



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

AREA ACADEMICA DE MEDICINA

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO



**“Factores asociados a mal pronóstico en pacientes con leucemia linfoblástica
aguda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo”**

QUE PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO

URIEL ALCALÁ PELÁEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA

M.C. ESP. NOÉ PÉREZ GONZÁLEZ.

PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MÉDICA.

M.C. ESP. DEYANIRA CORTES ALVA.

MEDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA.

ASESOR CLÍNICO.

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA.

ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO:

"Factores asociados a mal pronóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo"

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO

URIEL ALCALÁ PELÁEZ.

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

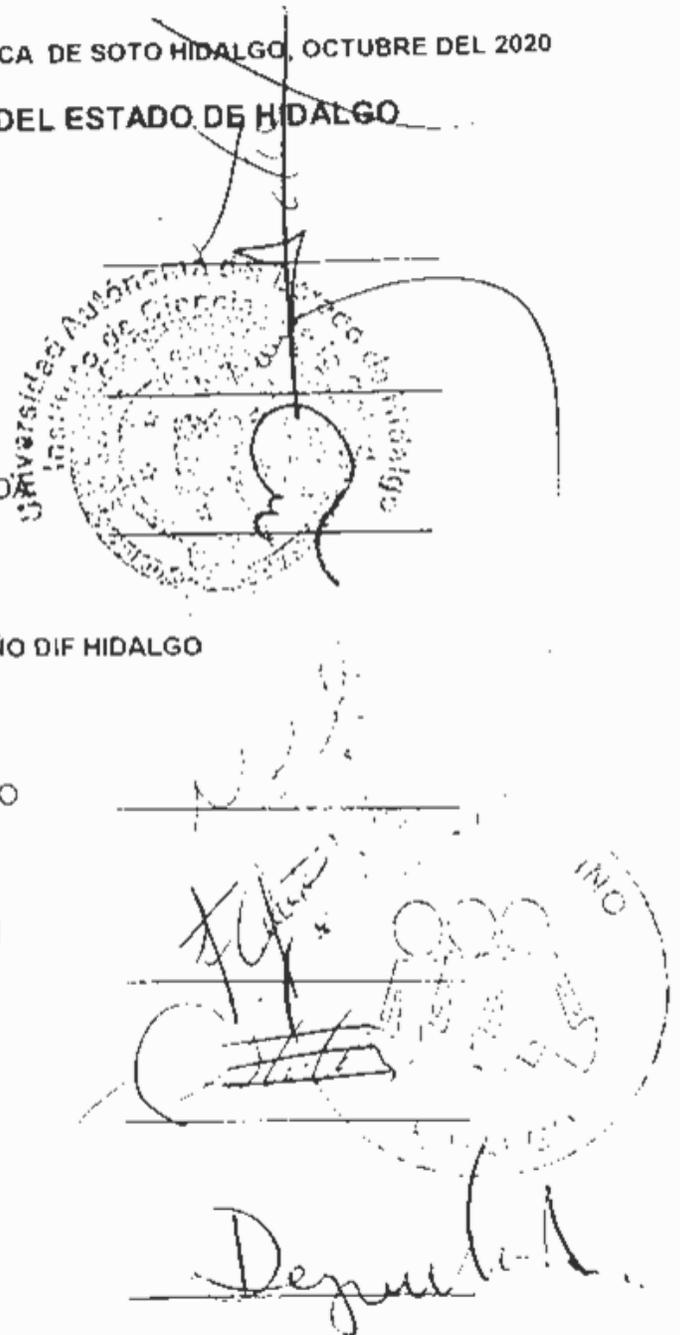
POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. MONICA LANGARICA BULOS
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. NOÉ PEREZ GONZÁLEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. DEYANIRA CORTES ALVA
MEDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA
ASESOR CLÍNICO





HNDH-CEI. Of. No. 1137/10/2020

M.C. Uriel Alcalá Peláez
Residente de tercer año de Pediatría
Presente

Pachuca de Soto, Hgo., a 12 de octubre 2020.

Asunto: autorización de impresión de tesis

Por medio de presente le informo a usted que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: "**Factores asociados a mal pronóstico en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo**", correspondiente al trabajo de tesis del programa de Especialidad en Pediatría Médica de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobada para su impresión.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente


Dra. en C. Angélica Saraí Jiménez Osorio
Jefa de Investigación
Del Hospital del Niño DIF Hidalgo

c.c.p. Expediente
FAG/ASJO/mpr*

AGRADECIMIENTOS.

Ante todo agradezco a **DIOS** porque sin el nada sería posible y porque me bendijo con la oportunidad de realizar este proyecto y trabajar con cada uno de mis asesores lo cual para mí ha sido una gran oportunidad de aprendizaje, crecimiento personal y profesional, por la bendición de ser residente del que para mí es el mejor Hospital Pediátrico de México, por todas las bendiciones que a diario me das y por la bendición más grande que es tu amor en mi “Eternamente Gracias por todo”.

Gracias a mis asesores clínicos y metodológicos, **Dra. Deyanira Cortes Alva, Dra. María Teresa Sosa Lozada y Dra. en C. Angélica S. Jiménez Osorio** por su excelente dirección, por compartir sus conocimientos científicos, por su confianza, paciencia y disponibilidad para la realización de este proyecto.

Gracias al **Hospital del Niño DIF Hidalgo** y a la **Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo** por ser el sustento y respaldo de mi formación como Médico Pediatra, así también gracias por darme las herramientas para mi formación no solo Profesional sino también como ser humano, por lo que llevo plasmado en mi mente y corazón que para ser y dar lo mejor de uno mismo hay que darlo con “Amor, orden y progreso”.

A mis padres **Amanda y Daniel, a mis hermanos** por ser mis bendiciones, porque en sus contrastes he aprendido que todo en la vida se hace con y por amor así también a luchar por mis sueños y ser/ hacer siempre lo mejor de mí por eso y más: “Gracias, los amo”.

A mi novia **Itzel** que me acompaña en cada altibajo, que me acompañó en este proceso, que me ayudó y me ayuda con su amor y ejemplo, por su apoyo y mucho más “Gracias, te amo”.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
ANTECEDENTES.	8
Epidemiología global de leucemia linfoblástica aguda.	8
Epidemiología de LLA en Latino América.....	9
Epidemiología en México.	9
Epidemiología de Hidalgo	11
Mortalidad en Hidalgo.....	11
JUSTIFICACIÓN.	12
OBJETIVOS.	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
HIPOTESIS.	13
METODOLOGIA.....	13
Diseño del estudio y población.....	13
Criterios de exclusión.....	14
Criterios de eliminación.	14
Marco metodológico.....	14
VARIABLES.....	14
MARCO TEORICO.....	15
Factores de riesgo para LLA	15
Edad como factor pronóstico	16
Sexo como factor pronóstico	16
Cuenta leucocitaria al diagnóstico	16
Inmunofenotipo como factor pronóstico.....	17
Respuesta de la inducción a la remisión	17
Características citogenéticas.....	17
Índice de DNA/ diploidía.....	18
Enfermedad mínima residual.....	18
ANALISIS.....	19
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	28

RECOMENDACIONES.....	29
SUGERENCIAS	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXOS	33

INTRODUCCIÓN.

El cáncer pertenece a una de las principales causas de morbimortalidad en la población pediátrica alrededor del mundo. Según las últimas estimaciones hechas por Globocan 2018, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo de los cuales, más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes. Comparado con las enfermedades neoplásicas en los adultos, el cáncer en la infancia y adolescencia representa una proporción baja, ya que solo el 5% de los casos de cáncer ocurren en niños. Sin embargo, esta enfermedad representa una de las principales causas con mayor número de años de vida potencialmente perdidos, ya que se estima que cada niño que no sobrevive al cáncer, se pierde en promedio 70 años de vida productiva⁽¹⁾. En la Infancia y la Adolescencia se considera un problema de Salud Pública ya que es una de las principales causas de mortalidad por enfermedad en este grupo de edad y tiene un gran impacto físico, social, psicológico y económico, tanto para el paciente como para sus familiares⁽²⁾.

<

En países desarrollados la supervivencia en cáncer infantil es mayor al 80%, sin embargo, en países de ingresos medios o bajos la supervivencia apenas alcanza un 20%. Algunas de las principales causas que repercuten en las bajas tasas de supervivencia de países en vías de desarrollo son: incapacidad para tener un diagnóstico preciso y oportuno, poco o nulo acceso a los tratamientos, abandono del tratamiento, defunciones por toxicidad y exceso de recidivas, entre otras; El rezago socioeconómico que sufre gran parte de la población de nuestro país, es factor determinante para que dos terceras partes de los niños con leucemia no cuenten con un diagnóstico oportuno o un tratamiento eficaz⁽³⁾.

La LLA ocupa el primer lugar en incidencia de las enfermedades oncológicas en la población pediátrica, la cual se presenta en hasta 3.1 pacientes por cada 100,000 habitantes, seguida de las neoplasias derivadas del sistema nervioso central y del linfoma no Hodgkin. Las leucemias son las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica y suponen aproximadamente un tercio de los casos del cáncer infantil. Un 90 a 95 % de las leucemias en los menores de 18 años son leucemias agudas. De este subgrupo la LLA, es el cáncer infantil más frecuente y comprende el 75 a 80% de todas las leucemias agudas. El 20% restante lo ocupa la leucemia mieloblástica aguda⁽⁴⁾.

La relevancia epidemiológica radica en que el cáncer es la segunda causa de muertes en el mundo, tan solo en el año 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones, lo que corresponde aproximadamente a una de cada seis defunciones en la actualidad a nivel mundial se debe a esta enfermedad⁽⁴⁾.

ANTECEDENTES.

Epidemiología global de leucemia linfoblástica aguda.

La LLA la forma más frecuente de presentación del cáncer en la edad infantil; constituye el 25% de las neoplasias malignas en la población pediátrica y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es, con diferencia, la más frecuente de las hemopatías malignas⁽⁶⁾.

Los países desarrollados suelen tener una mayor incidencia que países en vías de desarrollo; lo anterior se ha observado en varios registros realizados a partir de la década de 1980, los cuales sugirieron una asociación positiva entre la posición socioeconómica y el riesgo de padecer LLA; explicando la alta incidencia de leucemia aguda en países desarrollados como lo son América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y países europeos en contraparte a la incidencia de países en vías de desarrollo como todos aquellos pertenecientes a África los cuales tienen la menor incidencia a nivel mundial de LLA.⁽⁷⁾

Epidemiología de LLA en Estados Unidos

En los Estados Unidos, la incidencia de LLA es de aproximadamente 30 casos por millón de menores de 20 años de edad, con una incidencia máxima entre los 3 y 5 años de edad. La incidencia varía significativamente según la raza y el grupo étnico: 14.8 casos por millón en población afroamericana, 35.6 casos por millón en población con ascendencia europea y 40.9 casos por millón de hispanos. La LLA infantil se desarrolla con mayor frecuencia en niños que en niñas (55% y 45% respectivamente)⁽⁸⁾.

En Estados Unidos LLA supone el 77% de los casos, la Leucemia Mieloide Aguda 11 % y la Mieloide crónica 2-3 % de los casos. La incidencia máxima en el grupo de edad fue de entre los 2 -6 años de edad, siendo ligeramente más frecuente en varones. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a niños con determinados trastornos cromosómicos como el Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Ataxia -Telangiectasia, y síndrome de Fanconi⁽⁹⁾.

En los Estados Unidos de América la Incidencia de la LLA corresponde al 25% del total de las enfermedades neoplasias diagnosticadas por año, solo seguidas de las neoplasias derivadas del sistema nervioso central y en tercer lugar las neoplasias derivadas del tejido tiroideo⁽¹⁰⁾.

Epidemiología de LLA en Latino América.

En América Latina, el principal cáncer relacionado causa de muerte para la edad pediátrica es LLA. Otros diagnósticos de cáncer, como algunos tumores sólidos (tumores cerebrales, óseos y renales) también son frecuentes; sin embargo, no se han demostrado efectos importantes tras la implementación de los protocolos terapéuticos (como nuevos protocolos de multimedicamentos), y pronóstico para niños, así como las tasas de supervivencia, permanecen estables⁽¹¹⁾.

En Latino América la LLA ocupa la enfermedad oncológica más frecuente en la población pediátrica seguida de las neoplasias de sistema nervioso, en tercer lugar las derivadas del teste, le sigue el Linfoma No Hodgkin y Linfoma Hodgkin.

Epidemiología en México.

En México, de acuerdo con las proyecciones de la Población de los municipios de México 2010-2030 del Consejo Nacional de Población (CONAPO), hasta el 2018, la población de niños y adolescentes entre los 0 y los 19 años fue de 44,697,145, de los cuales 26,493,673 no contaban con ningún tipo de Seguridad Social(4). Lo anterior resulta preocupante debido a que el cáncer es una enfermedad costosa que ocasiona un gasto de bolsillo considerable en la familia de los pacientes y puede favorecer el endeudamiento⁽¹²⁾.

De acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA), las tasas de Incidencia (por millón de habitantes) hasta el 2017 fueron: 89.6 promedio nacional, 111.4 en niños (0 a 9 años) y 68.1 en Adolescentes (10-19 años). El grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8/ millón de habitantes, mientras que el grupo de adolescentes entre los 15 y los 19 años tuvo la menor incidencia con 52.6⁽¹³⁾.

En México cada año cerca de 7,000 nuevos casos de cáncer infantil, hacen que aproximadamente 18,000 niños y adolescentes requieran atención oncológica, de los cuales 10,000 corresponden a la población sin seguridad social⁽¹³⁾.

Los estados de la República con mayor tasa de Incidencia por cáncer en la infancia (0 a 9 años): Durango (189.53), Colima (187.42), Aguascalientes (167.36), Sinaloa (163.44) y Tabasco (158.94). En la adolescencia (10 a 19 años), las entidades con mayor tasa de Incidencia de cáncer son: Campeche (149.56), Colima (117.27), Aguascalientes (106.29), Nuevo León (99.79) y Morelos (98.73).

Respecto a las tasas de mortalidad (por cada 100,000 habitantes) los adolescentes entre los 15 y los 19 años de edad tuvieron la mayor tasa de mortalidad con 6.88, mientras que la menor tasa de mortalidad fue para el grupo de edad entre los 0 y los 4 años con 4.35. Entre los 5 y los 14 años las tasas se mantuvieron similares entre ambos grupos con 4.60 (5 a 9 años) y 4.54 (10 a 14 años).

Se ha reportado que en México durante el periodo de 2011 a 2016, aproximadamente 50% de las muertes observadas por tumores malignos en la población de 0 a 17 años se deben a cáncer de órganos hematopoyéticos (conformado entre otros por la leucemia); así mismo, este tipo de cáncer también concentra los mayores porcentajes de mortalidad por sexo, siendo las mujeres quienes tienen porcentajes ligeramente más altos, con excepción de los años 2013 y 2016, cuando los fallecimientos de los niños y los adolescentes por esta causa superan las defunciones de las mujeres en 0.6 y 1.6 puntos porcentuales, respectivamente⁽¹⁶⁾.

Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de

los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%. La sobrevida estimada en México es del 56% del diagnóstico⁽¹⁷⁾.

Epidemiología de Hidalgo

No se dispone de alguna plataforma para consulta estadística de las diferentes enfermedades oncológicas a nivel estado. De acuerdo al reporte epidemiológico del comportamiento del cáncer en menores de 18 años (Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia) se reportaron 528 casos de cáncer durante el año 2008 -2014 en menores de 18 años de edad no derechohabientes, con una mediana de la incidencia anual de 10.1 por 100 mil (la 9ª más baja a nivel nacional), con una tendencia al incremento anual de alrededor de 5.3 casos más cada año ($p=0.026$). A su vez, se atendieron en la entidad 441 casos en dicho periodo, el 54.9% de los casos fueron hombres. Por grupo de edad, el 37% correspondió a menores de 5 años, el 30% de 5 a 9 años, el 26% de 10 a 14 años y el 7% de 15 a 17 años⁽¹⁸⁾.

Las leucemias ocupan el primer lugar de las enfermedades Neoplasias infantiles en el estado de Hidalgo (57.4%), en segundo lugar están los tumores de SNC (8.6%), y en tercero los linfomas con 8.2%.⁽¹⁸⁾.

Según lo publicado en el comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014 publicado por la secretaría de Salud, la sobrevida a 5 años en el Hospital del Niño del DIF fue de 44.0% ($n=417$), ligera, pero significativamente por debajo de la nacional⁽¹⁹⁾.

Mortalidad en Hidalgo

En nuestra entidad federativa entre 2008-2014 el cáncer fue la 4ª causa de mortalidad general y la 2ª entre las no trasmisibles (14%) en menores de 18 años (350 defunciones), después de las enfermedades congénitas (1,084 defunciones). La mediana de mortalidad por cáncer fue de 5.2 por 100 mil, la 7ª más alta a nivel nacional. El 45% de las defunciones fueron mujeres. Por tipo de tumor, las leucemias representaron el 51% de las muertes, seguidas de los tumores de SNC (12%) y los linfomas 6%⁽¹⁹⁾.

JUSTIFICACIÓN.

La LLA es la patología oncológica con mayor frecuencia en la población pediátrica en nuestro país; sin embargo, no se le ha dado el seguimiento continuo a nivel epidemiológico; es por ello que se vuelve una tarea fundamental de la Salud Pública el llevar a cabo un sistema de vigilancia epidemiológica que permita identificar los factores que inciden sobre el desarrollo de esta patología en nuestra población y de acuerdo a la región. Por tanto, resulta de interés científico el estudio sobre el curso clínico y pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA, con la finalidad de reconocer los datos clínicos y paraclínicos del paciente afectado, que inciden en el diagnóstico temprano y, en consecuencia, otorgar un tratamiento específico oportuno, extender la supervivencia del paciente y más importante aún, ofrecerle una mejor calidad de vida.

Con base en lo anterior, dado que la LLA es una de las enfermedades con mayor demanda de atención en nuestra unidad hospitalaria, es importante dar a conocer los datos actuales de prevalencia y factores asociados a la LLA en nuestra institución en el periodo de 2016 a 2019. El conocimiento de las características clínicas, demográficas e inmunofenotipo de los pacientes con LLA, contribuirá al entendimiento de los factores que se requieren abordar para mejorar la terapéutica oportuna y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de LLA en nuestra institución.

OBJETIVOS.

Objetivo general

- Identificar los factores asociados a mal pronóstico de LLA en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Objetivos específicos

- Identificar los factores demográficos asociados a mal pronóstico en pacientes con LLA.
- Conocer los factores clínicos asociados a mal pronóstico en pacientes con LLA.
- Identificar los factores inmunofenotípicos asociados a mal pronóstico en pacientes con LLA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Hospital del Niño DIF Hidalgo es el único centro de referencia pediátrico de cáncer a nivel estatal, lo que permite que este grupo de patologías se convierta en una de las principales causas de demanda de atención médica en nuestra institución. Del total de las patologías de origen oncológico, la LLA es la entidad nosológica que por sí sola causa mayor incidencia y morbimortalidad en la población pediátrica.

Los últimos reportes de la morbimortalidad se limitan al periodo de 2008 a 2014 en nuestra entidad federativa, por lo que es necesaria su actualización. Por tanto, el estudio de los pacientes con diagnóstico de LLA y el conocimiento de factores asociados a mal pronóstico se realiza con la finalidad de detectar el efecto de los factores demográficos (lugar de residencia), clínicos (presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias, masa mediastinal) o inmunohistoquímicos (cuenta leucocitaria/neutrofílica al diagnóstico, inmunofenotipo, índice de DNA, etc.), sobre el pronóstico de los pacientes con LLA en el Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo de 2016 a 2019.

HIPOTESIS.

- Los factores clínicos, sociodemográficos y de inmunofenotipo (tal como el índice de DNA, riesgo asignado, tiempo de recaída, sitio de recaída), influyen en el riesgo al diagnóstico de los pacientes oncológicos con LLA.

METODOLOGIA

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, incluyendo a los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, en el periodo del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre 2019, de acuerdo a los criterios de selección. El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia, a través de la consulta de expedientes obtenidos del área de gastos catastróficos del Hospital Del Niño DIF Hidalgo.

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con LLA que fueron tratados en el área de oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo, en el periodo de 2016-2019.
- Edad menor de 18 años que radicaban en el estado Hidalgo.
- Pacientes tratados en el área de oncohematología en el Hospital del Niño DIF Hidalgo que no cuentan con ningún tipo de seguridad social.

Criterios de exclusión

- Pacientes que radicaban en otras entidades federativas
- Pacientes que contaban con diagnóstico otro tipo de cáncer o leucemia.
- Pacientes que no completaron seguimiento en el Hospital del Niño DIF.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no contaban con expediente clínico electrónico completo.

Marco metodológico

Se realizó el estudio con revisión de los expedientes obtenidos del archivo del área de gatos catastróficos en donde, a través de una tabla de concentración de datos en Excel, se registraron las observaciones de las variables a estudiar en un tiempo de seguimiento de 2016 a 2019 (Anexo 1).

VARIABLES.

Para la presente investigación se incluyó el pronóstico de LLA (riesgo al diagnóstico), como variable dependiente y los factores asociados a mal pronóstico (factores sociodemográficos, clínicos e inmunofenotípicos), como variables independientes. La descripción de cada variable se detalla en el Anexo 1.

Análisis de datos

Para cada variable cuantitativa se determinó la distribución, obteniendo que todas se comportaron como variables no gaussianas, por lo que se reportan como la mediana con

rango intercuartílico. Para analizar el efecto sobre el mal pronóstico, las variables de edad, leucocitos y neutrófilos, se agruparon de acuerdo al riesgo (habitual o alto) y se compararon mediante una U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas, se realizó una tabla de contingencia para determinar la frecuencia y porcentaje de acuerdo a la variable “riesgo al diagnóstico”, evaluando la distribución de las frecuencias por medio de una chi cuadrada. Todos los análisis y gráficos se realizaron utilizando el programa estadístico GraphPad Prisma, v.6.

Aspectos éticos y de bioseguridad

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud ⁽²⁰⁾, se considera una investigación sin riesgo al ser un estudio retrospectivo, sin intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. La información obtenida de expedientes clínicos fue registrada por medio de un número de identificación y no se incluyeron datos personales o de identidad.

En cuanto a los criterios de bioseguridad, este estudio no incluyó la utilización de ácidos nucleicos recombinantes, radiaciones ionizantes o patógenos. Este proyecto de investigación fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo, con número de registro EP-2020-05-01.

MARCO TEORICO.

Factores de riesgo para LLA.

En México, el cáncer infantil ocupa una de las principales causa de morbimortalidad y en consecuencia se encuentra como la primera causa de años de vida perdidos, por lo que en la población de 1 a 9 años, se coloca como la segunda causa de mortalidad. Los progresos obtenidos en el tratamiento de la LLA en la población pediátrica en los últimos sesenta años, son destacados por el impresionante aumento en la tasa de supervivencia en niños menores de 15 años de edad, pasando de menos del 10% al principio de la década de los años 60, a un 80% a finales de los 90's. Este progreso terapéutico es el resultado de avances en diversos aspectos de la oncología: nuevos esquemas de quimioterapia, mejoría en las medidas de sostén y terapia intensiva, desarrollo de factor estimulante de granulocitos y sobre todo, al mejor entendimiento de los factores

pronósticos que permiten intensificar el tratamiento, según el criterio de alto y bajo riesgo inmunomolecular⁽¹⁹⁾.

Los pacientes pediátricos con LLA se clasifican en dos categorías de riesgo: habitual y alto riesgo. Hay factores predictivos de riesgo que incluyen indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico, aunado al tipo de leucemia, la cual también es determinante en la respuesta inicial al tratamiento ⁽²¹⁾.

Edad como factor pronóstico.

Dentro de las variables pronosticas se encuentran la edad, ya que los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos etarios es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados favorables. Se ha observado que los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico ⁽²²⁾.

Sexo como factor pronóstico.

Se ha documentado que las pacientes de sexo femenino tienen mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, lo cual se asocia a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores poco estudiados. Se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes e hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de recuperación más baja que los niños de otras razas ⁽²³⁾.

Cuenta leucocitaria al diagnóstico.

El recuento total de glóbulos blancos alto se considera un factor pronóstico de alto riesgo y aquellos pacientes requieren de tratamientos intensivos; considerado la cifra de 50,000 células/mm³ un punto de corte entre un riesgo habitual y alto riesgo, debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y peor desenlace. Así también se han asociado algunas traslocaciones cromosómicas con mejor o peor pronóstico ⁽²⁴⁾.

Inmunofenotipo como factor pronóstico.

Constituye, junto con la caracterización de anomalías cromosómicas, los principales criterios predictores de respuesta al tratamiento. Los pacientes pediátricos con leucemia aguda de células pre-B o pre-B tempranas responden mejor al tratamiento que aquellos con leucemia de células T y células B maduras⁽²⁵⁾.

Respuesta de la inducción a la remisión.

Una respuesta efectiva al tratamiento cuando se evidencia cuando se observa un recuento de blastos < 5%, la respuesta es parcial si la presencia de blastos es de 5% a 15%, y la enfermedad resistente > 15% de los blastos después del primer ciclo de la inducción consistente en citarabina, daunorrubicina y etopósido⁽²⁵⁾.

Una reducción acelerada en el conteo blastico en médula ósea a los 7 o 14 días, después del inicio de la quimioterapia, tiene un pronóstico favorable. El segundo factor es la respuesta en sangre periférica a la ventana esteroidea inicial consistente en 7 días con prednisona; pacientes con una disminución en la cuenta de blastos inferior a 1,000 por mm³, después de la fase de inducción y una dosis de metotrexato intratecal, tienen un pronóstico favorable en comparación con los pacientes cuya cuenta de blastos en sangre periférica se mantiene arriba de 1,000/mm³. El último factor es la respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción, en este caso la presencia de células leucémicas después de siete a diez días del inicio de la quimioterapia multiagente aumenta el riesgo de recaída en comparación con los pacientes que eliminan los blastocitos periféricos en un periodo inferior a 7 días de iniciar el tratamiento⁽²⁵⁾.

Características citogenéticas.

Son factores de alto riesgo la hipodiploidía (< 45 cromosomas), la T (4; 11) con reordenamiento del gen MLL (histona-lisina N-metiltransferasa HRX), especialmente en menores de un año, la T (9; 22) con gen de fusión (Gen que se forma por la unión de partes de dos genes diferentes cuando parte del ADN de un cromosoma se pasa a otro cromosoma) BCR/ABL, también llamado cromosoma Philadelphia. Por el contrario, son indicativas de pronóstico favorable las hiperdiploidías de 50 o más cromosomas, en particular si incluyen trisomías 4, 10 y 7, y la T (12; 21) con gen de fusión TEL-AML1. Con los tratamientos adaptados al riesgo el pronóstico de las LLA de fenotipo T se aproxima a

los de las LLA de precursores B y lo mismo puede decirse en cuanto al sexo masculino respecto al femenino ⁽²⁶⁾.

Índice de DNA/ diploidía.

Determinado a través de citometría de flujo, permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase "S" del ciclo celular. De tal manera que cuando el índice es mayor de 1.16 se identifica a los pacientes con hiperdiploidia (>50 cromosomas), lo que se asocia a buen pronóstico, relacionado con una mayor sensibilidad de los agentes quimioterápicos fase específicos. Cuando el índice de DNA está por debajo de 1.16 los pacientes presentan hipodiploidía ⁽²⁷⁾.

Enfermedad mínima residual.

La enfermedad residual mínima (EMR) es determinado por citometría de flujo multiparamétrica o por el análisis de los receptores clonales para inmunoglobulinas y para células T, al detectar el grado de la persistencia de células blásticas en médulas óseas aparentemente en remisión hematológica. El concepto clásico de remisión completa se ha sustituido por el de remisión molécula, permitiendo la evaluación de la respuesta temprana y la correlación observada con la evolución clínica de los pacientes, lo que permite precisar mejor los grupos de riesgo. Según los criterios actuales, el grupo de más alto riesgo (entre 10 y 15 % del total) estaría formado por los pacientes con t (9; 22), t (4; 11) y por aquellos que después del tratamiento de inducción (quinta semana), tienen una ERM igual o superior a uno por cien, o igual o superior a uno por mil al final de la consolidación (semanas 12-14). Estos pacientes serían candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o a quimioterapias nuevas. Por el contrario, el grupo de bajo riesgo en la nueva clasificación está formado por aquellos pacientes en los que al finalizar la fase de inducción y la de consolidación, la ERM fuese indetectable (o < 1 por 10.000); en éstos la probabilidad de recuperaciones superior al 90 % ⁽²⁷⁾.

ANALISIS.

Debido a que el objetivo de esta investigación es la identificación de los factores asociados a mal pronóstico de LLA en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, los factores se clasificaron en demográficos, clínicos e inmunofenotípicos.

Factores demográficos

a) Sexo

El número total de casos diagnosticados con LLA durante el periodo de 2016 a 2019 fue de 114, de los cuales 38 fueron mujeres (33.3%) y 76 fueron hombres (66.7%, Figura 1a). Al clasificar el sexo de acuerdo al riesgo al diagnóstico se observó que, del total de hombres con diagnóstico de LLA, 12 (15.8%) tuvieron riesgo habitual y 64 (84.2%) riesgo alto; de todas las mujeres con este diagnóstico, 7 (18.4%) tuvieron riesgo habitual y 28 (81.6%) riesgo alto. Al comparar la frecuencia por sexo de acuerdo al riesgo, no se encontró diferencia significativa en la distribución de dichas frecuencias ($p=0.588$, Figura 1b).

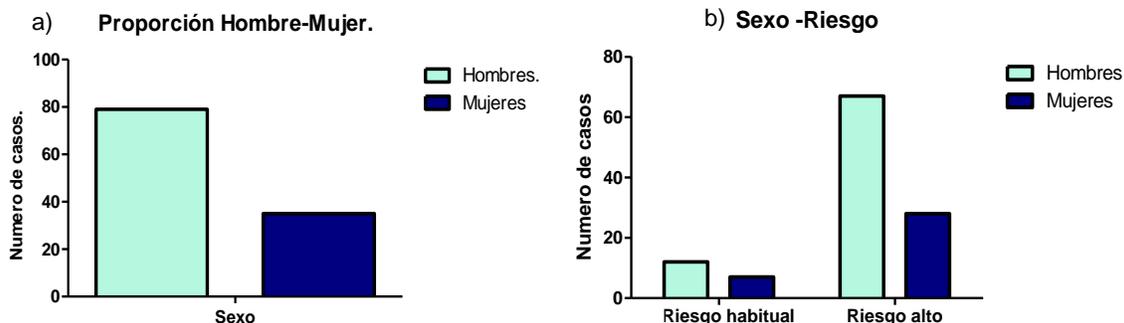


Figura 1. Proporción de casos de LLA clasificados por sexo(a) y distribución del sexo de acuerdo al riesgo al diagnóstico.

b) Edad

Los casos de LLA se agruparon por grupo etario y sexo, observando la siguiente distribución: de 0 a 4 años se diagnosticaron 36 pacientes de los cuales el 75% ($n=27$) fueron hombres y 25% ($n=9$) fueron mujeres. Del grupo etario de 5 a 9 años, se diagnosticaron 35 pacientes, de los cuales el 65.7 % fueron hombres ($n=23$) y 34.3% mujeres ($n=12$). De los 35 pacientes diagnosticados del grupo etario de 10 a 14 años, el 71.4% fueron hombres ($n=25$) y 28.6% mujeres ($n=10$). Finalmente, en los 8 pacientes

mayores de 15 años al diagnóstico de LLA, se encontraron frecuencias similares entre hombres y mujeres. En todos los grupos etarios se observó mayor frecuencia de hombres.

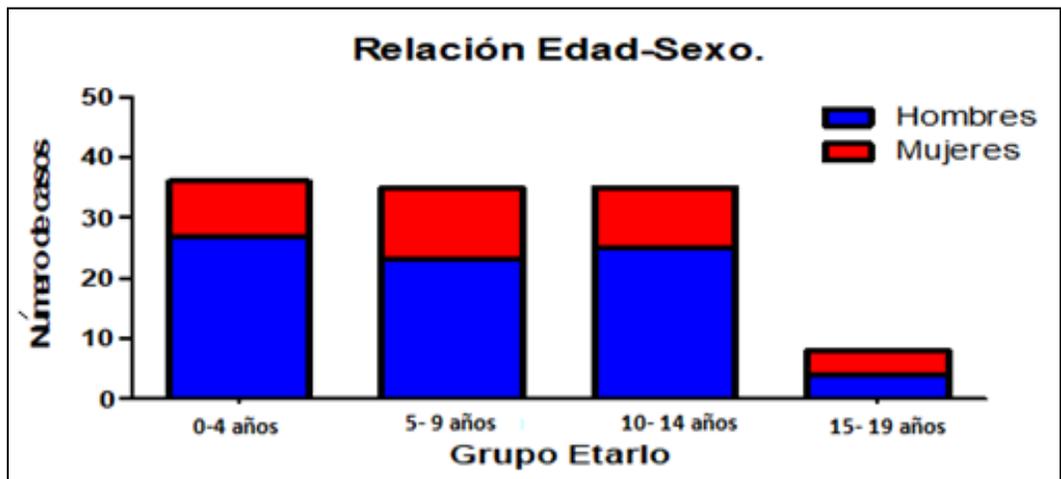


Figura 2. Relación de casos de LLA por grupo etario en hombres y mujeres.

c) Lugar de residencia

Se subdividieron a los pacientes de acuerdo a la región de procedencia al momento del diagnóstico, observando que la Cuenca de México corresponde al 1er lugar de incidencia de LLA en todo Hidalgo con 33 pacientes (28.9% del total de casos), seguido de 31 pacientes en la región del Valle del Mezquital (27.2%), seguido del Valle de Tulancingo con 12 pacientes (10.5%), la Huasteca (n=9, 7.9%), la Sierra Alta (n=9 7.9%), Sierra gorda (n=7, 6.1%), Sierra de Tenango (n=5, 4.4%), Altiplanicie Pulquera (n=4, 3.5%) y en último lugar la Sierra Baja y Comarca Minera con 2 pacientes cada una (1.75% para cada región).

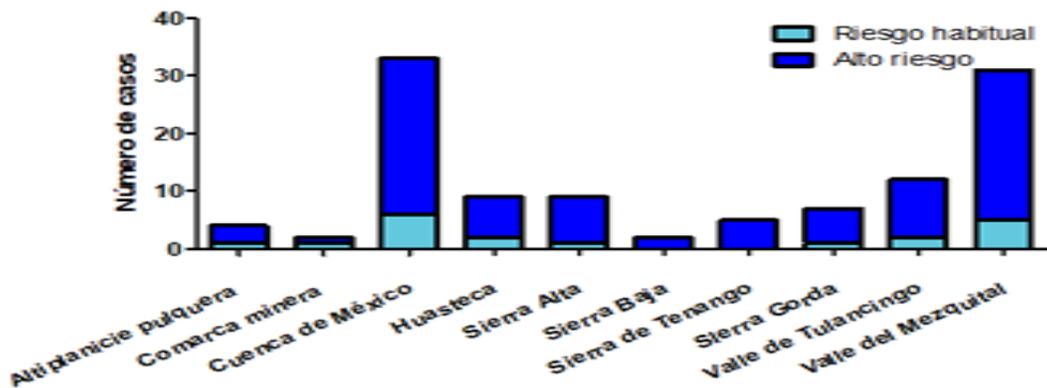


Figura 3. Relación de casos de LLA por región de residencia al diagnóstico.

Factores Clínicos

a) Adenomegalias

De los 114 pacientes con diagnóstico de LLA, 19 pacientes tuvieron riesgo bajo al diagnóstico de LLA, de los cuales el 57.9% no mostró incidencia de adenomegalias (n=11), mientras que el 42.1% tuvieron adenomegalias al momento del diagnóstico (n=8). Sin embargo, cuando se compara la presencia de adenomegalias en sujetos de riesgo alto, se encontró que el 68.8% (n=66) la presentaron, lo que representa el doble de aquellos que no la presentaron (n=30, 31.2%). Al comparar las frecuencias de adenomegalias de acuerdo al riesgo, se encontró diferencia significativa en la distribución de dichas frecuencias (n=8, 10.8% vs n=66, 89.2%, p=0.027), observando que la frecuencia de adenomegalias es mayor cuando el riesgo es alto, por lo que es un factor asociado con el riesgo alto y por tanto, al mal pronóstico.

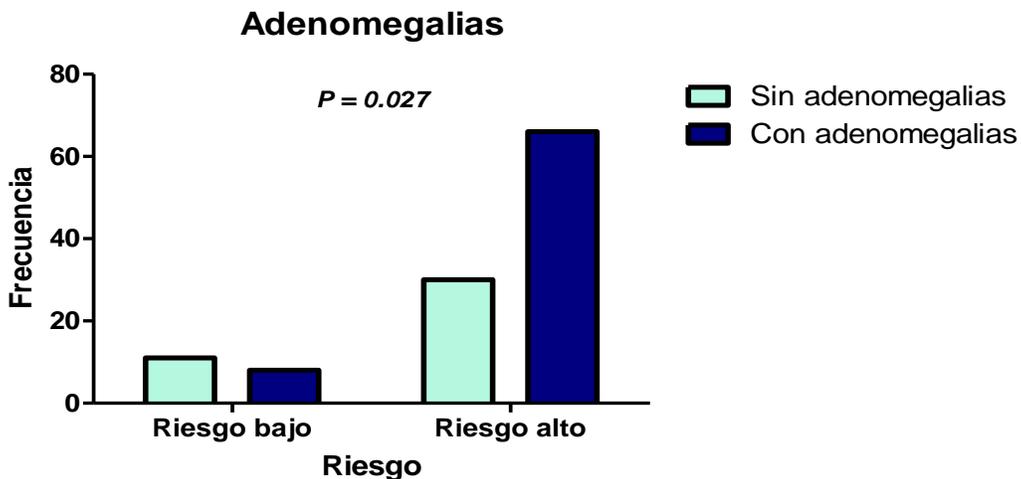


Figura 4. Frecuencia de adenomegalias en pacientes con LLA.

b) Hepatomegalia

De los 114 pacientes con LLA, los pacientes en los que se observó riesgo bajo al diagnóstico de LLA, el 42.11% no mostró incidencia de hepatomegalia (n=8), mientras que el 57.89% tuvieron hepatomegalia al momento del diagnóstico (n=11). Sin embargo, cuando se compara la presencia de hepatomegalia en sujetos de riesgo alto, se encontró que el 57.29% (n=54) presentaron hepatomegalia, mientras que los que no la presentaron (n=41, 42.71%). Al comparar las frecuencias de hepatomegalia de acuerdo al riesgo, no

se encontró diferencia significativa en la distribución de dichas frecuencias (n=11, 16.67% vs n=55, 83.3%, P=0.961).

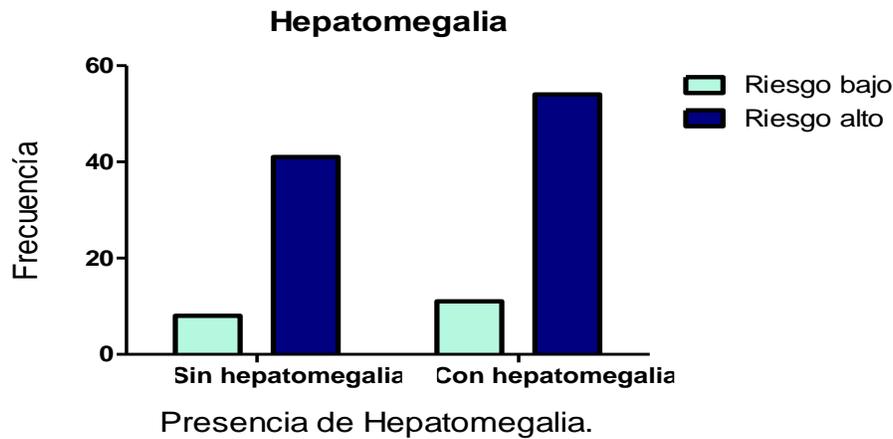


Figura 5. Frecuencia de hepatomegalia en pacientes con LLA

c) Esplenomegalia

Cuando analizamos la presencia de Esplenomegalia como factor asociado al pronóstico, podemos observar que los pacientes en los que tuvieron riesgo bajo al diagnóstico de LLA, el 63.16% no mostró incidencia de esplenomegalia (n=12), mientras que el 36.84% tuvieron esplenomegalia al momento del diagnóstico (n=7). Sin embargo, cuando se compara la presencia de esplenomegalia en sujetos de riesgo alto, se encontró que el 66.67% (n=64) no presentaron esplenomegalia, mientras que los que si la presentaron (n=32, 33.33%). Al comparar las frecuencias de esplenomegalia de acuerdo al riesgo, se encontró diferencia no significativa en la distribución de dichas frecuencias (n=7, 17.95% vs n=32, 82.05%, P=0.768).

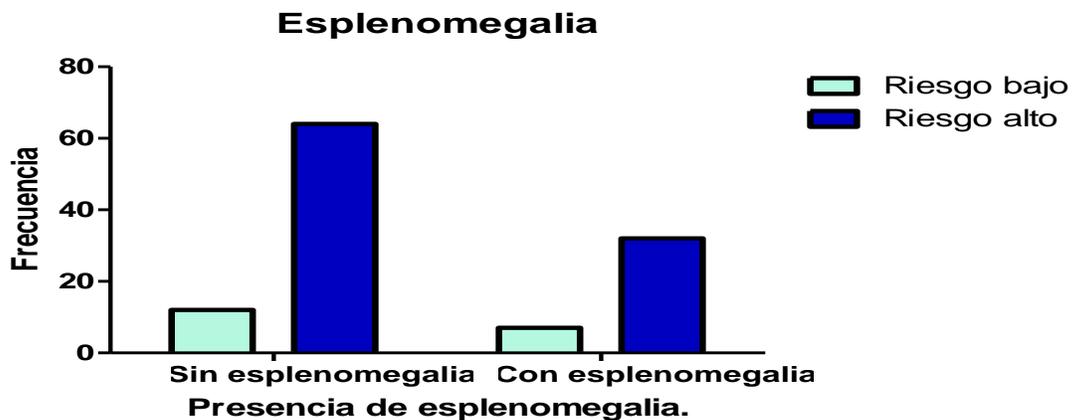


Figura6. Frecuencia de esplenomegalia en pacientes con LLA

d) Masa Mediastinal

La presencia de masa mediastinal solamente se observó en sujetos de riesgo alto (n=19), mientras que ninguno de los pacientes con riesgo bajo presentaron masa mediastinal. Al comparar las frecuencias de masa mediastinal de acuerdo al riesgo, no se encontró diferencia significativa en la distribución de dichas frecuencias ($p=0.192$), posiblemente por el tamaño de muestra; sin embargo, es importante la identificación de que aquellos que tienen presencia de masa mediastinal, tienen riesgo alto al diagnóstico.

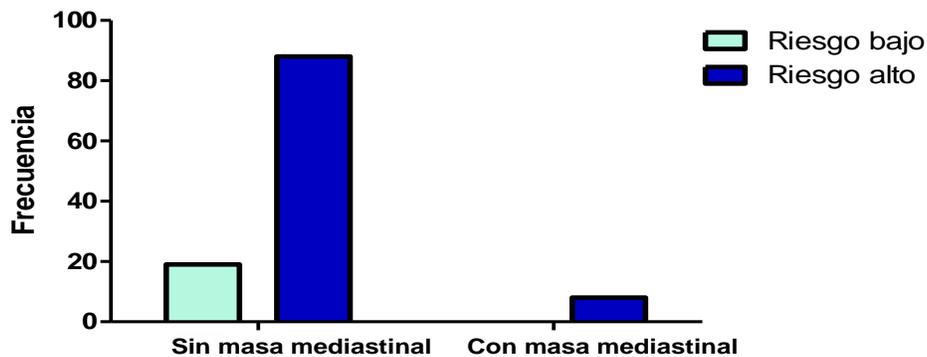


Figura 7. Frecuencia de masa mediastinal en pacientes con LLA.

e) Infiltración a Sistema Nervioso Central

Cuando analizamos la presencia de Infiltración de sistema nervioso central como factor asociado a pronóstico podemos observar que del total de los pacientes con riesgo alto, 89 no presentaron infiltración a nivel de sistema al momento del diagnóstico (94.68%) y 5 pacientes si lo presentaron (5.32%). Al comparar las frecuencias de infiltración a sistema nervioso central de acuerdo al riesgo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la distribución de dichas frecuencias ($n=1$, 16.67% vs $n=5$, 83.33%, $P=0.967$).



Figura8. Frecuencia de infiltración a SNC al diagnóstico.

f) Estado nutricional

Al analizar el estado nutricional y realizar la asociación con el pronóstico, se observó que los pacientes con riesgo bajo al diagnóstico de LLA, solamente 4 pacientes presentaban desnutrición (21.05%), 14 pacientes eutróficos (73.68%), 1 paciente con sobrepeso (5.26%), En contraste del total de pacientes con diagnóstico de alto riesgo; 25 pacientes presentaron desnutrición (26.04%), 57 eutrofia (59.58%) y sobrepeso 14 (14,58%). Las frecuencias del estado nutricional asociado no se encontraron asociadas al riesgo al diagnóstico ($P=0.419$).

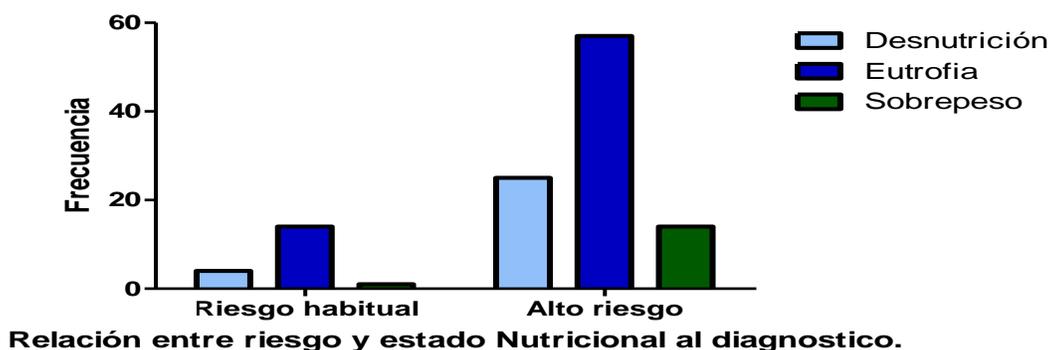


Figura 9. Estado Nutricional al diagnóstico.

g) Lisis tumoral al momento del diagnóstico

Al analizar la presencia de lisis tumoral y realizar la asociación con el pronóstico, podemos observar que los pacientes en los que se observó riesgo bajo al diagnóstico de LLA, el 73.7% ($n=14$) presentaron lisis tumoral. En contraste, del total de pacientes con diagnóstico de alto riesgo, el 64.6% ($n=64$) presentaron síndrome de lisis tumoral. No se encontró diferencia significativa en la distribución de la frecuencia de lisis tumoral con el riesgo al momento del diagnóstico ($P=0.44$).

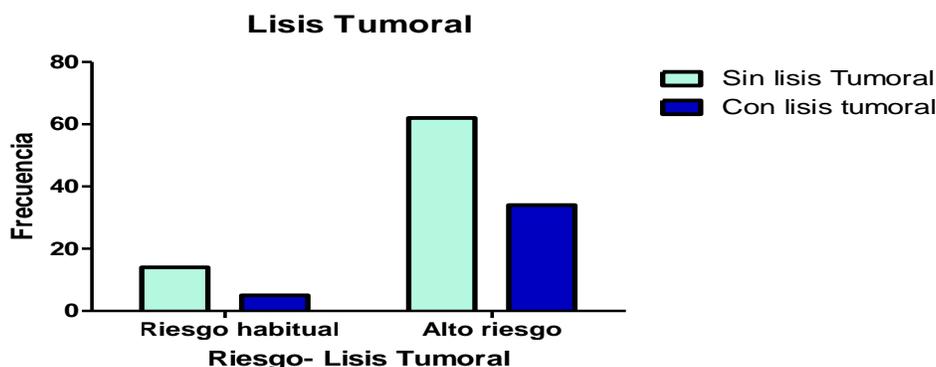


Figura 10. Presencia de Lisis Tumoral al diagnóstico.

Factores inmunofenotípicos

a) Nivel de leucocitos de acuerdo al riesgo al diagnóstico.

Los niveles de leucocitos totales en sangre se dividieron de acuerdo al riesgo al diagnóstico (Figura 11, Tabla 1), observado una dispersión grande en el grupo de riesgo alto (48340 ± 107900 UL (unidad de leucocitos), en comparación con el grupo de riesgo bajo (10740 ± 15540 UL). Aunque la media y mediana en el grupo de riesgo alto es superior, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($P=0.09$), aunque con tendencia de ser superiores, por lo que se recomienda incrementar el tamaño de muestra en el grupo de riesgo bajo para poder observar diferencia significativa.

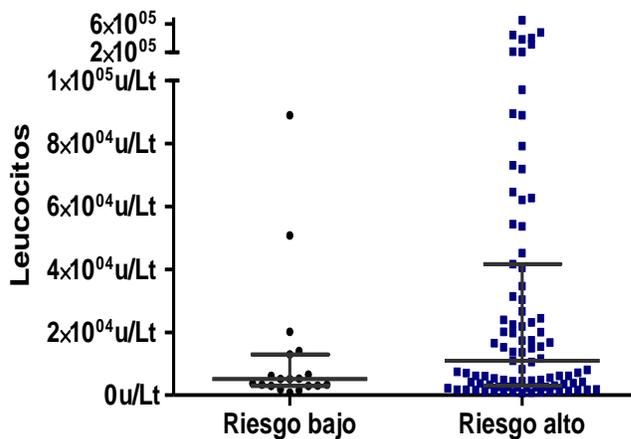


Tabla 1. Estadísticos de nivel de leucocitos por riesgo

	Riesgo bajo	Riesgo alto
Media	10740	48340
DE	15540	107900
Mediana	5120	10520
Mínimo	870	740
Máximo	54400	659700
RI	3254-18230	26360-70330

DE: desviación estándar. RI: rango intercuartílico

Figura 11. Niveles de leucocitos en sangre en relación al riesgo al diagnóstico.

Los datos se presentan como la mediana con el rango intercuartílico.

b) Cuenta de neutrófilos de acuerdo al riesgo

Los niveles de neutrófilos se dividieron de acuerdo al riesgo al diagnóstico (Figura 12), observando una media y mediana superiores en el grupo de riesgo alto (486 unidades/litro) en comparación con el grupo de riesgo bajo (359 unidades/litro). Sin embargo, tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.12$) por la alta dispersión entre los grupos (Tabla 1).

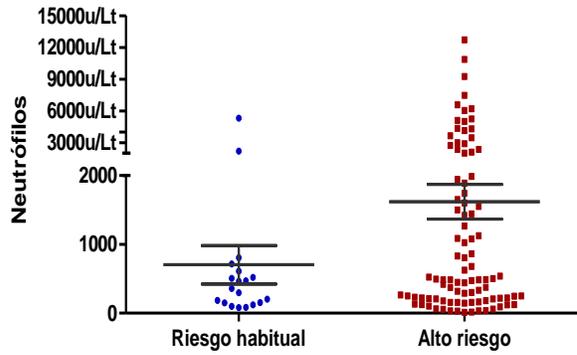


Tabla 2. Estadísticos de nivel de neutrófilos por riesgo

	Riesgo bajo	Riesgo alto
Media	703	1586
DE	1219	2413
Mediana	359	486
Mínimo	81	0
Máximo	5331	12720
RI	115.6-1291	1095-2078

DE: desviación estándar. RI: rango intercuartílico

Figura 12. Niveles de neutrófilos (unidades) en sangre en relación al riesgo al diagnóstico. Los datos se presentan como la mediana con el rango intercuartílico.

c) Inmunofenotipo

Del total de casos diagnosticados con LLA durante el periodo de 2016 a 2019, 106 (92%) corresponden a Inmunofenotipo B de los cuales 19 (16.6%) corresponden a riesgo habitual, 87 (76.3%) de alto riesgo mientras que 7 (6.2%) pacientes fueron diagnosticados con inmunofenotipo T (alto riesgo) y 1 (0.87 %) paciente con Leucemia de Inmunofenotipo Natural Killer (alto riesgo). Al comparar la incidencia por Inmunofenotipo no se encontró diferencia significativa en la distribución de dichas frecuencias ($p=0.599$, Figura 13).

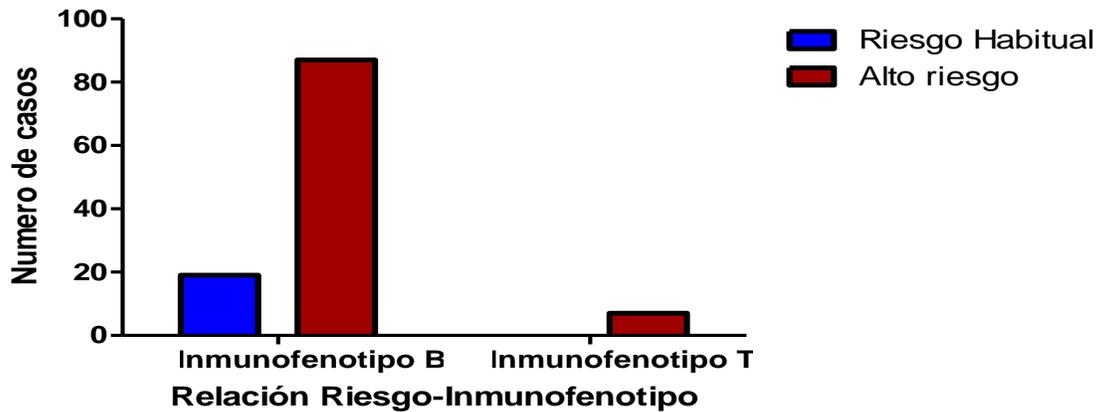


Figura 13. Casos de LLA de acuerdo al inmunofenotipo (B o T) y riesgo al diagnóstico.

d) Índice de DNA

De los 114 pacientes con diagnóstico de LLA solo 94 (82.4%) pacientes contaron con registro de índice de DNA. De los 19 (16.6%) pacientes con riesgo habitual, 9 corresponden a pacientes que cuentan con Índice de DNA menor de 1.16; 6 pacientes de riesgo habitual con Índice de DNA mayor a 1.16 y 4 pacientes de riesgo habitual los cuales sin registro de índice de DNA en su expediente. De los 95 pacientes con LLA de alto riesgo, 46 cuentan con Índice de DNA menor de 1.16, 33 cuentan con Índice de DNA mayor de 1.16 y 16 no cuentan con Índice de DNA en su expediente (Figura 14).

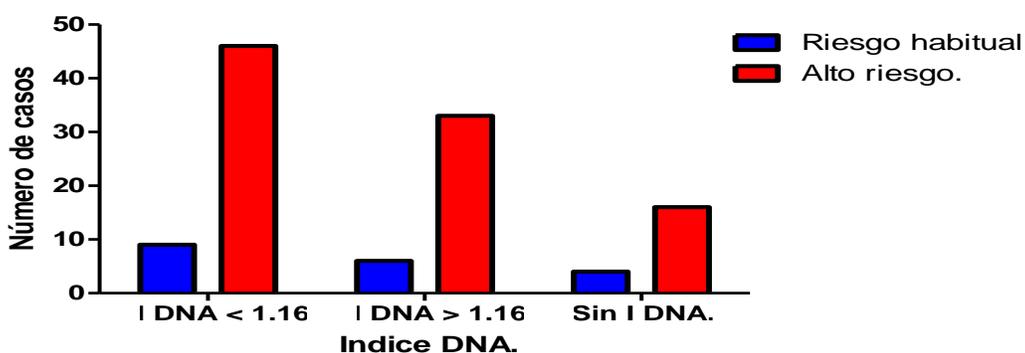


Figura 14. Casos de LLA de acuerdo al índice de DNA y riesgo al diagnóstico.

DISCUSIÓN.

La LLA es el tipo de cáncer más frecuente en la población pediátrica y representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años⁽⁵⁵⁾, lo cual sitúa a esta entidad nosológica como el segundo lugar de causa de muerte entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000, esto lo convierte en un tema de relevancia en salud pública a nivel nacional y un problema de ámbito social, con importantes repercusiones a nivel de la economía de la familia, ya que se ha calculado el costo de la atención de cada niño con cáncer representa alrededor de 620 mil dólares anuales⁽²⁸⁾.

Los estudios recientes de LLA muestran que la supervivencia en países en vías de desarrollo no ha incrementado significativamente, en comparación con los países desarrollados; un ejemplo de ello es la India, El Salvador, Taiwán, e incluso México. Debido a que las estrategias se diseñan en países desarrollados y los factores socioculturales tienen un efecto importante en la terapia de pacientes pediátricos

oncológicos, se ha impedido que los protocolos puedan llevarse a cabo en forma estricta, por lo que requieren modificaciones propias en cada región ⁽²⁹⁾.

En esta investigación se estudiaron los factores sociodemográficos sobre el riesgo al diagnóstico. Se observó mayor frecuencia de hombres diagnosticados en comparación que las mujeres, en una relación 2:1, respectivamente, en el periodo de 2016 a 2019. En los reportes a nivel nacional, en población pediátrica, se obtiene que del total de pacientes con LLA, se ha reportado una relación hombre-mujer de 1.3:1⁽³⁰⁾, lo cual demuestra que la población atendida en nuestro Hospital tiene proporción de género diferente a la nacional; sin embargo, la prevalencia de hombre sobre mujeres se conserva de acuerdo con lo reportado con la población mundial.

En la población de estudio, las regiones con mayor número de casos fueron la Cuenca de México y el Valle del Mezquital, que incluyen las ciudades de Pachuca, Tizayuca, Apan, Ixmiquilpan, Actopan y Tula, en donde se concentra mayor población de ambas regiones del Estado de Hidalgo y son cercanas geográficamente al hospital.

Con relación a los factores clínicos, solamente la presencia de adenomegalias se encontró significativamente más frecuente en los pacientes con alto riesgo al diagnóstico. En un meta-análisis del estudio de los factores clínicos en niños con LLA, se observó que el 41% de los pacientes presentaron adenopatías al diagnóstico, junto con otros factores como la infiltración al SNC ⁽³¹⁾, aunque este último no se observó en nuestra población de estudio.

CONCLUSIONES.

En la población pediátrica del Hospital del Niño DIF con LLA, atendida en el periodo del 2016 a 2019, se determinó una asociación con el riesgo al diagnóstico y pronóstico en los pacientes del grupo etario de 10 a 14 años, una mayor frecuencia de los pacientes provenientes de la Cuenca Minera y Valle del Mezquital, así como la presencia de adenomegalias asociadas a mal pronóstico.

El conocimiento temprano e identificación continua de los factores asociados al riesgo de diagnóstico de LLA, permitirá implementar mejoras en el tratamiento y seguimiento individualizados.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar una plataforma institucional en donde se pueda recabar la información de los factores socioeconómicos y clínicos, con la finalidad de dirigir esfuerzos sobre el entendimiento de los factores que influyen en diferentes etapas de la evolución de LLA en la población pediátrica, no solamente desde el riesgo al diagnóstico, sino también sobre la efectividad del tratamiento y seguimiento en nuestra población.

SUGERENCIAS

Debido a que el número de pacientes con riesgo habitual al momento del diagnóstico, se sugiere realizar un estudio con un tamaño de muestra más grande (ya sea en un estudio prospectivo o hacer un análisis retrospectivo de más de 10 años), para poder obtener resultados más representativos de esta población, así como el poder incluir los factores que intervienen en la supervivencia y mortalidad, para tener certeza de cuáles son los factores que tienen mayor peso sobre el pronóstico de nuestra población con LLA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Juan López M. Cáncer en la Infancia y en la Adolescencia [Internet]. 1st ed. México: Secretaría de Salud; 2014 [Citado 25 Febrero 2020]. Disponible en: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf
2. Cáncer Infantil en México [Internet]. gob.mx. 2020 [Citado 12 Febrero 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
3. El cáncer infantil [Internet]. Who.int. 2020 [Citado 23 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
4. Cancertoday [Internet]. Gco.iarc.fr. 2020 [Citado 23 Enero 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis->
5. Cáncer hoy [Internet]. Gco.iarc.fr. 2020 [Citado 14 de febrero 2020]. Disponible en from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=3&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id
6. Lassaletta Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda [Internet]. Pediatriaintegral.es. 2020 [Citado 15 Febrero 2020]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda/>
7. De Santillana-Hernández S. Diagnóstico situacional de la atención oncológica en el Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 3rd ed. Revista Médica Imss: RevMedInstMex Seguro Soc.; 2017 [Citado 1 Febrero 2019]. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/viewFile/2438/2861
8. Curtis R. Blood [Internet]. New 4th Edition Blood. 2012 [Citado 3 de Marzo 2020]. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/119/1/34/125670/Acute-leukemia-incidence-and-patient-survival>
9. G.Spector L. Epidemiology and Hereditary Aspects of Acute Leukemia [Internet]. Springer Link. 2017 [Citado 2 Marzo 2020]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-64263-5_13#citeas
10. Narro Robles J. Comportamiento epidemiológico del Cáncer en Menores de 18 años [Internet]. 1st ed. Ciudad de México: Censia; 2015 [Citado 3 Marzo 2020]. Disponible en : http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/20160601_Boletin-2014_SEDP12sep16_4.pdf
11. Vargas L. Revista Chilena de Pediatría [Internet]. Scielo. 2016 [Citado 4 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.citethisforme.com/es/cite/sources/websitemanualcite>
12. Secretaria de Salud. (2019). Cubos Dinámicos-población (Proyecciones de la Población municipal de México 2010 - 2018, CONAPO). Citado Abril, 2019, Disponible en: <http://sinba08.salud.gob.mx/cubos/ccubopobcensal2010.html>
13. Gupta S, Howard SC, Hunger SP, et al. Treating Childhood Cancer in Low- and Middle-Income Countries. In: Disease Control Priorities, Volumen 3.2020 [Citado Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343626/>

14. Torres Babié P. Incidencia del cáncer pediátrico en la Provincia Santiago de Cuba [Internet]. 1st ed. Cuba: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 2016 [Citado 5 Marzo 2020]. Disponible en: https://imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=8750&id_seccion=475&id_ejemplar=899&id_revista=74
15. Frenk Mora J. Salud.gob [Internet]. Decreto por el que se crea el Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia. 2004 [Citado 5 Marzo 2020]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/d050105.html>
16. Estadísticas a propósito del... Día mundial contra el Cáncer (4 de Febrero) [Internet]. 1st ed. Ciudad de México: Inegi; 2018 [Citado 4 de Marzo 2020]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_nal.pdf
17. González Salas W, Olarte Carrillo I. Frecuencia de leucemias agudas [Internet]. 1st ed. Ciudad de México: Revista Médica del Instituto del Seguro Social; 2012 [Citado 6 abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2012/im122j.pdf>
18. Narro Robles J. Comportamiento epidemiológico del Cáncer en Menores de 18 años [Internet]. 1st ed. Ciudad de México: Censia; 2015 [Citado 3 Marzo 2020]. Disponible en : http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/20160601_Boletin-2014_SEDP12sep16_4.pdf
19. Soberón Acevedo G. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. Salud.gob. 2020 [Citado 6 de marzo 2020]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
20. Pacheco C, Lucchini G, Valsecchi M, Malta A, Conter V, Flores A et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Nicaragua: Long-term results in the context of an international cooperative program. *PediatricBlood&Cancer* [Internet]. 2013 [Citado 6 Marzo 2020];61(5):827-832. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.25038>
21. Protocolo de Atención para Leucemia Linfoblástica [Internet]. 1st ed. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2017 [Citado 10 de Abril 2020]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpf/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf>
22. Labardini Méndez J, Cervera Ceballos E. Oncoguía Leucemia Linfoblástica Aguda [Internet]. 1st ed. Ciudad de México: Instituto Nacional de Cancerología; 2011 [Citado 10 de Abril 2020]. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327325695.pdf>
23. Layton C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares [Internet]. *El Sevier*. 2015 [Citado 8 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-factores-pronostico-leucemia-linfoblástica-aguda-S2214310615000096>
24. Protocolo de Atención para Leucemia Linfoblástica Aguda, Guía clínica y esquema de tratamiento. [Internet]. 1st ed. Ciudad de México: Consejo de Salubridad General; 2016 [Citado 7 de marzo 2020]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpf/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf>
25. Ortega Aramburu J. En torno a los factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda del niño [Internet]. 3rd ed. Barcelona, España: Anales de Pediatría; 2006 [Citado 7

Junio de 2020]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-en-torno-factores-pronosticos-leucemia-articulo-13092153>

26. Jiménez Morales S, Hidalgo Miranda A. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica [Internet]. 1st ed. Ciudad de México: Hospital Infantil de México; 2017 [Citado Abril 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v74n1/1665-1146-bmim-74-01-00013.pdf>

27. Dorantes Acosta E, Zapata Torres M. Boletín del Hospital Infantil de México Federico Gómez [Internet]. BMHIM. 2017 [citado 6 Septiembre de 2020]. Disponible en: http://himfg.com.mx/descargas/documentos/BMHIM_2012/BMHIM_vol_69_Espanol/BMHIM_69-3-abr-mayo_2012_espanol.pdf-abr-mayo_2012_espanol.pdf

28. Mejía Arangure J, Ortega Alvarez M. Revista Medica Del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 43rd ed. Distrito Federal, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2015 [citado 5 Septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745543007.pdf>

29. Rendon Macías M, Reyes Zepeda N, Villasis-Keever M. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas [Internet]. 69th ed. Ciudad de México: Boletín Médico Del Hospital Infantil de México; 2018 [citado 7 Septiembre 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v69n3/v69n3a2.pdf>

30. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2016 Oct;101(10):894-901. doi: 10.1136/archdischild-2016-311251.

ANEXOS

Anexo 1. Variables de estudio

Grupo de variables	Nombre	Definición conceptual	Tipo	Unidades de medida o clasificación
Variable dependiente	Riesgo al diagnóstico	En la LLA, ciertos factores que pueden afectar el pronóstico de un niño se denominan factores pronósticos. Estos ayudan a los médicos a decidir cuán intensivo debe ser el tratamiento.	Cualitativa Ordinal	Habitual Alto
Factores sociodemográficos	Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cualitativa Tricotómica	1.-De 0 – 4 años. 2.-De 5ª – 9 años. 3.-10ª -14 años. 4.- 15ª – 19 años.
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
	Lugar de residencia	Lugar en que se reside dentro del Estado de Hidalgo.	Cualitativa Nominal	Regiones Geográficas 1.-Altiplanicie pulquera 2.- Comarca Minera 3.- Cuenca de México 4.-Huasteca 5.- Sierra Alta 6.- Sierra baja 7.-Sierra de Tenango 8.- Sierra Gorda. 9.- Valle de Tulancingo. 10.- Valle del Mezquital.
Factores inmunofenotípicos	Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos.	Cuantitativa Continua	uL
	Neutrófilos.	Es un tipo de glóbulo blanco, un tipo de granulocito y un tipo de fagocito.	Cualitativa Nominal	Sin neutropenia. Neutropenia Grado 1 (1500-2000) Neutropenia Grado 2

				(1000-1500) Neutropenia Grado 3(500-1000) Neutropenia Grado 4(Menor de 500) Neutropenia Profunda (Menor de 100)
	Inmunofenotipo	Proceso en el que se usan anticuerpos para identificar células según el tipo de antígenos o marcadores en su superficie.	Cualitativa Dicotómica	B T
	Índice DNA	ADN es el nombre químico de la molécula que contiene la información genética en todos los seres vivos, El contenido de DNA expresado como índice de DNA se ha determinado y definido de acuerdo con la nomenclatura internacional para citometría de DNA.	Cualitativa Dicotómica	Menor a1.16 Mayor a1.16
	Traslocaciones	Es un cambio de localización. Generalmente se refiere a la genética, cuando parte de un cromosoma se transfiere a otro cromosoma.	Cualitativa nominal	t(9:22) t(4:11) t(1:19) t(12:21)
Factores clínicos	Adenomegalias	Es el término que define al aumento anormal del tamaño de los ganglios linfáticos (GL) y se acompaña de alteración en su consistencia.	Cualitativa Dicotómica	No Si
	Hepatomegalia	Agrandamiento del hígado.	Cualitativa Dicotómica	No Si
	Esplenomegalia	Agrandamiento del bazo.	Cualitativa Dicotómica	No Si
	Tumor mediastinal	Masas o neoplasias que se forman en el mediastino, una zona en la mitad del tórax que separa los pulmones.	Cualitativa Dicotómica	No Si
	Infiltración	Acumulación o depósito de células neoplásicas que se forma en un tejido del cuerpo ajeno a él.	Cualitativa Dicotómica	No Si
	Lisis Tumoral	Se produce cuando las células tumorales liberan su contenido en el torrente sanguíneo, ya sea espontáneamente o como respuesta al tratamiento, siendo sus hallazgos característicos la hiperuricemia, la hiperpotasemia, la hiperfosfatemia y la hipocalcemia.	Cualitativa Dicotómica	No Si