEO	ADENOMEGALIAS			HIPERTROFIA GINGIVAL	COLOROMAS					
					SITIO SANTUARIO	TESTÍCULO	SNC							
AFECCIÓN A SNC	CEFALEA	VISIÓN BORROSA	DIPLOPIA	RADICULOPATÍA	PARÁLISIS DE NERVIOS CRANEALES	IRRITABILIDAD								
LABS	LEUCOCITOSIS (>50,000)	BLASTOS												
ALT	HIPERURICEMIA	HIPOCA	HIPERCA	HIPERP	ACIDOSIS	INSUFICIENCIA RENAL	COAGULOPATÍA							
CID	SI	NO												
	SI	NO												
AMO	MORFOLOGÍA	CITOPLASMA	ESCASO	ABUNDANTE	NUCLEOLOS	1 A 2	4 A 5	CUERPOS DE AUER	AUSENTE	PRESENTE	CLASIFICACIÓN	L 1	L 2	L 3

	CITOGENÉTICA	t (4;11)	t (1;19)	t (8;14)	t (9;22)					
	CITOMETRÍA DE FLUJO	CD19	CD20	Ig5 citoplásmico	CALLA					
PERIFÉRICA	SI	NO								
PUNCIÓN LUMBAR	SI	NO	CLASIFICACIÓN	CNS-1	CNS-2	CNS-3	NEG TLP	POST TLP		
REMISIÓN POST-INDUCCIÓN		EMR		RECAÍDA		DEFUNCIÓN		CAUSA DEFUNCIÓN		FECHA DEFUNCIÓN

### Cronograma de actividades

Actividades	2022												2023	
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F
Elección del tema	■	■	■	■	■	■	■							
Revisión bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■							
Redacción de protocolo de investigación	■	■	■	■	■	■	■							
Aprobación de protocolo de investigación							■	■						
Recolección de datos									■	■	■	■	■	
Tabulación de datos													■	
Análisis e interpretación de datos													■	
Presentación y elaboración de resultados														■
Revisión de resultados														■
Presentación final														■