



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA



POLISAL UNAN-MANAGUA

Instituto Politécnico de la Salud

“Luis Felipe Moncada”

Departamento de Bioanálisis Clínico

Monografía para optar al Título de Licenciatura en Bioanálisis Clínico

Tema:

Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera- La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.

Autores

- ✚ Br. María Cristina Martínez Arceda
- ✚ Br. Olman Samuel Velásquez López
- ✚ Br. Yaritza María Guerrero Granado

Tutor: MsC. Ligia Lorena Ortega

Asesora Metodológica: Lic. Karen Cuadra

Managua, Nicaragua 2018

Dedicatoria

Dedicamos este trabajo a Dios dador de sabiduría y fortaleza.

A nuestros padres principio de motivación en nuestro deseo de superación.

A los niños del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” por ser el bastión de esta investigación.

Br. María Cristina Martínez Arceda

Br. Olman Samuel Velásquez López

Br. Yaritza María Guerrero Granado

Agradecimientos

A Dios, Nuestro señor quien guía nuestro camino.

A nuestra Alma mater la UNAN-MANAGUA por darnos la oportunidad de alcanzar esta meta, gracias a los profesores quienes han dedicado su vida, con ánimo inquebrantable a nuestra formación.

Agradecemos al personal del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La mascota” por abrirnos las puertas para la realización de este estudio.

Al tutor MsC. Ligia Lorena Ortega por su constante orientación, valiosos comentarios y sugerencias en cada una de las etapas de esta Tesis.

Resumen

La presente investigación tuvo como finalidad dar a conocer la “Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera- La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017”.

El tipo de estudio es descriptivo de corte transversal denominada “Serie de casos”. El universo lo conformaron todos los pacientes menores de 15 años diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el periodo de estudio antes mencionado, la cantidad de expedientes revisados fue de 160, de los cuales se seleccionaron 89, los cuales cumplían con los criterios de inclusión. El muestreo fue efectuado por conveniencia.

Las características sociodemográficas a destacar son en cuanto al sexo; masculino 53%(47 casos). El grupo de edad con mayor número de casos fue 2 a 5 años con un 58.43% (52 casos). Los resultados según procedencia fueron para zonas urbanas (65.17%), el departamento con mayor frecuencia de casos fue Managua con 29.21%(26 casos).

Entre las características clínicas predominantes fueron: fiebre 55.06 (49 casos), neumonía 34.83% (31 casos), Anemia 41.57% (37 casos), palidez mucocutánea 28.09% (25 casos), y hepatomegalia 19.10% (17 casos). Los datos de laboratorio que permiten efectuar el diagnóstico fueron los siguientes: Hemograma completo con alteraciones leucocitarias, leucocitosis (20.22%), blastemia (64%), leucopenia (49.44% debido a que estaban en tratamiento), anemia (41.57%) y trombocitopenia (53.94%). Los resultados de laboratorio especial revelaron que el Inmunofenotipo de mayor frecuencia fue el linaje B común (B-II) con un 88.76%, de igual forma los marcadores para LLA común fueron CD10 (93.25%), CD19 (95.5%), CD20 (50.56) y CD79A (86.51%).

La relación encontrada entre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento fue que el 71.91% presentó mejora, el 5.62% tuvo una recaída, el 7.82% abandonó el tratamiento, el 13.48% se encuentra en vigilancia después de haber concluido los 2 años de tratamiento base, y el 1.12% falleció.

Abreviaturas

LLA: Leucemia Linfoide Aguda.

Ag: Antígeno

CD: Cúmulo de diferenciación, son moléculas marcadores en la superficie celular.

Contenido

Dedicatoria.....	i
Agradecimientos.....	ii
Resumen.....	iii
Abreviaturas.....	iv
I. Introducción.....	1
I. Antecedentes.....	3
II. Justificación.....	6
III. Planteamiento del problema.....	7
IV. Objetivo General.....	8
V. Marco teórico.....	9
VI. Diseño Metodológico.....	34
VII. Operacionalización de Variables.....	37
VIII. Análisis y Discusión de los resultados.....	40
IX. Conclusiones.....	56
X. Recomendaciones.....	57
XI. Bibliografía.....	58
XII. Glosario.....	61
XIII. Anexos.....	67

I. Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra la médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia y también puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección. La LLA puede ser diferenciada de otras neoplasias linfoides por el inmunofenotipo de las células leucémicas, que es similar al de los precursores de los linfocitos B y T. Los marcadores inmunohistoquímicos, citogenéticos y citoquímicos también ayudan a la categorización de del clon linfoide maligno. (Hernandez)

La LLA se clasifica, en base a las características morfológicas-citoquímicas y se sub-clasifica según perfil inmunológico, citogenético y molecular. La incidencia anual de LLA en niños y adolescentes menores de 15 años es de 33 por millón, cuyo pico radica entre los 2 y 5 años de edad. La LLA ocurre frecuentemente en niños que en niñas, esta diferencia es más pronunciada para LLA de células T. (Satake, 2006)

Muchos factores ambientales (ej. Exposición a radiación ionizante, campos electromagnéticos y uso por parte de los padres de tabaco o alcohol), han sido investigados como potenciales factores de riesgo, pero ninguno ha sido definitivamente demostrado que cause LLA. Por el hecho de ser una enfermedad sistémica, la terapia inicial está basada en la quimioterapia, cuyos resultados se aproximan al 90%.

El método analítico más relevante para el diagnóstico de la LLA en Nicaragua es la citometría de flujo, ya que se relaciona con la hematología e inmunología clínica midiendo parámetros como números y clasificaciones de células sanguíneas. Las conjugaciones de marcadores fluorescentes con anticuerpos monoclonales o policlonales hacen posible estudios de densidad, distribución de determinantes, receptores de la superficie y del citoplasma celular permitiendo identificar subpoblaciones celulares. A través del Inmunofenotipo podemos conocer aspectos físicos de la célula, (Tamaño y complejidad) y

determinar la presencia o ausencia de determinados antígenos en los diferentes compartimentos celulares. (Maria Elisa Drago, 2004)

La caracterización fenotípica mediante citometría de flujo contribuye satisfactoriamente a la investigación de origen celular de esta hematopatía, además de aportar información sobre 4 aspectos fundamentales como lo son: El establecimiento del diagnóstico, Clasificación, Pronóstico y Evaluación de la efectividad del tratamiento. Es por ello que en el presente trabajo se pretende brindar la información necesaria para los profesionales de la salud en el cual se refleje el comportamiento de esta enfermedad.

I. Antecedentes

Actualmente se reconoce que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias agudas ha incrementado. De 1982 a 1991, en la ciudad de México se observó aumento importante en la incidencia de las Leucemias Agudas Linfoblástica. En 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. (Arangure & Ortega, 2005)

Entre 1993-1994 en el instituto mexicano del seguro social se encontró una prevalencia de 34 casos por millón de habitantes, entre 1996- 1998 de 60.3 casos. Datos que abarcan el período de 1996 y 2000, muestran una tasa de 63.7 una de las más altas reportadas en el mundo. (Arangure & Ortega, 2005)

En Chile desde Junio 1987 a Junio 1992 se registraron 444 pacientes con LLA, todos menores de 15 años, de ellos 425 fueron evaluados, los resultados de Inmunofenotipo que obtuvieron fueron LLA común 67,4%, LLA proB 14%, LLA T 10%, LLA preB 4,3%, indiferenciada 4,3%. La frecuencia de sobrevida libre de eventos (SLE) global a 5 años fue 60%. La incidencia acumulada de recaída en sistema nervioso central SNC fue 5,4%. (Campbell, Salgado, Quintana, & Becker, 1999)

En enero de 2002 se describió que las leucemias agudas en los menores de un año tienen un comportamiento clínico y pronóstico muy distinto al de las estires histológicas de los niños mayores, puesto que presentan una alteración genética muy consistente que involucra el gene de la leucemia linfoide- mieloide, correspondiente a un tipo completamente distinto al Linfoblástica y mieloblástica, por lo que se ha sugerido que las leucemias agudas en los menores de un año se clasifiquen como un nuevo tipo. (Arangure & Ortega, 2005)

Para el año 2004 en Cuba (Suárez, y otros, 2004) estudiaron las características biológicas, clínicas, de laboratorio y fenotípicas de 87 niños con leucemia linfoide aguda común en un período de 17 años. En sus resultados se observó una mayor incidencia (52,9 %) en el grupo de edad entre 2-5 años. El 98,8 % de los enfermos presentó la variedad L1. En el

79,3 % los leucocitos fueron de $<20 \times 10^9/L$ y no se demostraron adenopatías mediastínicas al inicio de la enfermedad. Se encontró hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías en el 47,1 %, 24,1 y 31 %, respectivamente. Los antígenos CD10, CD19 y Tdt se encontraron en el 100 % de los pacientes, el CD22 en el 98,8 %, el HLA-DR en el 96,5 % y el CD20 en el 6,9 %. Se diagnosticaron 14 (16,1 %) LLA-c Mi+; de estas 6 (42,8 %) presentaron leucocitos de $>20 \times 10^9/L$.

Se estudiaron 238 pacientes pediátricos con LLA, diagnosticados en el Instituto de Hematología e Inmunología en Cuba en el período comprendido desde enero de 1993 hasta abril del 2006 los resultados arrojaron; Del total de LLA estudiadas 81,4 % fueron de fenotipo B y 18,5 % de fenotipo T. El 48,4 % de los niños con LLA de fenotipo B se encontraron en edades comprendidas entre 2-5 años, mientras que el 65,9 % con LLA-T presentaron 6 o más años de edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizaron el sexo y el color de la piel en relación con el fenotipo celular leucémico. Al diagnóstico de la enfermedad, el 59,3 % de los pacientes con LLA-B mostraron cifras de leucocitos en sangre periférica $< 20 \times 10^9 /L$ y en el 61,4 % con LLA-T cifras superiores a $50 \times 10^9 /L$. (Suárez, Padrón, Segura, Ferrer, & Abraham, 2006)

En el año 2010 se estudió una población de 74 casos de los cuales 50 fueron diagnosticados con leucemia Linfoblástica aguda en el que predominaron varones en un 58%, del cual el 18% tenían edades del 4-7 años y un 12% de los niños con edades de 12-15. En el departamento de Matagalpa a nivel rural se concentró el mayor número de casos diagnosticados con 6% del total de casos y en el urbano Managua con 26%. Los diagnosticados experimentaron porcentajes altos (86%) como asintomáticos después de haber sido tratados, también se reportó casos de pacientes sintomáticos en un 8%, un 6% abandonaron tratamiento y no se reportaron fallecidos en ese periodo, y que a su vez predominaron las citopenias con blastemia. (Lopez, Amaya, & Espinoza, 2010)

Para el año 2013 se realizó un estudio descriptivo cuya finalidad era conocer la frecuencia de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La mascota", las características socio-demográficas

relevantes encontradas en el estudio fueron; en cuanto a sexo 52.48% para el sexo masculino, el grupo de edad con mayor número de casos fue de 4-7 con el 38.62%, hay un incremento significativo en el área rural con un 51.48%. La Leucemia Linfoblástica Aguda más común que se encontró fue del linaje B. (Mejia & Geysell Tercero, 2013)

Se realizó una monografía en la FAREM- Matagalpa en el año 2014, en la cual evaluaron el comportamiento clínico y epidemiológico de niños con Leucemia Linfoblástica aguda en el cual ellos reflejan que dicha ciudad ocupa el segundo lugar a nivel nacional donde se diagnostica mayor cantidad de personas con cáncer siendo las edades más afectadas de 2-5 años, teniendo una incidencia máxima entre los 3-4 años, y una segunda alza entre 9-13 años, predominando el sexo masculino.

II. Justificación

La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es una enfermedad maligna clonal de la médula ósea en la cual los precursores linfocíticos inmaduros proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales. (Hernández, 2005). Según la American Society (2016) la leucemia es el cáncer más común en niños y adolescentes, representando casi uno de cada tres cánceres.

En Nicaragua el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” atiende a los niños remitidos por sintomatología de afección hematológica, provenientes de otras unidades asistenciales de todas las regiones del país Ortega, 2007. El presente trabajo tiene como objetivo “Determinar la clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera-La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017”, permitiendo identificar y clasificar las leucemias agudas, los subtipos encontrados, así como las variantes atípicas apoyando al personal de salud en el conocimiento y manejo de la enfermedad.

Dado que en nuestro país existe escasa información relevante publicada con relación a la evolución epidemiológica de la Leucemia Linfoblástica Aguda, la información que brinda este estudio permitirá al personal interesado contar con información actualizada del comportamiento inmunofenotípico de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Nicaragua, generando nuevas hipótesis que sean de tipo descriptivo con la intención de proponer otras investigaciones analíticas y establecer correlación entre factores.

III. Planteamiento del problema

¿Cómo se realiza la clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera- La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017?

Preguntas directrices

¿Cuáles son las características sociodemográficas de los casos de Leucemias Linfoblástica Agudas diagnosticadas en el periodo enero 2015-Agosto 2017?

¿Cuáles son los principales signos y síntomas que presentan los pacientes con Leucemias Linfoblástica Agudas de acuerdo a la clasificación inmunofenotípica encontrada?

¿Cuál es el flujograma de diagnóstico de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en el Laboratorio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota?

¿Qué marcadores están presentes en la inmunofenotipificación de los casos diagnosticados con Leucemia Linfoblásticas Aguda?

¿Cuál es la evolución de los pacientes atendidos con Leucemia Linfoblásticas Aguda?

IV. Objetivo General

Determinar la clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera-La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.

Objetivos Específicos:

1. Identificar las características sociodemográficas de los casos de Leucemias Linfoblásticas Agudas en el periodo enero 2015-Agosto 2017.
2. Exponer los principales signos y síntomas que presentan los pacientes con Leucemias Linfoblásticas Agudas y detallar el flujograma de diagnóstico.
3. Presentar la inmunofenotipificación de los casos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda.
4. Describir la evolución de los pacientes atendidos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

V. Marco teórico

Según (Boza, 2016), la leucemia se define como una proliferación clonal de una célula madre hematopoyética, debido a una mutación. La célula susceptible a la mutación puede ser un precursor linfoide, mielode o pluripotencial.

Es por lo tanto que el concepto de leucemia agrupa diversas enfermedades que tienen en común la transformación neoplásica de las células hematopoyéticas. Fue reconocida como patología individualizada hace 150 años y, debido a la relativa frecuencia en niños y a la gravedad de su pronóstico, esta enfermedad ha sido objeto de importante actividad de investigación tanto clínica como biológica (Ortega, 2007).

5.1. Tipos de leucemia

Los tipos de leucemia pueden agruparse según el tipo de leucocito afectado. La leucemia puede comenzar en las células linfoides o en células mieloides. La leucemia que afecta las células linfoides se le denomina Linfoblástica o linfocítica y la que afecta al linaje mielode se denomina mielógena o mieloblástica.

La leucemia es una entidad heterogénea debido a que puede desarrollarse a partir de células en diferente estadio de diferenciación. Por su evolución clínica, las leucemias se clasifican en agudas y crónicas. Las leucemias agudas, según su estirpe, se clasifican en Linfoblásticas y no Linfoblásticas o mieloblásticas.

La leucemia aguda es la enfermedad más importante en la hemato-oncología pediátrica, ya que es la neoplasia más común en niños menores de 15 años, grupo en el que constituye el 30% de todos los cánceres; es una causa considerable de muerte tanto en países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo. El 60% de los casos suele ocurrir en personas menores de 20 años, con una mayor incidencia entre los dos y cinco años en los países desarrollados; la LLA representa el 76% de las leucemias en menores de 15 años. El

padecimiento afecta de modo predominante al género masculino; la variedad Linfoblástica predomina en varones.

5.1.1. Leucemia Linfoblástica Aguda

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA) constituye la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica y representa el 80% de las leucemias infantiles. Del resto de las leucemias infantiles, un 15% son leucemias agudas mieloblásticas (LMA) y un 5% son leucemias crónicas.

Es más típica en niños, pero a su vez puede presentarse en adultos. Tiene concordancia entre gemelos y es más frecuente en desórdenes congénitos (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter) también se ha demostrado mayor incidencia en pacientes con síndrome de fragilidad osmótica como la aplasia de Fanconi o el síndrome de Bloom.

Tres de los subgrupos de LLA infantil se basan en el tipo de leucocito afectado, la presencia de ciertos cambios en los cromosomas y la edad en el momento del diagnóstico:

- Leucemia Linfocítica Aguda de células T
- Leucemia Linfocítica Aguda positiva para el cromosoma Filadelfia
- Leucemia Linfocítica Aguda diagnosticada en un lactante

Estos subgrupos se tratan en forma diferente que los otros tipos de LLA. Estos científicos consideran que después de observaciones longitudinales a grupos poblacionales a exposición a radiación y los antecedentes familiares pueden influir en el riesgo de contraer LLA infantil. (Ortega, 2007)

Inmunofenotipo B:

1. Leucemia Linfoblástica Aguda de precursor B precoz. Presenta reordenamiento de genes de inmunoglobulinas y marcador CD19 como todas las variedades de Inmunofenotipo B, además de ser Tdt positiva y morfológicamente corresponde a la L1 y L2.

2. Leucemia Linfoblástica Aguda Común. Tiene el marcador CALLA o CD 10 y corresponde a la variedad L1 y L2.
3. Leucemia Linfoblástica Aguda pre-B: sus células presentan cadenas µintracitoplasmáticas y también tienen los marcadores CD19, Tdt Y CD10. Y morfológicamente corresponde a una L1.
4. Leucemia Linfoblástica Aguda B: los blastos tienen inmunoglobulina superficial, carecen de Tdt a diferencia del resto de variantes de Inmunofenotipo B y corresponden a una L3.

Inmunofenotipo T: son Tdt positivo y corresponden con la forma L1 y L2.

5.2. Clasificación de las Leucemias Linfoides Agudas

En 1976, fueron propuestos por un grupo internacional de investigadores franceses, Americanos y Británicos (FAB) los criterios para realizar la clasificación morfológica de la leucemia Aguda, que las dividía en tres tipos de estirpe linfoide.

Se diagnosticaron tres subtipos morfológicos de "Blastos". La leucemia linfoide aguda según el sistema FAB dice que se observaron tres tipos de linfoblastos los cuales se distinguen entre sí por el tamaño de las células, la forma nuclear, la presencia de nucléolos y la calidad del citoplasma.

LLA-1: Son más pequeños a diferencia de los otros dos, si bien por lo general tiene un tamaño casi dos veces mayor que el de un linfocito, los núcleos son planos y redondos u ovalados con cromatina homogénea. El nucléolo puede o no ser visible, si lo son, no están bien definidos con claridad.

LLA-2: Son grandes en comparación que los L1, y tienen un núcleo con forma más regular, y los nucléolos) puede haber más de uno) suelen observarse con facilidad. (Mejia & Geysell Tercero, 2013)

LLA-3: Son más grandes, con núcleos redondos u ovalados, nucléolos muy visibles y citoplasma basófilo oscuro abundante. Se asemejan a linfocitos malignos observados en el

linfoma indiferenciado o linfoma de Burkitt, se encuentra en un número pequeño de casos de LLA; Vacuolización citoplasmática prominente en mayoría de las células.

Cuando se emplea la morfología panóptica convencional como medio único de clasificación de las leucemias agudas, se pueden cometer errores diagnósticos, y en consecuencia terapéuticos, aproximadamente en 20 % de los casos de LLA. Las equivocaciones más frecuentes son: no diferenciar entre variedades L1 y MO: MO Y L2; L1 Y M1; L2 Y M1. El empleo de tinciones citoquímicas, de la clasificación inmunológica de las leucemias, citogenética, biología molecular y, en algunos casos, la microscopía electrónica, permite establecer con certeza la naturaleza de las células malignas y, por tanto, efectuar diagnóstico preciso y tratamiento adecuado.

La expresión de antígenos de membrana o de citoplasma en las células leucémicas permite definir el inmunofenotipo. Se determinan por técnica de Citometría de flujo mediante anticuerpos monoclonales. Esto permite diferenciar los blastos como pertenecientes a la serie linfóide B o T e identificar las leucemias bifenotípicas o leucemias con coexpresión de marcadores mieloides y linfoides.

El inmunofenotipo tiene valor pronóstico, si bien su valor es minimizado por el efecto del tratamiento. Tal es el ejemplo de las neoplasias hematológicas B cuyo pronóstico ha mejorado con el establecimiento de un protocolo específico. El inmunofenotipo T también comporta un peor pronóstico en la mayoría de protocolos terapéuticos. (Ortega, 2007)

El análisis citogenético de las células leucémicas ha supuesto un importante avance en el conocimiento de esta enfermedad y, junto con la biología molecular, constituyen en la actualidad instrumentos imprescindibles para la definición del riesgo de la enfermedad y la asignación de un protocolo quimioterápico adecuado al riesgo. También son importantes estas técnicas para la detección de la enfermedad mínima residual.

6.3. Patogenia

De manera muy diferente al genético, se han incriminado en la patogenia de la leucemia otros factores como son: El factor ambiental, la exposición a radiaciones ionizantes, el tabaco, la administración de determinados fármacos y las infecciones, especialmente víricas. (Ortega, 2007)

La exposición a radiaciones ionizantes se basa en la observación de un mayor riesgo de desarrollar leucemia entre los supervivientes de exposición a radiaciones, como ocurrió con los supervivientes de la segunda guerra mundial en Japón. Se observó una incidencia hasta doce años después de la exposición a las bombas atómicas, de 1 por cada sesenta individuos expuestos, con un pico máximo de incidencia de LLA infantil a los ocho años .

En la actualidad se cree que la exposición intraútero a bajas dosis de irradiación incrementa muy ligeramente el riesgo de padecer leucemia. (Ortega, 2007). Este hecho no ha sido confirmado por otros autores. Los niños que reciben drogas antineoplásicas en especial las alquilantes, podofilinas y antraciclínas son niños con mayor riesgo de padecer leucemia.

También lo son los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor con fármacos como la ciclosporina o la gammaglobulina antilinfocitaria. La administración de hormona de crecimiento. Las infecciones, especialmente las víricas, se han implicado también en la patogenia de la leucemia.

El virus de Epstein- Barr se ha asociado con el desarrollo del Linfoma de Burkitt. Se ha demostrado que la proteína de la membrana LMP del virus de Epstein-Barr puede inducir la expresión de bcl-2 que inhibe la apoptosis de las células linfoides B. Interacciones complejas entre el virus de Epstein-Barr y el Plasmodium han sido demostradas y parece que tienen gran importancia en el desarrollo del Linfoma de Burkitt africano. (Ortega, 2007)

6.4. Grupos de Riesgo

Según las sociedades de Hematología y Oncología de la Asociación Española de Pediatría, se establecen tres grupos de riesgo, con las siguientes características:

Riesgo estándar: los pacientes que presenten edad entre 1 y 9 años, cifra de leucocitos inferior a 20.000/mm³ inmunofenotipo de pre-B inmadura con expresión del antígeno común de la LLA (calla +) y ausencia de cadenas m citoplasmáticas, ausencia de alteración citogenética o molecular desfavorable, ausencia de afectación extramedular y presencia de blastos en médula ósea en un porcentaje inferior al 5% en el día 14° de tratamiento.

Alto riesgo: Los pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios como la edad igual o superior a 10 años, leucocitos entre 20.000 y 200.000/mm³, inmunofenotipo distinto al definido en el grupo de riesgo estándar, citogenética o molecular desfavorable, afectación extramedular o los pacientes que en el día 14° de tratamiento presenten cifra de blastos en el examen medular superior al 5%.

Muy alto riesgo: Los pacientes que presenten alguno de estos criterios como cifra de leucocitos superior a 200.000/mm³, presencia de las alteraciones citogenéticas t (9;22) o t (4;11) o bien su expresión molecular BCR/ABL o MLL respectivamente y la casi haploidía (24-29 cromosomas). También se incluyen en este grupo los pacientes de alto riesgo que en el día 14° de tratamiento presenten cifra de blastos superior al 5% en el aspirado medular. (Ortega, 2007)

Cualquier elemento ambiental, familiar, conducta o exposición que aumenta el riesgo de contraer una enfermedad se llama factor de riesgo. Según el grupo español los posibles factores de riesgo para la LLA incluyen los siguientes aspectos:

- ✓ Tener un hermano o hermana con leucemia.
- ✓ Ser blanco o mestizo.
- ✓ Estar expuesto a los rayos X antes del nacimiento.

- ✓ Estar expuesto a radiación.
- ✓ Haber tenido un tratamiento anterior con quimioterapia u otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario.
- ✓ Padecer de ciertos trastornos genéticos como síndrome de Down.

6.5. Epidemiología

La LLA constituye el 25% de los tumores 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 cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. En Estados Unidos, la incidencia de LLA en menores de 15 años es de 3.3 por cada 100 000 habitantes; se incluyen formas agudas y crónicas. En el mundo se diagnostican alrededor de 240 000 casos nuevos de leucemia aguda de la infancia cada año, de los cuales 75% se registra en países en desarrollo. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, 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. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales "leucemógenos" en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca. (SEPEAP, 2012)

Para el año 2017 los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para este cáncer en los Estados Unidos son (incluyendo tanto adultos como niños):

- Aproximadamente 5,970 nuevos casos de ALL (3,350 hombres y 2,620 mujeres) serán diagnosticados.
- Aproximadamente 1,440 personas (800 hombres y 640 mujeres) morirán a causa de ALL.

El riesgo de LLA es el mayor en los niños menores de 5 años de edad. Luego el riesgo se reduce lentamente hasta la mitad de los años veinte, y vuelve a elevarse otra vez lentamente

después de los 50 años de edad. En general, alrededor de 4 de cada 10 casos de LLA corresponden a adultos.

El riesgo promedio que tiene una persona de padecer LLA durante su vida es de menos de 1 en 750. El riesgo es ligeramente mayor entre los hombres que entre las mujeres, y es mayor en los blancos que en los afroamericanos.

La mayoría de los casos de LLA ocurren en niños, pero la mayoría de las muertes a causa de esta leucemia (aproximadamente cuatro de cinco) se presenta en adultos. Los niños pueden reaccionar mejor debido a las diferencias entre la LLA en la niñez y la adultez en cuanto a la enfermedad en sí, diferencias en tratamiento (los cuerpos de los niños a menudo pueden manejar un tratamiento agresivo mejor que los adultos) o cierta combinación de éstas. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

6.6. Cuadro clínico

Los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda pueden tener los siguientes síntomas o signos. A veces, no manifiestan ninguno de estos síntomas o bien pueden producirse por otra afección médica que no sea cáncer.

El síntoma más común de LLA es la fatiga o debilidad (92%), seguida por el dolor óseo o articular (80%), fiebre (70%), pérdida de peso (66%) y masas anormales (62%); a menudo, el paciente consulta por púrpura (51%), hemorragia (27%) o infección (17%). Los signos más comunes son la esplenomegalia (86%), adenomegalia (76%), hepatomegalia (74%) y dolor a la presión esternal (69%). Casi todos los pacientes presentan palidez y los niños pequeños (lactantes) manifiestan irritabilidad. (Almaguer & Pérez, 2009)

Todos los datos clínicos son explicables por la disminución de la hemoglobina y del hematócrito, y por la trombocitopenia y la neutropenia acompañantes, además del aumento del porcentaje de blastos en la médula ósea, sangre, bazo, hígado y ganglios. La LLA también puede afectar el sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico (2%),

los riñones, testículos y casi cualquier órgano o sistema, por lo que en ocasiones el cuadro clínico suele ser confuso y remedar otra entidad nosológica. Los niños menores de dos años de edad pueden presentarse con crecimiento masivo del bazo e hígado, hiperleucocitosis, cromosomopatía 11 q23, presencia de linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y respuesta lenta a la quimioterapia.

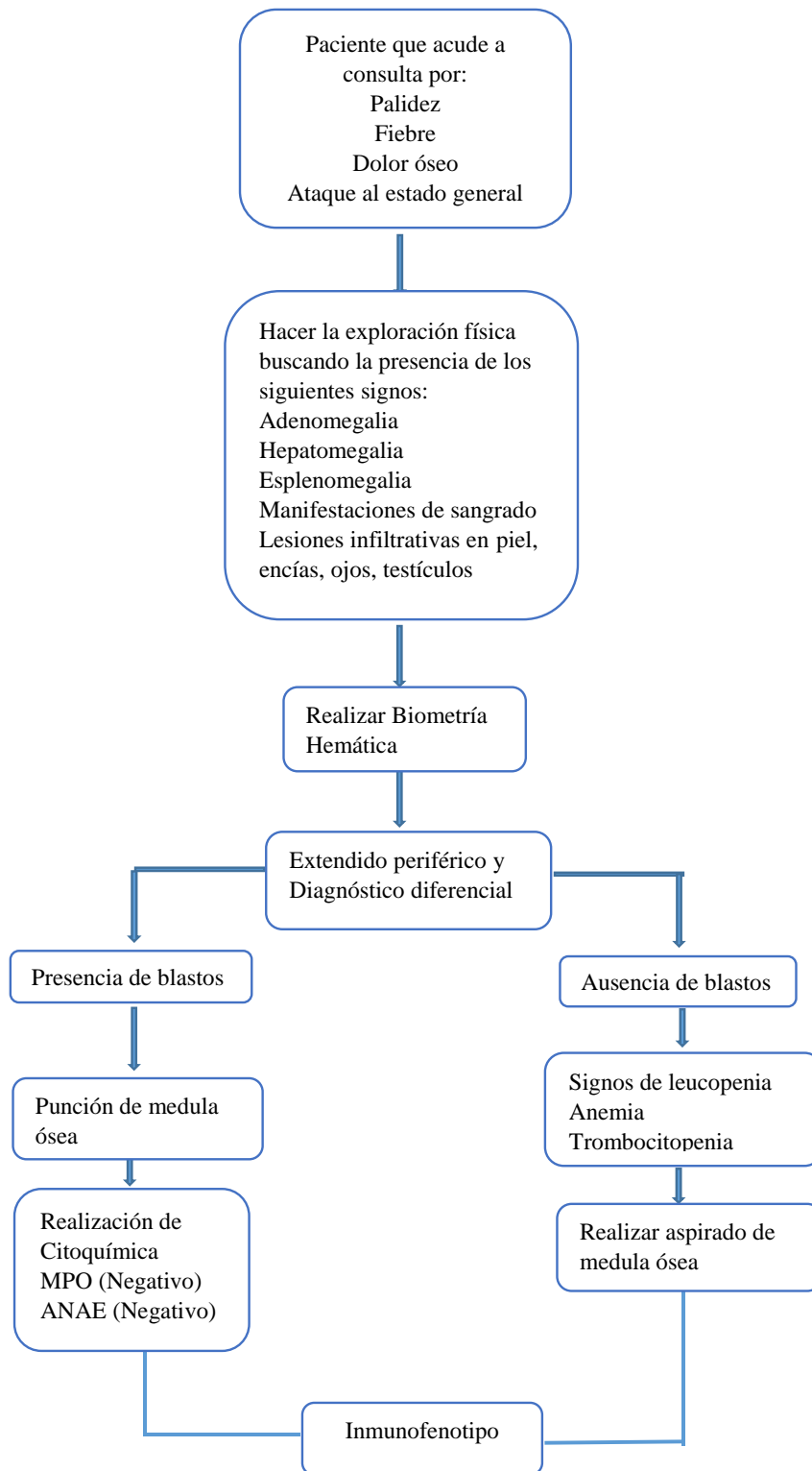
Las complicaciones más graves que los pacientes pueden presentar son la infección y la hemorragia; de hecho, son las causas más comunes de muerte. El SNC puede infiltrarse hasta en 70% de los casos de LLA y en menor grado en la LMA, si no se toman medidas preventivas; si esto ocurre, los pacientes presentarán los síntomas y signos de la hipertensión endocraneal, como náuseas, vómito y un fondo de ojo anormal.

Por fortuna, el diagnóstico suele ser fácil, ya que se sospecha en una simple biometría hemática (BHC) al encontrar los cambios señalados y en ocasiones se confirma cuando se observa leucocitosis (60% de los casos), con un alto porcentaje de blastos, anemia y trombocitopenia. Algunas infecciones virales, como las debidas al citomegalovirus o la mononucleosis infecciosa, pueden dar lugar a confusión; un estudio de médula ósea suele ser suficiente para disipar la duda. Se requiere de un mínimo de 25% de linfoblastos en la médula ósea para establecer el diagnóstico.

En algunos casos de pancitopenia importante, puede haber confusión si el aspirado de médula ósea no es adecuada técnicamente y revisada por personal capaz y experimentado; en estos casos se puede pensar que se trata de anemia aplásica. (Almaguer & Pérez, 2009)

6.7. Diagnóstico

Flujograma de diagnóstico del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota"



El diagnóstico suele ser sencillo, ya que se sospecha en una biometría hemática (BHC) al encontrar los cambios antes señalados en los signos y síntomas, se confirma cuando se observa leucocitosis (60% de los casos), con un alto porcentaje de blastos, anemia y trombocitopenia. Algunas infecciones virales, como las debidas al citomegalovirus o la mononucleosis infecciosa, pueden dar lugar a confusión; un estudio de médula ósea es casi siempre suficiente para disipar la duda. Se requiere un mínimo de 25% de linfoblastos en la médula ósea para establecer el diagnóstico.

En algunos casos de pancitopenia notoria puede haber confusión si la aspiración de médula ósea no es adecuada técnicamente y revisada por personal capaz y experimentado; en estos casos puede presuponerse que se trata de anemia aplásica.

El aspecto más difícil del diagnóstico, desde el punto de vista técnico, es la clasificación con marcadores citoquímicos, citogenéticos e inmunológicos. Esto tiene en la actualidad gran importancia, dado que el pronóstico y el tratamiento óptimo dependen de ello. En los países en desarrollo estos estudios complejos, que requieren tecnología complicada y personal altamente capacitado, no están al alcance de muchos hospitales, además de que su costo es elevado.

Pruebas diagnósticas

Recuento sanguíneo completo y examen de células sanguíneas (frotis de sangre periférica): el hemograma completo (o CBC, por sus siglas en inglés) mide el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

La mayoría de los pacientes con LLA tienen demasiados glóbulos blancos inmaduros en la sangre e insuficientes glóbulos rojos o plaquetas. Muchos de los glóbulos blancos serán linfoblastos (blastos), los cuales son linfocitos inmaduros que no se encuentran normalmente en el torrente sanguíneo.

Aunque estos resultados pueden sugerir leucemia, usualmente la enfermedad no se diagnostica hasta que se analiza una muestra de células de la médula ósea.

Química sanguínea: Las pruebas de química sanguínea miden la cantidad de ciertas sustancias químicas en la sangre, pero no se usan para diagnosticar leucemia. En pacientes que ya se sabe que tienen LLA, estas pruebas ayudan a detectar problemas del hígado o de los riñones causados por la propagación de las células leucémicas o debido a los efectos secundarios de ciertos medicamentos quimioterapéuticos. Estas pruebas también ayudan a determinar si se necesita un tratamiento para corregir los niveles bajos o altos de ciertos minerales en sangre.

Pruebas de médula ósea

Aspiración y biopsia de la médula ósea: Las muestras de médula ósea se obtienen por aspiración y biopsia de la médula ósea, pruebas que generalmente se hacen al mismo tiempo.

Estas pruebas de médula ósea se usan para ayudar a diagnosticar la leucemia. También se pueden repetir posteriormente para determinar si la leucemia está respondiendo al tratamiento.

Exámenes de rutina con un microscopio: Se observara tamaño, la forma y otras características de los glóbulos blancos en las muestras para clasificarlos en tipos específicos.

Un factor importante es si las células lucen maduras (como las células sanguíneas normales) o inmaduras (carentes de las características de estas células normales). Las células más inmaduras se llaman linfoblastos (o blastos en su versión abreviada).

La determinación del porcentaje de células de la médula ósea que son blastos es particularmente importante. Un diagnóstico de LLA generalmente requiere que al menos de 20 a 30% de las células de la médula ósea sean blastos. En circunstancias normales, los blastos nunca son más del 5% de las células de la médula ósea.

Algunas veces simplemente el recuento y el examen de las células no proporcionan un diagnóstico definitivo y es necesario realizar otras pruebas de laboratorio.

Citoquímica: En las pruebas de citoquímica, se colocan células en una laminilla y se exponen a tinciones (colorantes) químicas que reaccionan solamente con ciertas sustancias encontradas en o sobre diferentes clases de células. Estas tinciones causan cambios de color que se pueden observar con un microscopio y que pueden ayudar al médico a determinar los tipos de células presentes.

Citometría de flujo e inmunohistoquímica: Estas pruebas se usan para determinar el *inmunofenotipo* de las células; esto es, la clasificación de las células de acuerdo con las proteínas presentes en o sobre las células. Este tipo de prueba es muy útil para determinar el tipo exacto de leucemia presente. Para el diagnóstico de la leucemia, se realiza con mayor frecuencia en las células de la médula ósea, pero también se puede hacer en las células de la sangre, los ganglios linfáticos, y otros fluidos corporales.

Para la citometría de flujo o la inmunohistoquímica, las muestras de células se tratan con anticuerpos que se adhieren a ciertas proteínas. En la inmunohistoquímica, las células se examinan al microscopio para ver si los anticuerpos se adhieren a ellas y por lo tanto contienen esas proteínas, mientras que para la citometría de flujo se emplea una máquina especial.

Estas pruebas son útiles en el diagnóstico de la leucemia y el linfoma. En caso de LLA, estas pruebas se utilizan con más frecuencia para ayudar a determinar el subtipo exacto de LLA en alguien que ya se cree tiene la enfermedad según se observa la sangre y la médula ósea al microscopio.

Características Citoquímica

El sistema de clasificación FAB para las leucemias agudas se desarrolló en 1976 y se revisó en 1985, este sistema utiliza un combinación de coloración basada en la técnica de Romanoswky y reacciones Citoquímica. Los criterios de linfoblastos se agregaron en 1991 en el panel de estudio citoquímica de la clasificación FAB que incluye Mieloperoxidasa, Sudan negro B cloro acetato y esterasa inespecífica.

La citoquímica incluye en la parte hematopoyética un complemento indispensable en la práctica de la morfología óptica convencional, su finalidad es estudiar la presencia de ciertos componentes químicos en el interior de la células sanguíneas tanto hematopoyéticas como la circulante en la sangre periférica. (Mejia & Geysell Tercero, 2013)

Recientemente el instituto nacional de hematología (ICSH), ha propuesto estudiar las leucemias agudas basándose en tres niveles secuenciales de investigación, que son los métodos citoquímicos primero inmunofenotipo intracelular y el inmunofenotipo de membrana después. Al respecto se recomienda la reacción de la mieloperoxidasa, cloro acetato esterasa y alfa-naftil-acetato esterasa. Para los casos que esta citoquímica elemental nos permita la adecuada identificación se recomienda el análisis inmunológico de CD3, CD22, MPO Y TDT nuclear. El tercer nivel de estudio (inmunofenotipado de membrana) se recomienda para los casos de confirmación diagnóstica, clasificación de leucemia atípica y la subclasificación de las leucemias agudas Linfoblástica.

6.8. Clasificación Inmunofenotípica de la LLA

La citometría de flujo (CMF) constituye una técnica de avanzada, automatizada, objetiva y altamente sensible, muy útil para el estudio del inmunofenotipo de las células normales y anormales.

Este procedimiento permite realizar análisis multiparamétricos del componente celular en suspensión de una manera individual, célula a célula, a través de sus características físico-químicas e identificar la expresión de proteínas celulares, lo que hace que con los

procedimientos de disgregación de tejidos, como son los órganos linfoides o la piel, se pierda información sobre la localización tisular de cada una de las células presentes en la muestra. (Suárez, Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas, 2015)

Se puede definir el inmunofenotipo como la caracterización de las células según los marcadores inmunológicamente activo que hay en la superficie de las células. Si bien la morfología es la principal herramienta para distinguir una LLA de una LMA, la inmunofenotipificación es el único indicador confiable del origen de la célula.

La LLA se clasifica de acuerdo a la línea de los blastos leucémicos en LLA-B y LLA-T, según expresen marcadores asociados de forma estrecha a la diferenciación B (CD22, CD19 y CyCD79a) y T (CyCD3 y CD7), respectivamente; la expresión de estos fenotipos precede incluso al reordenamiento de los genes de las Ig y del receptor de célula T (TCR), lo que contribuye a conferir a los estudios inmunofenotípicos una mayor utilidad en la subclasificación de línea de las LLA respecto a los análisis moleculares. (Ciudad & Orfao, 2007)

Además, el inmunofenotipo permite la definición de diferentes estadios madurativos que durante los años han demostrado poseer implicaciones pronósticas, tanto entre las LLA-B como en las LLA-T. En términos generales, las LLA-T muestran características de dispersión de luz (forward light scatter [FSC], sideward light scatter [SSC]) ligeramente superiores a las de las LLA-B, y en conjunto la LLA-B es más frecuente que la LLA-T, que representa entre el 15 y el 30% de las LLA del adulto.

6.8.1 Clasificación inmunofenotípica de la LLA-B

Para el diagnóstico de la LLA-B se requiere coexpresión de al menos 2 de los antígenos más tempranos de línea B (CD19, CD22, CyCD79a) y se clasifican de acuerdo al estadio madurativo de las células neoplásicas en 4 subgrupos diferentes: a) LLA pro B o BI; b) LLA común o BII; c) LLA pre B o BIII, y d) LLA madura o BIV.

La LLA Pro B o B I se caracteriza por expresar antígeno de línea B en ausencia de reactividad para CD10 e Ig (tanto en la membrana como en el citoplasma); en la mayoría de los casos se observa coexpresión del marcador de inmadurez CD34. (Ciudad & Orfao, 2007)

La LLA-B común o BII es el subgrupo fenotípico de LLA más frecuente, tanto en niños como en adolescentes/adultos, donde representa alrededor de un 70% de los casos. Fenotípicamente, los blastos de este subgrupo de LLA-B se caracterizan por expresar antígeno pan B junto a CD10, en ausencia de CyIg y sIg. Además, la mayoría de los casos son CD24+, CD34+ y nTdt+. (Ciudad & Orfao, 2007)

La LLA pre B o BIII se define por la presencia de cadenas pesadas μ de las Ig a nivel citoplasmático en ausencia de Ig en la superficie de los blastos, independientemente de la expresión de CD 104. En este sentido, la mayoría de los casos de LLA BIII muestran fenotipo CD10+, HLADR+ y CD34-, asociado a expresión variable de otros marcadores como CD20 y nTdt. De forma esporádica, se han descrito algunos casos con expresión citoplasmática de cadenas ligeras de Ig en ausencia de sIgM.

La LLA-B madura o BIV representa el subgrupo menos frecuente (< 5%) de LLA-B3, y es el equivalente a la fase leucémica del linfoma de Burkitt; Además, estos pacientes presentan reordenamientos del gen c-MYC en los que el cromosoma 8 está implicado en distintas translocaciones que afectan a los genes de las Ig, como la t(8;14)(q24.1;q32) o menos frecuentemente las t(2;8)(p11;q24) y t(8;22)(q24;q11)13,15. Habitualmente, en estos pacientes las células blásticas muestran características de dispersión de luz (valores de FSC y SSC elevados) y superiores a los observados en los otros subtipos de LLA. Desde el punto de vista fenotípico, las células leucémicas muestran expresión de IgM en la superficie o cadenas ligeras _ o _ en el citoplasma de la célula. Suelen expresar CD19, CD20, CD22 y CD24 junto a expresión débil de Bcl-260 en ausencia o no de CD10. Merece destacar que, hasta la fecha, se han descrito un número reducido de casos de LLA maduras, sIg- con

expresión de cadenas ligeras en el ámbito citoplasmático y presencia de t(8;14)(q24;32). (Ciudad & Orfao, 2007)

6.8.2 Clasificación inmunofenotípica de las LLA-T

Las LLA-T se definen por presentar expresión de superficie o citoplasmática de CD3 junto a otros marcadores pan-T, como CD7 y, en menor medida, CD2 y/o CD5. Aunque ninguno de estos 3 últimos marcadores es suficiente para asignar las células blásticas a la línea T, la demostración de su expresión junto a CD3, resulta imprescindible para este fin, siendo la gran mayoría de las LLA-T, CD7+. A diferencia de lo que ocurre entre los niños, la expresión de Ag asociados a línea mieloide, como CD13 y CD33, y en menor medida CD15 y CD65, es un hallazgo relativamente frecuente entre las LLA-T del adulto, lo que en algunos casos puede dificultar su clasificación correcta. (Ciudad & Orfao, 2007)

A diferencia de las LLA-B, las LLA-T con frecuencia muestran baja reactividad para CD34 y HLA-DR, y ambos marcadores se han relacionado con pronóstico adverso en adultos. De acuerdo con el patrón de diferenciación tímica, en la actualidad las LLA-T se sub-clasifican en 4 subgrupos diferentes que, de menor a mayor madurez, incluyen: a) LLA pro T o TI; b) LLA pre T o TII; c) LLA-T cortical o TIII, y d) LLA-T madura o TIV.

En la LLA pro T o TI, las células leucémicas habitualmente muestran coexpresión de CyCD3 y CD7 de elevada intensidad en ausencia de otros marcadores T de membrana como CD3, CD2, CD5, CD4 y CD8, asociados a expresión variable de CD34, CD38, CD29, CD96, CD16, CD57 y HLA-DR. Con frecuencia se detecta, además, coexpresión de nTdt y CD6.

A su vez, la LLA pre T o TII se caracteriza por presentar, junto a expresión de nTdt, CyCD3 y CD7, habitualmente en ausencia de CD3 de superficie, otro Ag de células T, como CD5 y CD8.

La LLA-T cortical o TIII se define por la expresión del Ag CD1a junto a positividad citoplasmática y/o de membrana para CD3. Además, es característica la expresión de los marcadores pan T CD7, CD2 y CD5, con frecuencia junto a coexpresión en las mismas células de CD4 y CD8 y de nTdt. Desde el punto de vista citogenético, el fenotipo cortical se ha asociado con alteraciones del gen HOX11L2, como la t(5;14)(q35;q32). (Ciudad & Orfao, 2007)

Finalmente, la LLA-T madura, medular o TIV se caracteriza por la expresión de CD3 de membrana junto al receptor T para Ag (TCR) de tipo TCR, o menos frecuentemente TCR, y expresión débil o negativa de nTdt. Aunque los fenotipos CD4+/CD8- y CD4-/CD8+ son habituales, en algunos casos se observa coexpresión de ambos marcadores. Con frecuencia, en estos pacientes la enfermedad se presenta en la forma de Linfoma Linfoblástica más que como una variante leucémica pura. (Ciudad & Orfao, 2007)

Todos los del linaje B o T puede expresar, además, antígenos mieloide o células madres antígeno CD34 este último tiene poca relevancia en el diagnóstico pero puede ser importante en el pronóstico, el sistema de puntuación propuesto recientemente por el grupo EGIL abordó la caracterización de la leucemia aguda como B o T linaje LLA o LMA incluyendo los marcadores más específicos para los linfoides y mieloides entre las de la primera etapa de la diferenciación celular, además de algunos, pero los marcadores no específicos de células madres.

La leucemia aguda bifenotípica (BAL) o leucemia aguda con una única población coexpresa marcadores de dos linajes diferentes es una entidad clínica rara. Los sistemas de puntuación propuesto por catovsky y por EGIL permitió una mejor definición de leucemia aguda bifenotípica, distinguiéndose claramente de la clásica que expresa de forma aberrante uno o dos marcadores de otro linaje.

El pronóstico de los pacientes con leucemia aguda bifenotípicas es pobre en comparación con la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfocítica aguda. Pacientes con leucemias aguda bifenotípicas expresaron una incidencia mayor del antígeno CD84, complejo

cariotipo normal infiltración medular, recaída y la resistencia a la terapia después de la recaída (Ciudad & Orfao, 2007)

6.9. Tratamiento

En el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera se les administra a los pacientes con Leucemia el tratamiento establecido en el protocolo AHOPCA (Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica) el cual se basa en la experiencia de los diferentes países que constituyen el grupo de la asociación. La finalidad es aumentar la sobrevida total, la sobrevida libre de eventos y la disminución en el abandono de los pacientes recién diagnosticados. (Bermudez & Chevez, 2012)

El tratamiento está encaminado no solo a mejorar la calidad y tiempo de vida del paciente, sino que el objetivo debe ser obtener la curación total de la enfermedad. Para esto es necesario destruir las células cancerosas, con el fin de que las células normales puedan volver a crecer en la médula ósea Esta se trata con fármacos que atacan a la célula leucémica de diferente manera; para ello, se utiliza una combinación de medicamentos (quimioterapia combinada) que permite eliminar de manera gradual las células leucémicas en la mayor parte de los pacientes, en especial de los niños, para obtener la curación total. En condiciones óptimas, esta curación puede lograrse en el 80% de los niños y hasta en 40% de los adultos que sufren de LLA. (Almaguer & Pérez, 2009). La radioterapia juega un papel pequeño y esencialmente se usa con fines paliativos o para tratar la leucemia que infiltra los testículos o el SNC.

El tratamiento se divide en cuatro etapas:

Etapa I. Inducción a la remisión.

Etapa II. Terapia de re-inducción.

Etapa III. Consolidación

Etapa IV. Mantenimiento o terapia continúa de erradicación.

A las etapas anteriores les sigue la suspensión del tratamiento y la vigilancia a largo plazo. En la etapa I, el tratamiento consiste en quimioterapia múltiple combinada; se utilizan de cuatro a ocho medicamentos de modo secuencial, con el fin de destruir la mayor parte de los linfoblastos. Si se obtiene éxito, lo que ocurre en 97 a 99% de los niños y 70 a 90% de los adultos, en un lapso de cuatro semanas la cantidad de células leucémicas se reduce de tal manera que ya no son detectables en la médula ósea; en consecuencia, los valores de la BH y el estado clínico del paciente mejoran de modo notable. A este estado clínico se le llama "remisión" completa, definida por la presencia de menos de 0.01% de linfoblastos entre las células nucleadas de la médula ósea. Los medicamentos más utilizados en niños son la prednisona, la vincristina y la L-asparaginasa; en casos de riesgo alto, el tratamiento se refuerza con fármacos adicionales, como los antracíclicos, los alquilantes o los antimetabolitos. (Almaguer & Pérez, 2009) En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera se utilizan los fármacos 6-MP, CFM, Ara-C y MTX it. Todos de acuerdo a la edad y peso en kg del niño. La duración de esta etapa es de 64 días.

En la etapa II, el objetivo del tratamiento es destruir las células que potencialmente se pueden o pudieron introducir al SNC. Si esta etapa de profilaxis al SNC no se lleva a cabo, 50 a 70% de los niños y alrededor de 30% de los adultos presentarían datos clínicos de infiltración leucémica, por lo que sus posibilidades de curación disminuyen de manera drástica.

La incidencia de LLA en el SNC al momento del diagnóstico es menor al 5%; la pleocitosis, con más de 5 células/ μ l, y la presencia inequívoca de linfoblastos en una tinción del citocentrifugado del LCR establecen el diagnóstico.

Para completar la etapa II, y en vista de que los medicamentos usados por lo general no penetran la barrera Hemato-encefálica en cantidad suficiente, hay que administrar la quimioterapia intratecal a partir de la primera o segunda semana después del diagnóstico; esta debe administrarse utilizando fármacos compatibles con el tejido nervioso, como la dexametasona, la hidrocortisona, el metotrexato o el arabinosido de citosina (ARA-C). Se recomienda quimioterapia intratecal cada siete a 15 días, de cuatro a cinco ocasiones, a

partir del octavo día después del diagnóstico, y después cada cinco o seis semanas durante por lo menos el primer año del tratamiento, aunque puede extenderse a dos o tres años. Con este esquema, la tasa de recaídas al SNC debe ser menor de 5%. (Almaguer & Pérez, 2009)

La radioterapia al encéfalo solo debe administrarse cuando se ha demostrado la infiltración leucémica, ya que se relaciona con efectos indeseables a mediano y largo plazos en los procesos cognitivos y de aprendizaje.

En la etapa III de intensificación o consolidación pos inducción se pretende, una vez que el paciente se encuentra en remisión, erradicar totalmente las células leucémicas residuales que hayan sobrevivido. Para ello, una vez que el individuo término su tratamiento sin sufrir recaída alguna se pueden administrar diferentes esquemas, que incluyen dosis altas de medicamentos no utilizados durante la inducción, como el metotrexato parenteral, o la administración de nueva cuenta del régimen de inducción. En la terapia de consolidación se utilizan fármacos 6-MP, leucovorin y MTX it. Con una duración de 56 días.

Durante la etapa IV de mantenimiento o continuación se administra a diario la 6 mercaptopurina por via oral, y una vez por semana el metotrexato por la misma vía, además de terapia intratecal, por dos o tres años. De manera periódica, se puede suspender este tratamiento para administrar de nuevo los medicamentos iniciales: vincristina, prednisona, asparaginasa o antraciclinas. (Almaguer & Pérez, 2009)

Si todas las etapas anteriores se completaron, o hubo recaída de la LLA y esta se trató con éxito, se pasa a una etapa de vigilancia por un periodo mínimo de dos años. Lo ideal es que la vigilancia sea por toda la vida del paciente. Un porcentaje cercano a 20% de los pacientes va a sufrir una recaída, sobre todo en el primer año de vigilancia después de suspendido el tratamiento. La recaída es el principal obstáculo para la curación, y los sitios más afectados son la medula ósea, el SNC y los testículos. Menos de 25% de los pacientes que recaen consigue sobrevivir a largo plazo. Si el paciente sobrevive sin recaídas durante siete a 10 años después del diagnóstico se puede considerar técnicamente curado. (Almaguer & Pérez, 2009)

En un pequeño porcentaje de los casos en los cuales hay recaídas es posible conseguir un control total de la enfermedad, en especial cuando las recaídas son en sitios específicos, llamados "santuarios", como los testículos o el SNC; las recaídas en la médula ósea son las más graves, en particular cuando suceden por resistencia de las células tumorales. Por último, el trasplante de células hematopoyéticas, de preferencia de un donador vivo HLA idéntico, por lo regular un hermano, se utiliza cuando el paciente padece de una leucemia difícil de tratar, ha sufrido ya una recaída o cuando el pronóstico inicial es de muy alto riesgo, como en el caso particular de la LLA con un cromosoma Filadelfia (Ph+).

Con los regímenes actuales de quimioterapia se puede obtener la curación en la mayoría de los pacientes (80%), lo que se explica por dos posibles mecanismos: el primero sería que, al utilizar múltiples medicamentos con diferente mecanismo de acción, se puede conseguir la destrucción total de la clona maligna; el segundo mecanismo es que estos fármacos reducen la enfermedad a tal grado que el organismo es capaz, por mecanismos naturales de vigilancia inmune tumoral, de completar la eliminación de las células leucémicas residuales. (Almaguer & Pérez, 2009)

Por último, una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes con LLA es la determinación de la enfermedad residual mínima (MRD, *minimal residual disease*, en inglés). Es posible detectar una célula maligna entre 100 000 células normales al utilizar la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*real-time polymerase chain reaction*, PCR-RT, por sus siglas en inglés,) o hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH, *fluorescent in situ hybridization*, en inglés) de una muestra de médula ósea. La citofluorometría puede detectar una célula maligna entre 10 000 normales. La detección de MRD durante la etapa de mantenimiento tiene un alto valor para predecir la recaída de la LLA.

6.10. Evolución y pronóstico

Cualquier tipo de célula productora de sangre en etapa temprana de la médula ósea puede convertirse en una célula leucémica. La célula anormal en la leucemia aguda es el blasto, y

el órgano afectado de manera predominante en el cual se origina el proceso patológico es la médula ósea, la cual al momento del diagnóstico por lo general está invadida y en ocasiones reemplazada por estas células; esto explica la disminución de eritrocitos, leucocitos normales y plaquetas que presentan los pacientes, así como los síntomas y signos de la enfermedad. (Almaguer & Pérez, 2009)

La leucemia puede infiltrar cualquier órgano o tejido, si bien lo más común es observar infiltración en el bazo, ganglios e hígado; la variedad linfoblástica infiltra los dos primeros con más frecuencia que la mieloblástica. La leucemia mieloblástica aguda puede en cambio infiltrar de manera "caprichosa" sitios poco usuales en la LLA, por ejemplo las encías.

Hasta hace tres décadas el pronóstico era uniformemente fatal, pero en la actualidad aproximadamente el 75-80% de los niños con esta enfermedad logran curarse con los planes terapéuticos contemporáneos.

Desfavorable: Presentación con más de 30.000 leuco/mm³, presencia de Translocación BCR/ABL o del gen MLL. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es de 35% en adultos (comparado con 80% en niños). La presencia de Ph⁺ - BCR/ABL- es el factor pronóstico más desfavorable con solo 13% de supervivientes a largo plazo con la terapia convencional.

Los pacientes sin factores de riesgo tiene una supervivencia libre de leucemia a 5 años del 62%, los pacientes con factores de riesgo tiene una supervivencia de 33%, 22% y 11% respectivamente si tiene 1, 2 o 3 factores de riesgo. Larson y su grupo americano (CALGB), tiene su propio esquema de estratificación pronostica que incluye: leucocitos >30.000/uL, citogenética de alto riesgo como BCR/ABL o t(4;11) con supervivencias de 64%, 48%, 21% y 0% a los 3 años con 1, 2, 3 y 4 factores de riesgo, respectivamente. Muchas de las características antes mencionadas permiten clasificar los pacientes en grupos de riesgo, lo que determina variaciones en el tratamiento como se mencionó anteriormente.

Una vez concluido su tratamiento, los pacientes con LLA pueden presentar recaídas, lo cual suele ocurrir hasta en el 20% de los casos. Las recaídas se han catalogado muy precoces cuando ocurren en los primeros 18 meses desde el diagnóstico, precoces entre los 18 y 30 meses, tardías cuando se producen después de los 30 meses. También se han considerado recaídas tardías las que aparecen después de suspendido el tratamiento.

Se ha valorado si las características clínicas y hematológicas al inicio de la enfermedad tienen alguna influencia en la aparición de recaídas tardías pero en general se considera que estas pierden su valor predictivo después de los 3 años de remisión completa.

Con quimioterapia múltiple secuencial, la tasa de curación fluctúa entre 25 y 40%. La mayoría de los pacientes recae, lo que explica el menor éxito que en la variedad de la infancia. La mejoría reciente en el pronóstico depende de diferentes estrategias de quimioterapia basadas en la identificación de los sujetos de alto riesgo, así como de aquellos con el cromosoma Filadelfia positivo, el 20%, que se relaciona con una tasa muy alta de recaída, con una mediana de supervivencia de ocho a 16 meses, por lo que es necesario intentar trasplante en este grupo de enfermos cuando se obtiene la primera remisión completa.

En Nicaragua, los factores pronósticos son muy importantes, es decir, la unión de las características clínicas y biológicas que sean demostrado capaces de predecir, singularmente o en varias combinaciones y en manera más o menos significativa la evolución clínica de un determinado grupo de pacientes.

Diseño Metodológico

VI. Diseño Metodológico

Tipo de estudio:

La presente investigación es de tipo descriptivo de corte transversal denominada “Serie de casos” (Estudio epidemiológico, descriptivo que se limita a la simple identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos que han aparecido en un intervalo de tiempo) (Murillo, 2010)

Área de estudio:

El estudio se realizó en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera- La Mascota” de atención exclusivamente infantil, ubicado en la zona central de Managua, Nicaragua en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.

Universo:

Todos los niños atendidos en el área de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.

Muestra:

La muestra estuvo conformada por 200 niños diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda confirmada por los métodos especializados de Laboratorio, de los cuales se seleccionaron 89 que cumplían con los criterios de inclusión.

Tipo de Muestreo:

Muestreo No probabilístico por conveniencia encaminada a un subgrupo de la población en la que la elección de los elementos no depende de la probabilidad sino de la característica de la población.

Unidad de Análisis

Se seleccionó para el estudio todos los pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda por el servicio de Hemato-Oncología, que sean menores de 15 años.

Criterio de Inclusión:

- ✓ Pacientes con expedientes completos: Nombre, Edad, Sexo, Procedencia, Sintomatología, Tratamiento, Pruebas diagnósticas.
- ✓ Pacientes diagnosticados en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.
- ✓ Pacientes menores de 15 años.
- ✓ Signos y sintomatología referentes a una LLA (Fiebre, Neumonía, Palidez, Hepatomegalia, esplenomegalia etc)
- ✓ Con infiltración a otros órganos: hígado, bazo, ganglios, testículos, sistema nervioso central.
- ✓ Cuadro sanguíneo leucoeritroblástico, con blastemia linfoide, leucocitos alterados en aumento, disminución, normal, anemia arregenerativa, trombocitopenia.
- ✓ Inmunofenotipo positivo para la LLA.
- ✓ Citoquímica negativa para la Leucemia Linfoide Aguda. (Ortega, 2007)

Criterios de Exclusión:

- ✓ Niños que no son atendidos en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota".

Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de la información primeramente se solicitó autorización por parte del SILAIS-Managua en el cual aprobó dicho estudio que se realizó en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" extrayendo información del Laboratorio de Hematooncología y el departamento de Estadísticas de dicho lugar.

El instrumento que se utilizó fue por medio de fichas que se llenaron con los registros del laboratorio y datos del expediente. En el cual abordaron los siguientes aspectos: Código, expediente, edad, sexo, departamento, zona, ingreso, debut, signos y síntomas, pruebas de laboratorio (Hemograma, Aspirado de medula ósea, Citoquímica, Inmunofenotipo, etc.)

Se realizó entrevista al responsable del laboratorio de Hemato-Oncología y al Médico tratante para conocer su percepción acerca del desarrollo de esta enfermedad y los procedimientos de diagnóstico que se le realizan.

Procesamiento de la información

Para la edición de este trabajo se utilizó el software Microsoft office Word. El procesamiento de la información recolectada se realizó a través de fichas de recolección de las que se extrajeron la información necesaria que dieron salida a las variables en estudio. La información se organizó con ayuda del software Microsoft office Excel. El cruce de variables dio salida a la elaboración de tablas donde se presentaron los porcentajes que permiten la interpretación de los datos obtenidos y de ello enriquecer el análisis y discusión de los resultados. Para el diseño de la defensa se utilizó el programa Microsoft Power Point.

Ética de la Investigación:

Se empleó una carta de confidencialidad la cual se presentó, al encargado de Hemato-Oncología donde se explica el sigilo y manejo de la información la cual no se publicará ningún dato de los pacientes, la importancia del estudio e igualmente que los resultados serán únicamente conocidos por la parte interesada con fines académicos. Los datos se utilizaron para un informe de investigación y estos datos serán publicados. En esta investigación no existen conflictos de interés por ninguna de las partes.

VII. Operacionalización de Variables.

Determinar la clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera- La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.

Variable	Definición operacional	Indicador	Valores	Escala
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta la fecha de la consulta.	Registro expediente	Número de años desde Menor de 1 Menor de 15	Menor de 1 año 1-4 años 5-14 años 15 años
Sexo	Características sexuales	Masculino Femenino	-	-
Procedencia	Zona	Rural Urbano	-	-
Signos	Manifestaciones Clínicas	Inflamación en el abdomen Inflamación de los ganglios linfáticos	SI NO	-
Síntomas	Elementos subjetivos, señales percibidas únicamente por el paciente.	Específico Inespecífico Pérdida de peso Fiebre	SI NO	-

		Sudores nocturnos		
Pruebas de Laboratorio	Pruebas Presuntivas	BHC Serie roja Serie Blanca Serie Plaquetaria	Alto Bajo Normal	-
		Mielograma	Positivo Negativo	-
		MPO ANAE	Positivo Negativo	-
		Ag de superficie Ag de membrana	-	
Inmunofenotipo	Prueba Confirmatoria	LLA-B CD19,CD79 CD22,CD10 LLA-T CD7,CD3 CD2,CD1	Positivo Negativo	-
Tratamiento	Evolución	Mejora Recaída Muerte	Si No	-

Análisis y Discusión de Resultados

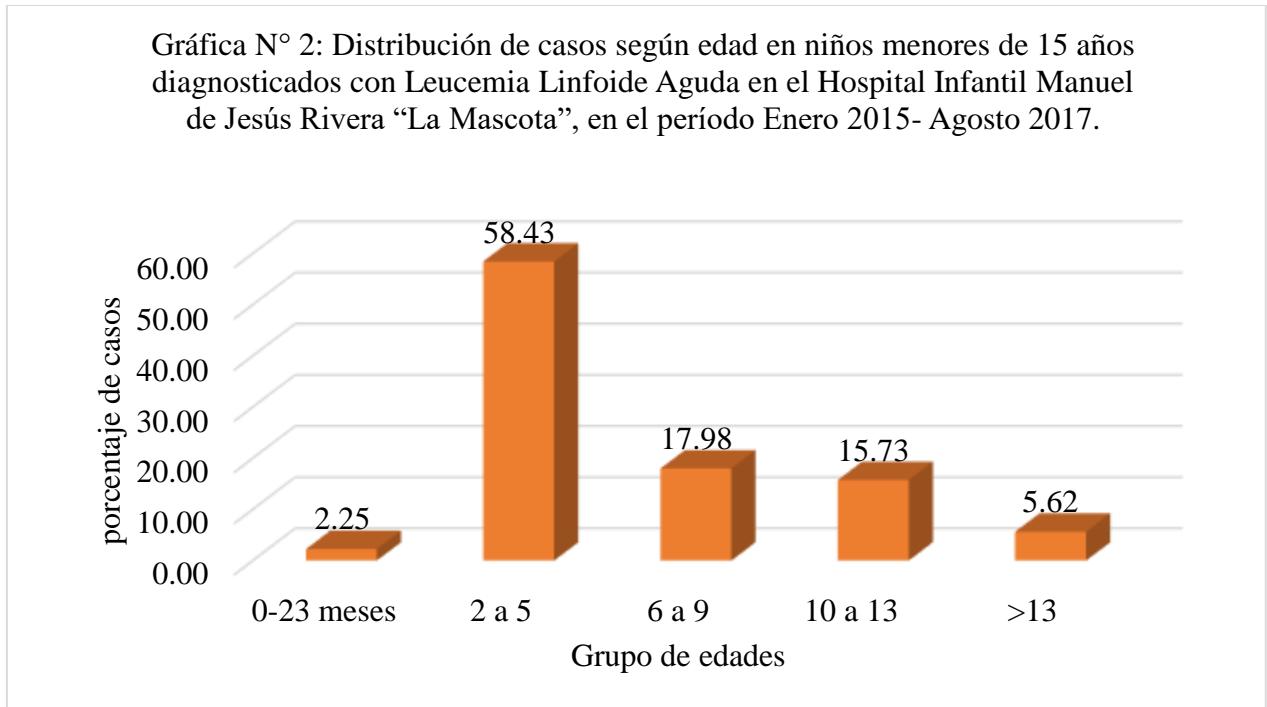
VIII. Análisis y Discusión de los resultados

Se realizó investigación en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017 acerca del Inmunofenotipo de las Leucemias Linfoides Agudas. Para el muestreo adecuado se procedió a seleccionar un porcentaje de expedientes que tuvieran la información pertinente, es decir que llenaran los criterios de inclusión, en los cuales se describe que dichos expedientes deben estar completos y correspondiesen a una LLA. Para ello se seleccionaron 89 expedientes de un total de 200 que cumplieron los requisitos, todos diagnosticados en el periodo antes mencionado. A continuación se brindan detalles de los hallazgos encontrados:



Fuente: Expedientes Clínicos

A partir de los datos encontrados con respecto a las características socio demográficas de los pacientes en estudio se obtuvo que el sexo masculino presentó un 53% (47 casos), el sexo Femenino obtuvo un 47 % (42 casos). Almaguer y Pérez, 2009 en el libro Hematología la sangre y sus enfermedades dicen que “El padecimiento afecta de modo predominante al género masculino. La variedad Linfooblástica predomina en varones”, sin embargo aún se desconocen los factores que influyen en esto. Si bien es cierto los resultados muestran que hubo 6% (5 casos) más casos del sexo masculino, no marca una tendencia significativa. De aquí observamos que es necesario realizar otros estudios longitudinales que permitan medir de forma más sensible los casos.



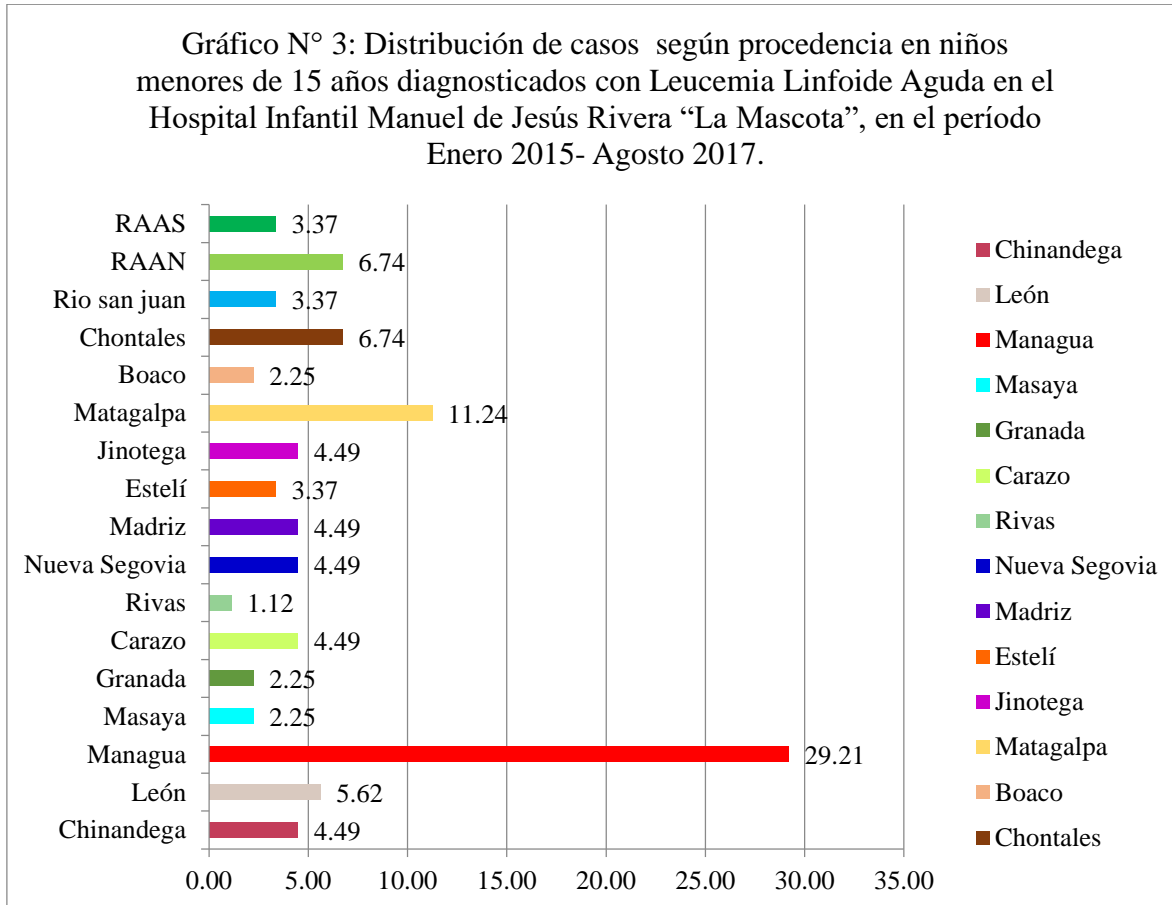
Fuente: Expedientes Clínicos

En esta investigación al analizar los grupos de edades se puede observar que existe un mayor número de casos entre el rango comprendido de 2 a 5 años con un 58.43% (52 casos), seguido de 6-9 años con 17.98 (16 casos), 10 a 13 años 15.73 (14 casos), >13 años 5.62 (5 casos) y las edades menos afectadas son de 0- 23 meses con 2.25% (2 casos), fluctuando el pico más alto en los niños de 2 a 5 años.

La leucemia aguda es la enfermedad más importante en la Hemato-oncología pediátrica, ya que es la neoplasia más común en niños menores de 15 años, la LLA representa el 76% de las leucemias en menores de 15 años, con una mayor incidencia entre los dos y cinco años, siendo una causa considerable de muerte tanto en países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo. (Almaguer & Pérez, 2009).

Según (Ortega, 2007) entre los 2-5 años es “El grupo etéreo sugerido por Mc Kenzie como edad predominante de presentación inicial al momento del diagnóstico, esta etapa pediátrica se asocia con mayor número de infecciones a repetición sobre todo si las condiciones medio ambientales (higiénico sanitarias) y nutricionales del paciente no son satisfactorias, se une a esta hipótesis el hecho de que los progenitores celulares de los linfocitos B, en este grupo

etario están extensamente proliferando y re arreglando sus genes de inmunoglobulinas. Esto se facilita o estimula en mayor proporción si ocurre un estrés proliferativo como una recombinación extensiva de inmunoglobulinas”.



Fuente: Expedientes Clínicos

De acuerdo a los datos obtenidos en la investigación se evidencia que Managua es el departamento que presenta mayor frecuencia de casos con 29.21%(26 casos), seguido de Matagalpa con 11.24%(10 casos), la RAAN y Chontales presentaron un 6.74%(6 casos). En los casos analizados se encontró que la LLA prevaleció en las zonas urbanas (65.17%) sobre las áreas rurales (34.83).

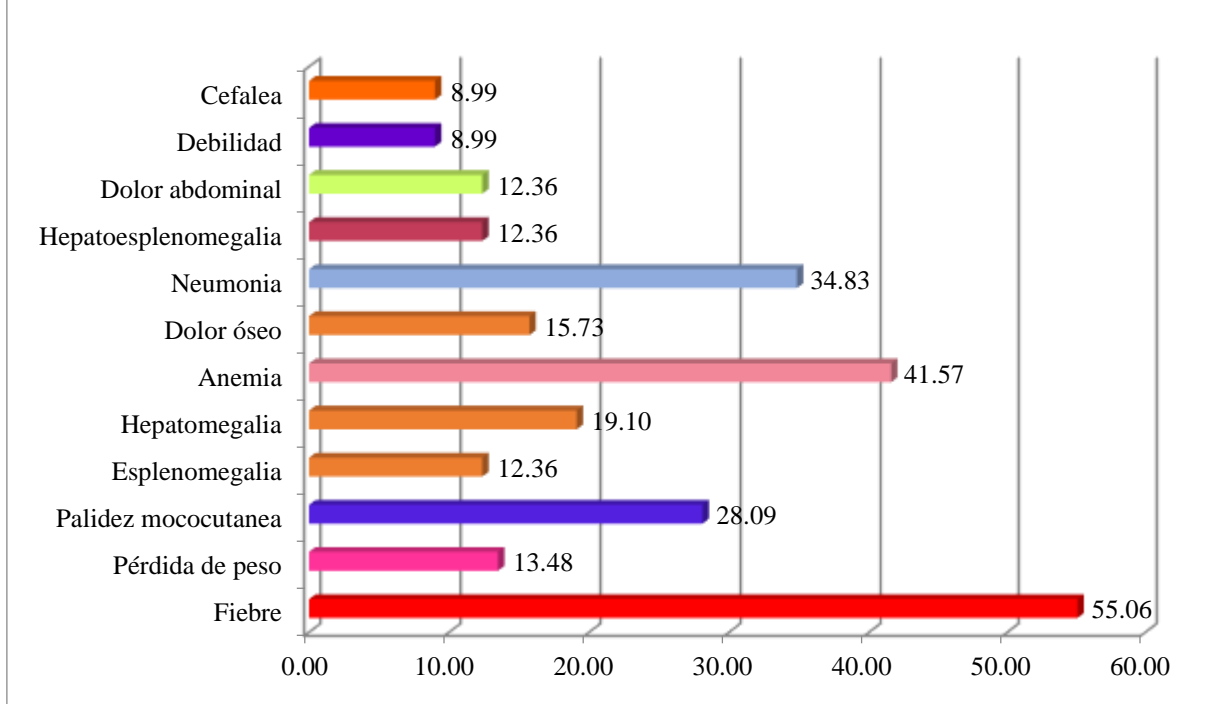
Mejia & Geysell Tercero, 2013 en su investigación sobre Frecuencia de Leucemia Linfoide Aguda en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera " La Mascota" en el periodo de Enero 2012- Noviembre 2013 en sus resultados obtuvieron que

Managua presentó un mayor número de casos de LLA con 18.82%(19 casos), seguido de Matagalpa con 11.8%(12 casos). En otro estudio (Ortega, 2007) en su investigación sobre el comportamiento epidemiológico de las LLA encontró que Managua tenía 28%(162 casos), seguido de Matagalpa con 11%(65 casos). Al analizar los resultados obtenidos en base a la distribución geográfica y compararlos con los otros estudios antes citados se observa que Managua y Matagalpa se concentran el mayor número de casos. En la entrevista realizada al doctor Pacheco, (2017) afirmo que las ciudades donde se concentran mayor número de población tiende a haber un mayor número de casos. En base a lo anterior la incidencia está basada de acuerdo al número de habitantes de cada departamento, por lo tanto, es la causa que Managua presente la mayoría de pacientes diagnosticados con LLA ya que cuenta con una población de 1, 448,271 habitantes, además de la aglomeración de personas y la exposición a contaminantes, se presentan otros factores predisponentes sobre todo industriales ya sea por aguas residuales o desechos sólidos peligroso. Matagalpa y los demás departamentos suelen presentar serios problemas ambientales ocasionados por plaguicidas, enfermedades infecciosas y el deterioro en sus condiciones de vida.

Cabe recalcar que Leucemia Linfocítica Aguda puede presentarse en cualquier persona, existiendo múltiples factores de riesgo que aumentan la probabilidad que se desarrolle, la causa exacta se desconoce. Entre los factores pre disponentes están: La exposición a agentes mutágenos, como la radiación, o a químicos como los derivados del benceno. También es posible que algunos medicamentos como el cloranfenicol, o los antineoplásicos alquilantes, como la ciclofosfamida, puedan causar alteraciones que ocasionen la aparición de la leucemia. Por otra parte, la leucemia aguda es más frecuente en individuos con trisomía 21 y otros trastornos hereditarios, al igual que en los sujetos con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. (Almaguer & Pérez, 2009)

Según (Mejia & Geysell Tercero, 2013) la literatura plantea que en las ciudades que se encuentran con deficientes condiciones de vida se duplican y se incrementan hasta 4 veces las posibilidades de iniciar los detonantes leucémicos.

Gráfico N° 4: Distribución de características clínicas en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015-Agosto 2017.



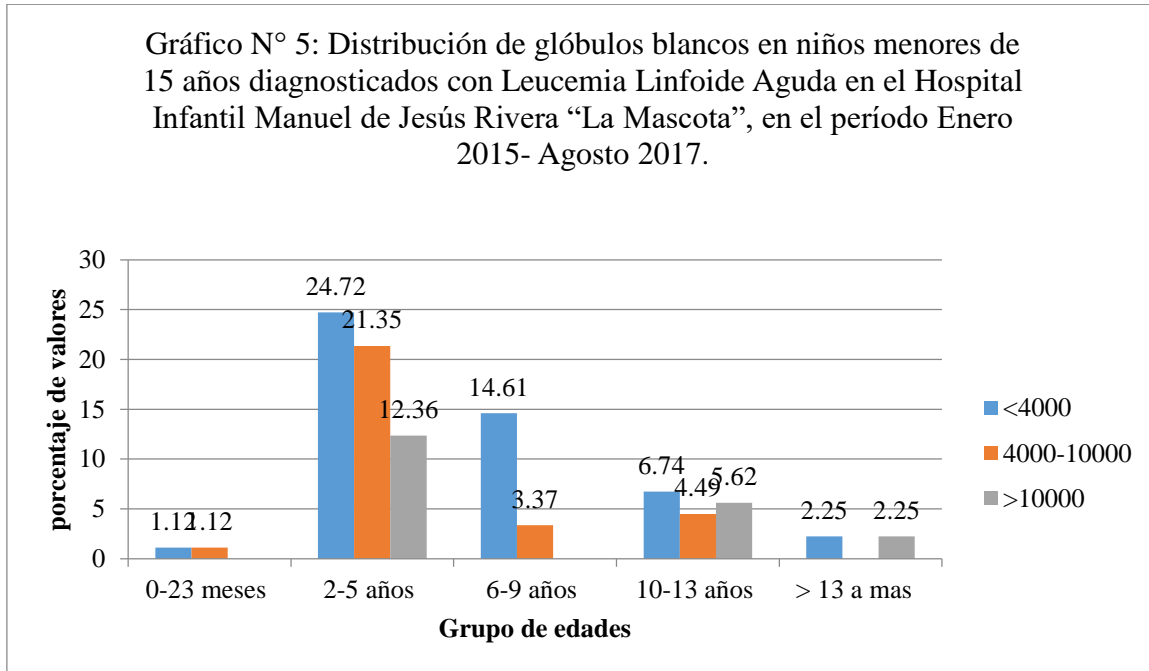
Fuente: Expedientes Clínicos

Los datos obtenidos en la investigación muestra que los síntomas más comunes son: fiebre 55.06 (49 casos), neumonía 34.83% (31 casos) y los signos son Anemia 41.57% (37 casos), palidez mucocutánea 28.09%(25 casos), y hepatomegalia 19.10%(17 casos).

Según el Dr. (Pacheco, 2017) en la entrevista realizada, los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes con LLA remitidos al Hospital Manuel de Jesús Rivera son fiebre, palidez.

Todos los datos clínicos son explicables por la disminución de la hemoglobina y del hematocrito, y por la trombocitopenia y la neutropenia acompañantes, además del aumento del porcentaje de blastos en la medula ósea, sangre, bazo, hígado y ganglios.

Debido a la proliferación de los blastos los pacientes presentan dolor óseo y anemia. Como consecuencia de la neutropenia se presentan infecciones con fiebre, la anemia se manifiesta con palidez.



Fuente: Expedientes Clínicos

En la gráfica podemos observar en la mayoría de casos se presentó una leucopenia en un 49.44% (44 casos) esto debido a que estos pacientes se encuentran en tratamiento, por ende los valores estaban bajos.

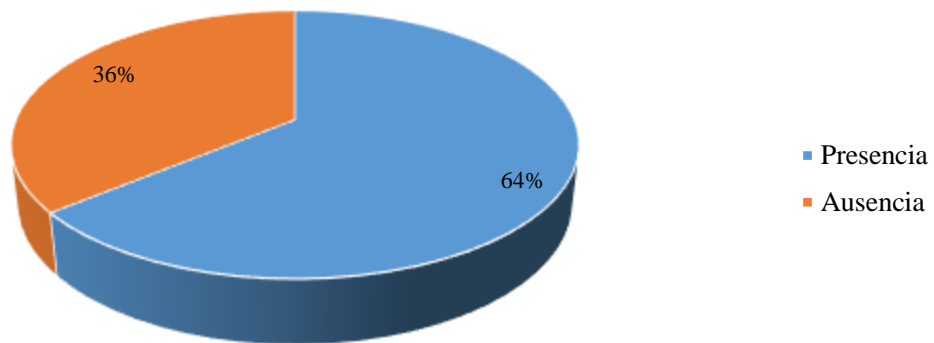
La cuenta de leucocitos normales indica la ausencia de blastos en medula ósea. Se aprecia en la gráfica que el porcentaje de leucocitos normales es de 3.34% (27 casos).

Una leucocitosis es indicio de la proliferación de células inmaduras y su liberación a sangre periférica. En la gráfica se aprecia un valor de 20.22% (18 casos).

Los casos de mejor pronóstico son aquellos de niñas entre 2 a 5 años de edad, con menos de 50 000 leucocitos/ μ l, sin megalias ni infiltración al SNC, y morfología L1. Los pacientes que carecen de alguno de los datos anteriores deben ser tratados de manera diferente, ya

que se consideran de riesgo alto, en especial si son menores de 2 años o mayores de 5, si el recuento de leucocitos al diagnóstico fue más de 50 000 por microlitro.

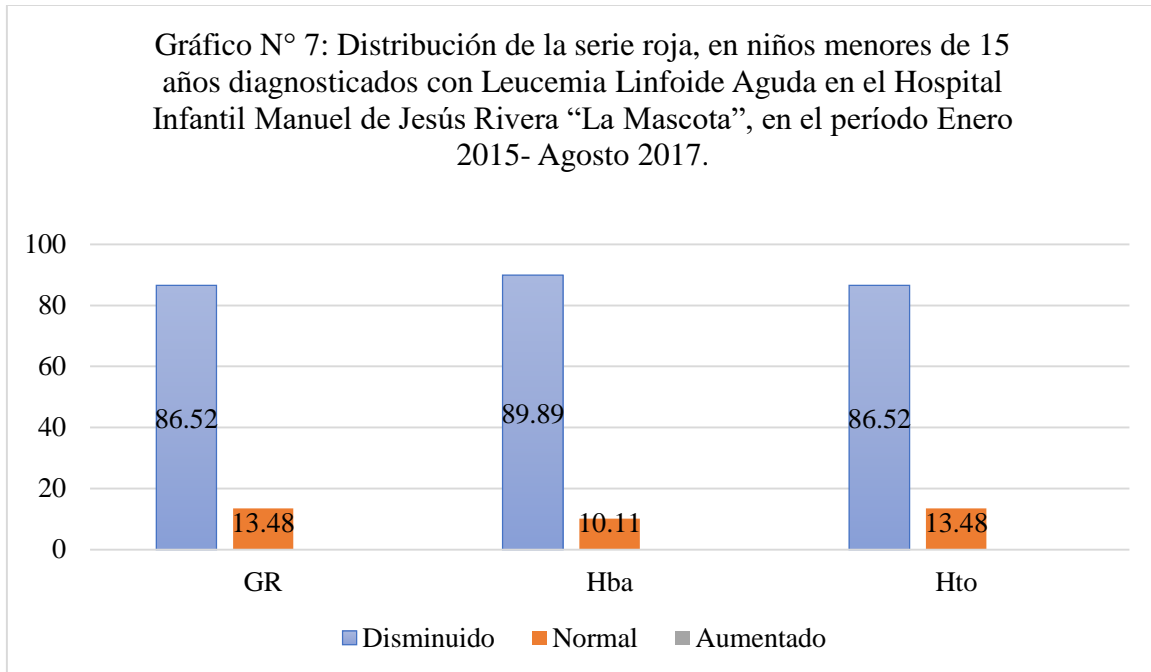
Gráfico N° 6: Distribución de Blastos en sangre periférica en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.



Fuente: Expedientes Clínicos

Al analizar los resultados la presencia de blastos en sangre periférica fue de 64% que equivale a 57 casos y la ausencia de los mismos fue de 36% (32 casos) los cuales no manifestaron blastos en sangre periférica.

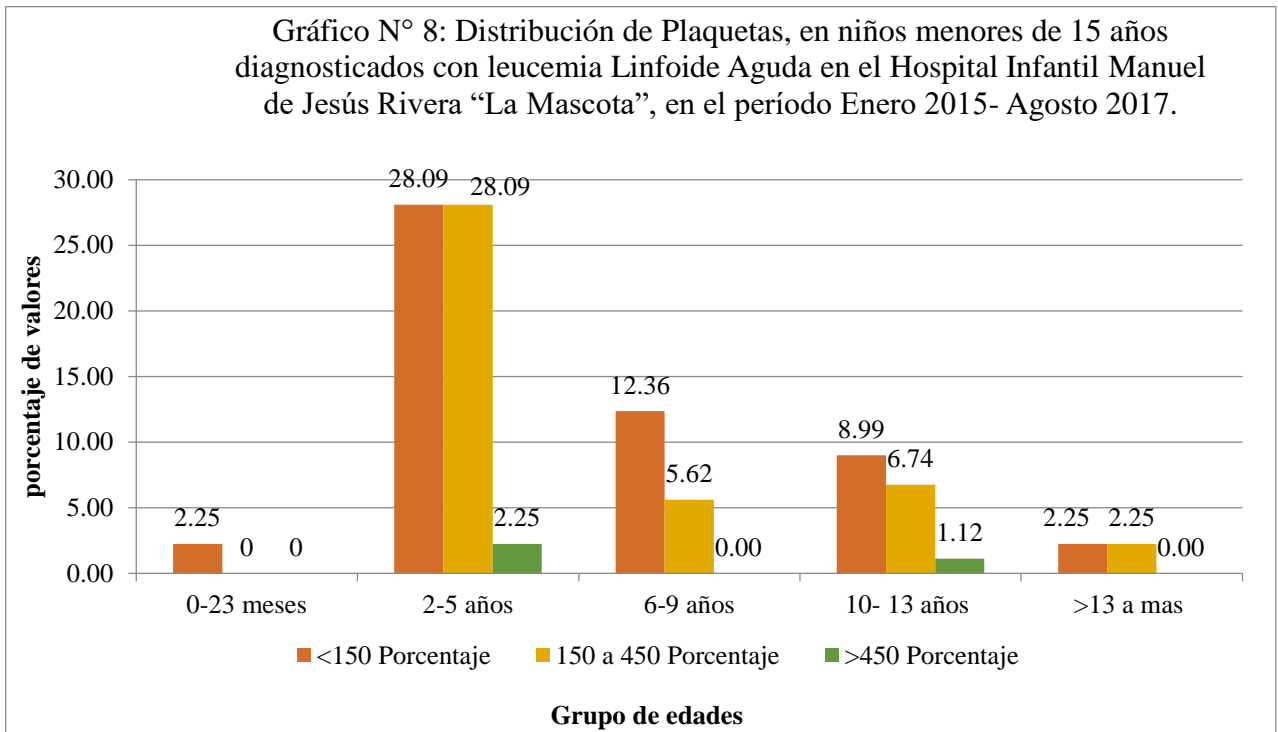
Al encontrar blastos en sangre periférica permite confirmar al personal de laboratorio la presencia de la leucemia. Los linfocitos malignos reemplazan el tejido hematopoyético normal en la medula ósea estos pueden infiltrarse tanto en ganglios linfáticos como en el bazo o el hígado y en diferentes órganos. Las células en medula ósea y en sangre periférica se denominan como linfoblastos.



Fuente: Expedientes Clínicos

En este gráfico se observa la distribución de la serie roja en niños menores de 15 años diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017, se observa que un 86.52% manifestó una disminución de eritrocitos y el 13.48% presentó valores normales, el 89.89% en la hemoglobina se encontró disminuida y en el 10.11% se encontraban normales, el hematocrito se encuentra disminuido en el 86.52% de los pacientes y el 13.48% tenían valores dentro del rango de referencia.

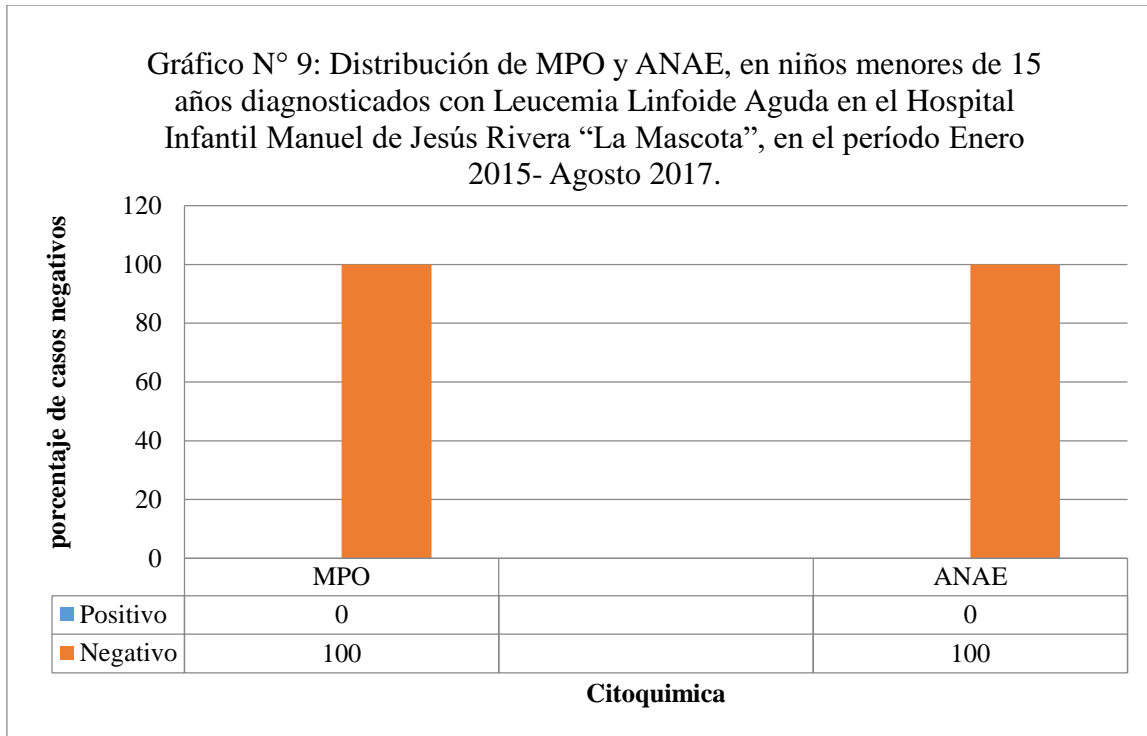
En la mayoría de los pacientes se encontraron disminuidos los valores que corresponden a la serie roja ya que las leucemias provocan un incremento de células inmaduras en medula ósea lo que induce una disminución en la producción de células de la línea eritropoyética. Por tal razón los pacientes en su mayoría presentan anemias a causa de la patología.



Fuente: Expedientes Clínicos

Al analizar la gráfica se puede observar una trombocitopenia en un 53.94%, los valores normales de plaquetas están en un 42.7%, el porcentaje de pacientes con valores elevados de plaquetas está en 3.37%.

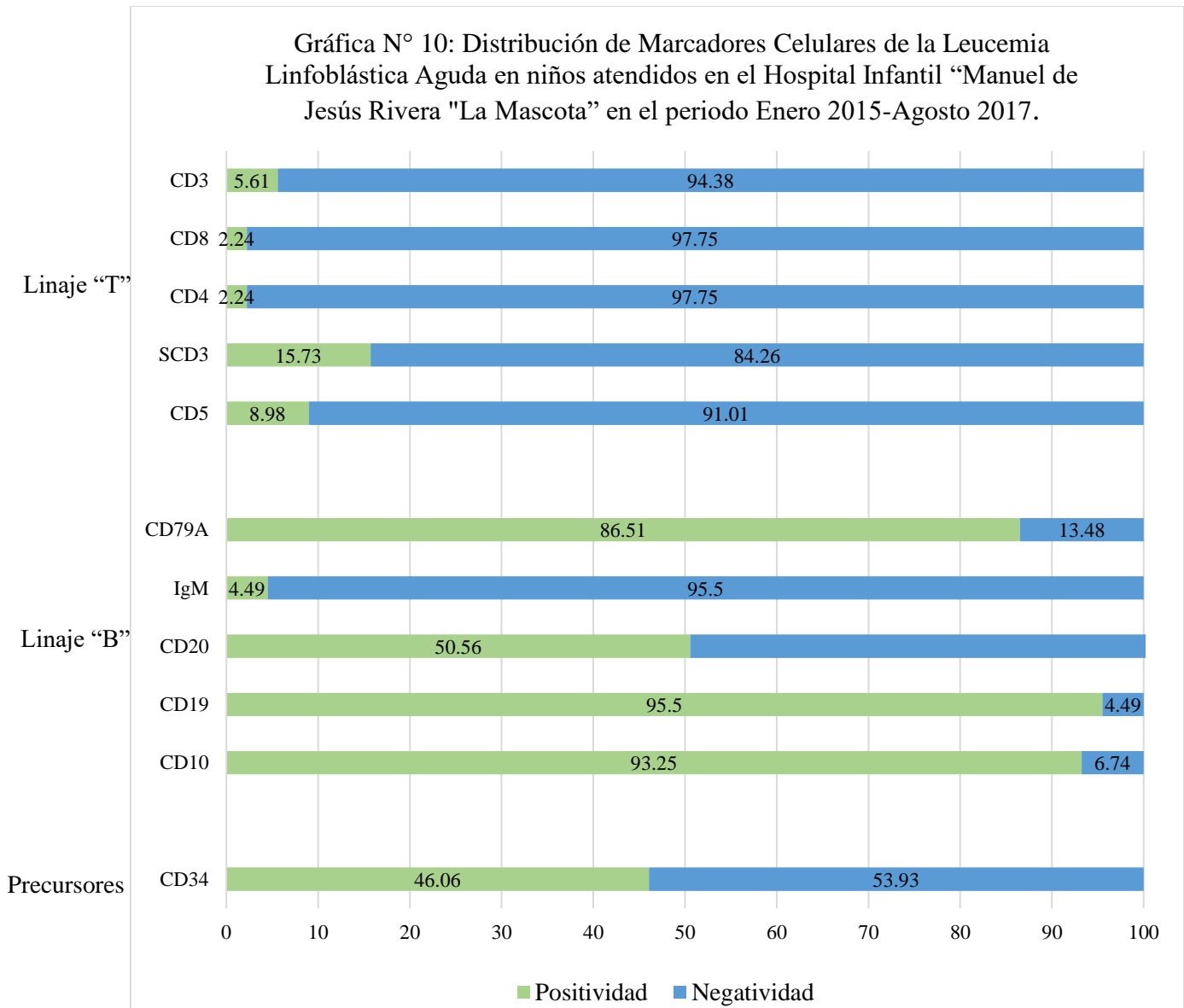
Los valores bajos de plaquetas pueden estar dado por la inhibición de la hematopoyesis normal por infiltración de la médula ósea, desplazando a las células normales. Otro punto importante es que los valores de la biometría eran de pacientes que estaban en tratamiento. Algunos tipos de quimioterapia y medicamentos dañan la médula ósea. Esto disminuye la producción de plaquetas de manera temporal a sí mismo la combinación de radioterapia con la quimioterapia disminuye el número de plaquetas. (ASCO, 2016). Los valores normales nos indica que no hay inhibición hematopoyética de la serie plaquetaria, en cambio los valores elevados se debe a que las células defectuosas en la médula ósea produce demasiadas plaquetas.



Fuente: Expedientes Clínicos

En el presente estudio se obtuvo 0 % para las tinciones de MPO y ANAE lo que confirma el linaje linfoide, ya que el MPO (Mieloperoxidasa) es un marcador inequívoco de la serie mieloide y el ANAE (Alfa Naftil Acetato Esterasa) es ideal para la identificación de la serie monocítica y sus precursores.

La utilidad de la citoquímica recae en caracterizar el estadio madurativo o el linaje al cual pertenece la célula maligna. El papel de esta prueba consiste en la detección o ausencia, de ciertos componentes químicos (enzimas o sustancias diversas) en el interior de las células sanguíneas tanto hematopoyéticas como la circulante en sangre periférica. En el caso de la LLA se determina su ausencia o la baja porcentualidad de positividad para confirmar el linaje linfoide y su orientación para proseguir con el inmunofenotipo, y obtener una clasificación.

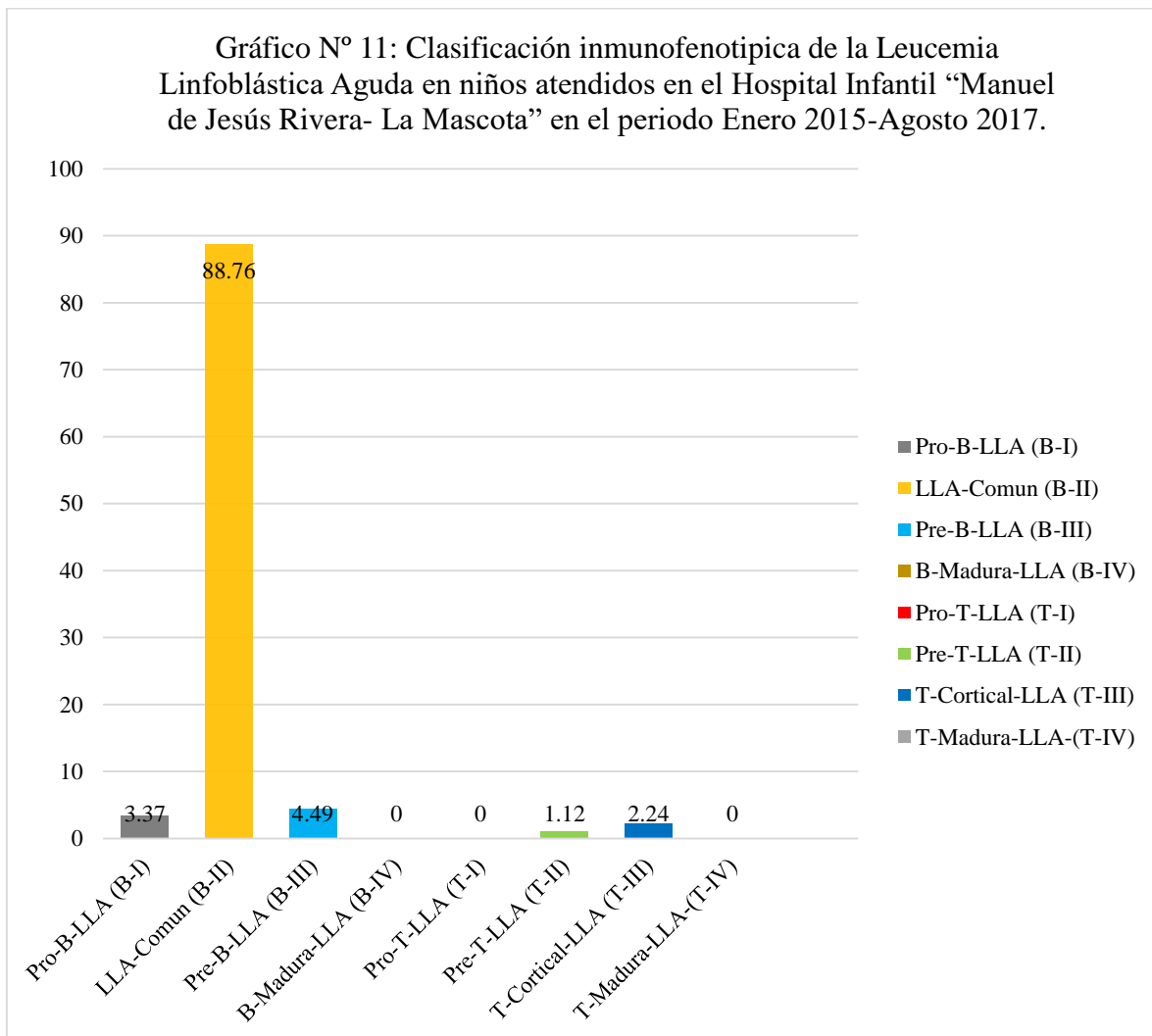


Fuente: Expedientes Clínicos

En el Inmunofenotipo realizados a los niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" presentaron datos positivos para los siguientes marcadores: Precursores CD 34 Positivo 46.06%, Linaje B: CD10 positivo en un 93.25%, CD19 positivo 95.5%, CD 20 Positivo 50.56%, cIgM positivo en un 4.49%, CD79A positivo en un 86.51%. Para el linaje T: CD5 positivo 8.98%, SCD3 positivo 15.73%, CD4 positivo 2.24%, CD8 positivo 2.24%, CD3 positivo 5.61%.

Los Marcadores encontrados fueron los esperados para la Leucemia Linfoblástica Aguda, ya que el CD34 es positivo en todas las leucemias, siendo el CD10 el marcador específico para la Leucemia Linfoblástica común, cIgM para la Leucemia Pre-B; CD19, CD79, CD22 para la Leucemia Pro-B (B-I), CD7 para la Leucemia Pro-T (T-I); CD2, CD5 u CD8 para la Leucemia Pre-T (T-II), evidenciando así el predominio de la LLA-COMUN, en dicho periodo de estudio.

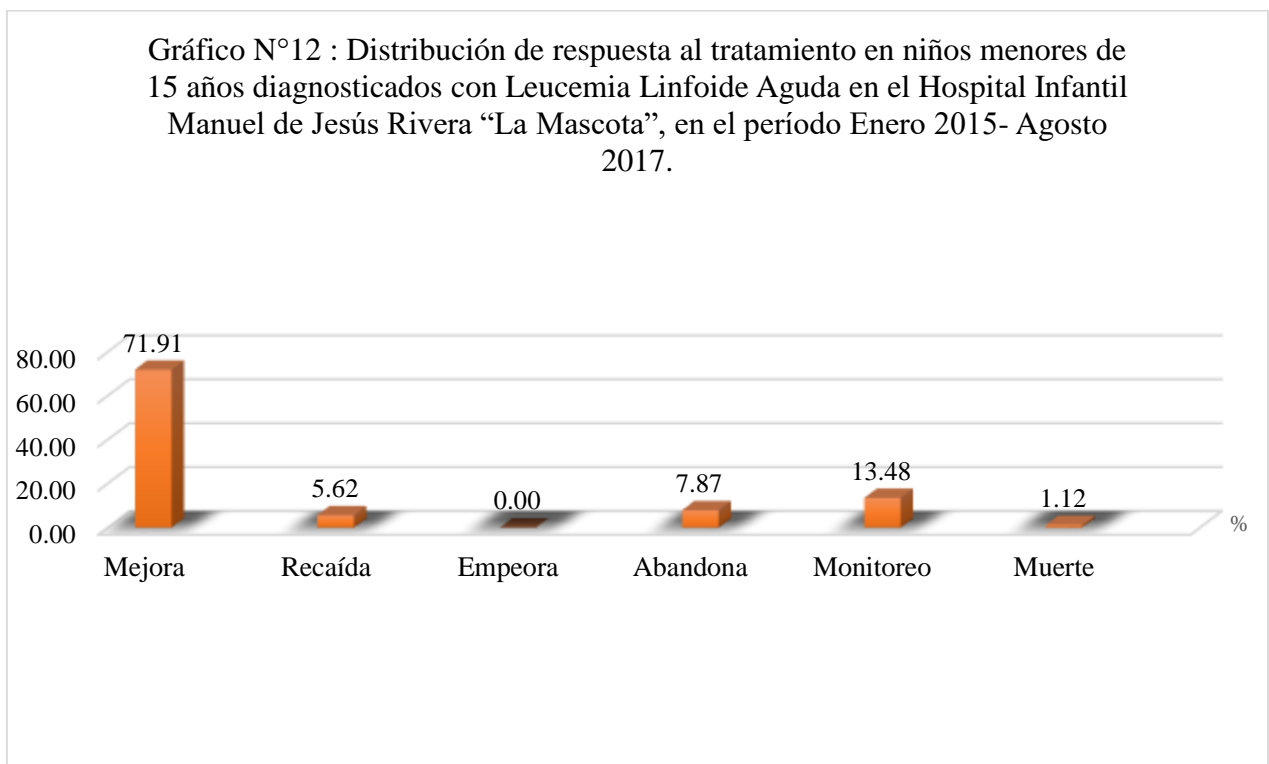
Los sistema de clasificación inmunológica de las Leucemias, a través del tiempo han sido heterogéneos, de igual manera los puntos de corte para considerar positivos los porcentajes en los marcadores que deben tomarse como diagnósticas para determinar el linaje.



Fuente: Expedientes Clínicos

En el gráfico podemos apreciar claramente que de toda la variedad de Leucemia Linfoblástica Aguda predominó en este periodo de estudio la Leucemia Linfoblástica Común (B-II) en un 88.76% que son 79 casos de los 89 en estudio, seguido por la Leucemia Pre-B (B-III) en un 4.49% que son 4 casos confirmados, prosiguiendo la Leucemia Linfoblástica Aguda Pro-B (B-I), 3.37%, Leucemia Linfoblástica Aguda T-Cortical (T-III) 2.24%, y por último la Leucemia Linfoblástica Aguda Pre-T (T-II) 1.12%.

Esto nos muestra que no sola la común se está manifestando sino que también hay del linaje T, ahora bien comparando nuestros datos al estudio más reciente que se efectuó en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo de Enero 2012- Noviembre 2013 nos confirma que sigue predominando la Leucemia Linfoblástica común, pero bien, en dicho estudio realizado muestra que después de la común, presentó un determinado valor la Pro-B (B-I) en un 4.95% y en nuestra investigación las que se manifestó después de la común fue la Pre-B (B-III) en un 4.49%. Esto nos indica que transcurrido tan solo 4 años después, la Leucemia incrementó otro subtipo.



Fuente: Expedientes Clínicos

En la presente gráfica se puede apreciar el comportamiento de los casos de LLA frente al tratamiento. Se obtuvo que los niños presentaron mejoría en el 71.91%(64 casos), lo que constituye un buen indicador para estos ya que han tenido una respuesta positiva al tratamiento.

El porcentaje de recaídas fue de 5.62%(5 casos), la recaída es el principal obstáculo para la curación, y los sitios más afectados son la médula ósea, el SNC y los testículos. En un pequeño porcentaje de los casos en los cuales hay recaídas es posible conseguir un control total de la enfermedad, en especial cuando las recaídas ocurren en puntos específicos, llamados "santuarios", como los testículos o el SNC; las recaídas en la médula ósea son las más graves, en particular cuando suceden por resistencia de las células tumorales. (Almaguer & Pérez, 2009)

En Nicaragua según Dr. Pacheco, en una entrevista realizada el abandono oscila entre 10%. En la investigación realizada se encontró un porcentaje de 7.87%(7 casos), una tasa baja, generalmente este se debe a múltiples factores culturales (baja escolaridad, creencias religiosas o mitos, zonas rurales donde no se aceptan ciertos esquemas terapéuticos y prefieren la medicina natural o botánica) o por razones económicas. (Mejia & Geysell Tercero, 2013)

En la investigación los resultados nos arrojaron que el porcentaje de pacientes que culminaron la primera etapa y se encuentran en monitoreo es de 13.48 (12 casos). Un punto importante a destacar es que la vigilancia se establezca por toda la vida del paciente. La tasa de fallecidos por LLA es relativamente baja en los resultados obtenidos; 1.12%(1 caso). Lo esperado es que no se presente ningún fallecido.

El tratamiento de la LLA se enfoca no sólo en mejorar la calidad y tiempo de vida del paciente, sino sobre todo en la curación de la enfermedad. Ésta se trata con fármacos que destruyen la célula leucémica de diferente manera; para ello se utiliza una combinación de medicamentos (quimioterapia combinada) que permite eliminar de manera gradual las

células leucémicas en la mayor parte de los pacientes, en especial de los niños, para conseguir la curación total.

Ahora bien la clasificación se determinó de acuerdo a la fase en la que se encontraba el niño, según el expediente clínico. Se procedió a medir en base a la respuesta a cada una de las etapas, la cual consta de 4:

En la etapa I, el tratamiento consiste en quimioterapia múltiple combinada; se utilizan cuatro a ocho fármacos de modo secuencial, con el fin de destruir la mayoría de los linfoblastos. Si se obtiene éxito, lo cual sucede en 97 a 99% de los niños y 70 a 90% de los adultos, en un lapso de cuatro semanas la cantidad de células leucémicas se reduce de tal manera que ya no son detectables en la médula ósea; en consecuencia, los valores de la BHC y el estado clínico del paciente mejoran de modo notable. (Almaguer & Pérez, 2009)

En la etapa II, el objetivo terapéutico es destruir las células que potencialmente pueden introducirse al SNC. Si esta etapa de profilaxis al SNC no se lleva a cabo, 50 a 70% de los niños, presentan datos clínicos de infiltración leucémica, por lo que sus posibilidades de curación disminuyen de forma drástica.

En la etapa III de intensificación o consolidación pos-inducción la finalidad es, una vez que el paciente se encuentra en remisión, erradicar por completo las células leucémicas residuales. Para ello, luego de que el individuo concluye su tratamiento sin sufrir recaída alguna, se pueden administrar diferentes esquemas, entre ellos dosis altas de fármacos no utilizados durante la inducción.

Durante la etapa IV de mantenimiento o continuación se administra a diario 6-mercaptopurina por vía oral, y una vez por semana el metotrexato por la misma vía, además de terapia intratecal, por dos o tres años.

Si todas las etapas anteriores se completaron o hubo recaída de la LLA y ésta se trató con éxito, se avanza a una etapa de vigilancia por un periodo mínimo de dos años.

Con los regímenes actuales de quimioterapia es posible obtener la curación en la mayoría de los pacientes (80%), lo que se explica por dos posibles mecanismos: primero, al utilizar múltiples medicamentos con diferente mecanismo de acción, se puede conseguir la destrucción total de la clona maligna; segundo, estos fármacos reducen la enfermedad a tal grado que el organismo es capaz, por mecanismos naturales de vigilancia inmune tumoral, de completar la eliminación de las células leucémicas residuales. (Almaguer & Pérez, 2009)

IX. Conclusiones

1. Las características sociodemográficas relevantes encontradas en este estudio; se observó en las zonas urbanas, siendo los más afectados los del sexo masculino con un 53%, que comprendieron las edades de 2 a 5 años con un 58.43%, de los cuales predominó el departamento de Managua 29.21% (26 casos), seguido de Matagalpa con 11.24% (10 casos).
2. Entre las características clínicas predominantes fueron: Fiebre 55.06 (49 casos), Anemia 41.57% (37 casos) y Hepatomegalia 19.10%(17 casos). Los datos de laboratorio que permiten efectuar el diagnóstico fueron los siguientes: Hemograma completo con alteraciones leucocitarias, Leucocitosis (20.22%), Blastemia (64%), Leucopenia (49.44% debido a que estaban en tratamiento), Anemia (41.57%) y Trombocitopenia (53.94%).
3. Los resultados de laboratorio especial revelaron que la LLA de mayor frecuencia corresponde al linaje B común (B-II) con un 88.76%, de igual forma los marcadores para LLA común fueron CD10 (93.25%), CD19 (95.5%), CD20 (50.56) y CD79A (86.51%).
4. La relación encontrada entre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento fue que el 71.91% presento mejora, el 5.62% tuvo una recaída, el 7.82% abandono el tratamiento, el 13.48% se encuentra en vigilancia después de haber concluido los 2 años de tratamiento base, y el 1.12% falleció.

X. Recomendaciones

Al Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota":

Se recomienda integrar un sistema de computarización para que todo el personal de laboratorio tenga acceso y a los cuales se les brinde capacitación a cerca del sistema.

Instruir a los laboratoristas de los diferentes centros asistenciales, en identificación de células inmaduras, para que se dé un mejor diagnóstico.

A los padres de familia y/o responsables:

Conocer y profundizar sobre la patología del niño para así adherirse al tratamiento y culminar el esquema terapéutico e insertarse en un programa de MAPANICA para que todos se apoyen entre sí.

A la universidad:

Profundizar en la línea epidemiológica, comportamiento y clínica de las leucemias.
Realizar estudios más afondo.

XI. Bibliografía

Almaguer, D. G., & Pérez, J. C. (2009). Leucemia Linfoide Aguda. En J. C. Perez, & D. Gomez, *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. (págs. 77-82). Mexico: Mc Graw Hill.

American Cancer Society. (15 de 12 de 2014). *¿Qué es la leucemia linfocítica aguda?* Obtenido de *¿Qué es la leucemia linfocítica aguda?*: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-aguda.html>

American Cancer society. (2016). *¿Cuáles son las estadísticas importantes de la leucemia en niños?* Obtenido de *¿Cuáles son las estadísticas importantes de la leucemia en niños?*: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/acerca/estadisticas-clave.html>

AMERICAN CANCER SOCIETY. (ENERO de 2017). *¿Qué indican las estadísticas clave sobre la leucemia linfocítica aguda?* Obtenido de *¿Qué indican las estadísticas clave sobre la leucemia linfocítica aguda?*: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>

Arangure, J. M., & Ortega, M. C. (2005). *Epidemiología de las leucemias agudas en niños*. España.

ASCO. (9 de 2016). *Trombocitopenia*. Obtenido de Trombocitopenia: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/efectos-secundarios/trombocitopenia>

Bermudez, C., & Chevez, M. (2012). *Uso de Antineoplásicos en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en niños de 2 a 15 años del área de Hematología Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera "La mascota" Managua Enero-Marzo 2012*. Managua.

Boza, S. M. (2016). *Fundamentos de Hematología*. San jose: Editorial UCR.

- Campbell, M., Salgado, C., Quintana, J., & Becker, A. (1999). *Mejoría en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en niños de un país en desarrollo*. Obtenido de *Mejoría en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en niños de un país en desarrollo*: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41061999000500007&script=sci_arttext&tlng=en
- Ciudad, J., & Orfao, A. (OCTUBRE de 2007). *Utilidad del inmunofenotipo en el diagnóstico y el seguimiento de la leucemia linfoblástica aguda*. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-utilidad-del-inmunofenotipo-el-diagnostico-13130172>
- Gutierrez, I. S. (2012). *Deteccion de Leucemia Linfoblastica Aguda*. Mexico.
- Hernández, C. (2005). *LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA*. Obtenido de *LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA*: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/llaarreglado.pdf>
- Hernandez, D. C. (s.f.). *leucemia linfoide aguda*.
- Instituto Nacional del Cancer. (s.f.). *Tratamiento de la Leucemia Linfoblastica Aguda Infantil*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq>
- LEUKEMIA AND LINFOMA SOCIETY. (2014). *LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA*.
- Lopez, R. A., Amaya, R., & Espinoza, N. (2010). *Comportamiento de la Leucemia Linfoide Aguda en niños atendidos en el Hospital Manuel de Jesus Rivera "La Mascota" Enero-Diciembre 2010*. Managua.
- Maria Elisa Drago, J. P. (2004). Citometria de flujo vinculo entre la investigacion basica y la aplicacion clinica. *RADIOGRAPHIC*, 43-44.
- Mejia, T., & Geysell Tercero, E. T. (2013). *Frecuencia de Leucemia Linfoide Aguda en niños menore de 15 años atendidos en el Hospital Manuel de Jesus Rivera " La Mascota" ene el periodo de Enero 2012- Noviembre 2013*. Managua.

- Murillo, J. (2010). *Metodos de la investigacion educativa*. Obtenido de Metodos de la investigacion educativa: www.uam.es/Estcasos-trabajos
- Ortega, L. L. (2007). *Comportamiento epidemiologico de la Leucemia Linfoide Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesus Rivera La Mascota de enero de 1996 a diciembre 2006*. Managua.
- Pacheco, C. (21 de Noviembre de 2017). Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera- La Mascota" en el periodo Enero 2015-Agosto 2017. (O. Velasquez, M. Martinez, & Y. Guerrero, Entrevistadores)
- Satake, N. (2006). *leucemia linfoblastica aguda*. los Angeles, California.
- SEPEAP. (Julio de 2012). *Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda*. Obtenido de Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda/>
- Suárez, V. M. (2015). *Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas*. Obtenido de Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v31n3/hih03315.pdf>
- Suárez, V. M., Padrón, Y. C., Segura, M. S., Ferrer, B. B., & Abraham, C. M. (2006). Relevancia biológica y clínica del inmunofenotipaje celular en la leucemia linfoide aguda del niño. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.*, 1-8.
- Suárez, V. M., Segura, M. S., Ferrer, B. B., Machado, M. M., Padrón, Y. C., Pérez, L. d., . . . Quintana, A. N. (6 de junio de 2004). *Leucemia linfoide aguda común. Estudio del inmunofenotipo y las características clínicas y morfológicas*. Obtenido de Leucemia linfoide aguda común. Estudio del inmunofenotipo y las características clínicas y morfológicas: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_2_04/hih06204.htm

XII. Glosario

Alquilantes: Tipo de medicamento que se utiliza para el tratamiento del cáncer. Este interfiere con el ADN para afectar el ADN de las células cancerígenas.

Ataxia: Pérdida de coordinación muscular.

Alogénico: Relación genética de desigualdad entre dos individuos de la misma especie. Usado para describir fenotipos genéticamente diferentes presentes en individuos de la misma especie, como los antígenos de los grupos sanguíneos o los alotipos de las inmunoglobulinas.

Asparaginasa: Medicamento que se utiliza para tratar la leucemia linfocítica aguda. Es una enzima que descompone el aminoácido asparagina y puede impedir la formación de células tumorales que necesitan asparagina para crecer.

Adenopatías: En la mayoría de los casos el término se usa como sinónimo generalizado de una tumefacción, aumento de volumen o inflamación de los ganglios linfáticos, acompañado o no de fiebre. Cuando el trastorno se debe a una infección, se habla de adenitis y cuando la infección ocupa los canales linfáticos, se usa el término de linfangitis.

Ataxia telangiectásica: Enfermedad hereditaria, evolutiva y degenerativa, la cual provoca la pérdida del control muscular, debilita el sistema inmunitario y aumenta el riesgo de padecer cáncer.

Bencidina: Es un sólido cristalino que no se encuentra naturalmente en el medio ambiente.

Citogenética: Estudio de los cromosomas y proteínas que contienen la mayor parte de la información genética en una célula

Corticosteroides: Son una variedad de hormonas del grupo de los esteroides y sus derivados.

Citoquinas: son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares.

Correceptor: Es un recetor de la superficie celular que se une a una molécula de señalización, además de a un recetor primario, con el fin de facilitar el reconocimiento del ligando e iniciar un proceso biológico, como la entrada de un patógeno en una célula huésped.

Citoquímica: Es una rama de la biología celular enfocada en el estudio de la composición química de la célula y sus procesos biológicos moleculares mediante análisis químico y químico físico que permitan su observación.

Cardiopatía: Tipo de enfermedad que afecta el corazón o los vasos sanguíneos. También es conocida como enfermedad cardiovascular. Habitualmente se refiere a la enfermedad cardiaca producida por asma o colesterol.

Esplenomegalia: Es un agrandamiento patológico del vaso más allá de sus dimensiones normales.

Farmacogenómica: Estudio del modo en que los genes de una persona afectan la manera de respuesta a los medicamentos. Esta se utiliza para tener un conocimiento anticipado del tipo de medicamento o dosis correcta para una persona.

Gen MLL: Es una histona metiltransferasa considerada como un regulador global positivo en la transcripción genética. Esta proteína pertenece al grupo de las enzimas modificadoras de histonas y está implicada en el mantenimiento de las modificaciones epigenéticas de la memoria transcripcional y la patogénesis de la leucemia humana.

Hibridación in situ: Está basada en la capacidad que poseen los ácidos nucleicos para hibridarse entre sí, es decir, la existencia de determinada secuencia de ADN o ARN, que resulta complementaria con otra secuencia.

Hepatomegalia: Es un aumento patológico del tamaño del hígado. Puede ser originada por diversas enfermedades.

Hiperdiploidía: Es la alteración citogenética más frecuente en los niños con leucemia linfocítica aguda y que se caracteriza cito genéticamente por una ganancia de los cromosomas X y por un favorable pronóstico.

Hemograma: Es uno de los elementos diagnósticos básicos. Es un cuadro o fórmula sanguínea en el que se expresan el número, proporción y variaciones de los elementos sanguíneos.

Histiocitos: Es un tipo de célula perteneciente al tejido conjuntivo, que ingiere sustancias extrañas para proteger al cuerpo de posibles infecciones. Su función es inmunitaria, siendo un macrófago que permanece en un órgano concreto, sin viajar a través de la sangre.

Hipodiploidia: Es la pérdida completa de cromosomas, Translocaciones desequilibradas o cromosomas diséntéricos. La pérdida de cromosomas 2 es lo más frecuente. Se asocia a una supervivencia corta pese a tratamientos intensivos. Los raros casos de Hipodiploidia de menos de 30 cromosomas tienen una media de supervivencia de 11 meses.

Inmunofluorescencia: Es una técnica de inmunomarcación que hace uso de anticuerpos unidos químicamente a una sustancia fluorescente para demostrar la presencia de una determinada molécula.

Inducción: Quimioterapia administrada para inducir una remisión. Este término se usa con frecuencia en los tratamientos de leucemias agudas.

Inmunofenotipo: Es la caracterización de las células según los marcadores inmunológicamente activos que hay en su superficie.

Leucocitosis: Es el aumento en el número de células de la serie blanca de la sangre. Se dice que hay leucocitosis cuando la cifra de glóbulos blancos es superior a 10.000 por mm^3 .

Leucovorin: Ingrediente de medicamento que se utiliza para reducir los efectos tóxicos de sustancias que impiden la acción del ácido fólico especialmente del medicamento contra el cáncer.

Linfadenopatía: Enfermedad o inflamación de los ganglios linfáticos.

Mercaptopurina: Es un fármaco que impide que las células se multipliquen y a su vez destruir células cancerosas. Este medicamento se clasifica como un "antimetabolito".

Metotrexate: También conocido por las siglas MTX, es un fármaco usado en el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes.

Megacariocitos: Son unas células muy consicuas que forman parte del tejido hemopoyetico de la medula ósea y de otros tejidos hemopoyético. Se trata de una célula muy grande, poliploide y un único núcleo grande lobulado, con numerosas ramificaciones.

Masa mediastinal: Es una formación neoplásica que se localiza en la cavidad que separa los pulmones y que contiene el corazón los grandes vasos sanguíneos como la Aorta, la tráquea, el timo y los tejidos conectivos.

Neurofibromatosis: Son trastornos genéticos del sistema nervioso que afecta principalmente el desarrollo y crecimiento de los tejidos de las células neurales.

Neoplasia: Masa anormal de tejido provocada cuando las células que lo constituye se multiplican a un ritmo superior al normal.

Oncogenes: Es un gen anormal o activado que procede de la mutación de un alelo de un gen normal llamado protooncogen. Los oncogenes son los responsable de la transformación de una célula normal en un maligna que desarrollara un determinado tipo de cáncer

Pancitopenia: Es una condición médica en la que hay una reducción en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Parenquimatoso: Tejido celular denso. Son órganos parenquimatosos el hígado, el vaso y riñones.

Prednisona: Es un fármaco que disminuye la inflamación y hace bajar la respuesta inmunitaria del cuerpo. Se toma usualmente en forma oral, pero puede ser administrado por vía intramuscular y es usado ara un gran número de afecciones.

Profilaxis: Intento de prevenir las enfermedades.

Quimioterapia o radioterapia administrada al sistema nervioso central (SNC) como tratamiento preventivo. Destruye las células cancerosas que pueden estar en el cerebro y la médula espinal, aunque allí no se haya detectado cáncer. También se llama profilaxis del sistema nervioso central, terapia santuario del sistema nervioso central, y terapia santuario del SNC.

Proliferación: Aumento del número de células como resultado del crecimiento o multiplicación de las mismas.

Radioterapia: Es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes.

Translocación: Es un cambio genético en el cual un pedazo de un cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma.

Anexos

XIII. Anexos



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA



Departamento de Bioanálisis Clínico

Ficha de recolección de la información de Leucemia Linfoblástica Aguda

La presente ficha forma parte de una serie de instrumentos empleados para el cumplimiento de objetivo de la monografía titulada: "Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera- La Mascota" en el periodo Enero 2015-Agosto 2017".

1- Características socio- demográficas:

Código: _____ N° Exp.: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Procedencia: _____ Municipio: _____ Ingreso Hospitalario: _____

Fecha de debut de la LLA: _____

2- Sintomatología:

Esplenomegalia

Hepatomegalia

Adinamia

Fiebre

Equimosis

Palidez

Plenitud abdominal

Hemorragia

Petequias

Fatiga

Dolor óseo

Anemia

Afectación renal

Otros: _____

3- Pruebas de laboratorio:

Hemograma:

Serie Blanca			Serie Roja			Serie Plaquetaria		
Parámetro	Relativo	Valor absoluto	Parámetro	Relativo	Valor Absoluto	Parámetro	Relativo	Valor absoluto
Linfocitos			Eritrocitos			RDW-CV		
Neu#			Hemoglobina			RDW-SD		
Lym#			Hematocrito			PLT		
Mon#			VCM			MPV		
Eos#			HCM			PDW		
Bas#			MCHC			PCT		
Neutrófilos								
Linfocitos								
Monocitos								
Eosinofilos								
Basófilos								
ALY#								
ALY%								
LIC#								
LIC%								

3.1. Extendido Periférico:

Serie roja:

Anisocitosis: Microcitosis Normocitosis Macrocitosis

Anisocromia: Hipocromía Normocromía Poiquilocitosis:

Serie Blanca _____

Plaquetaria _____

Observaciones: _____

3.2 Biopsia

LCR Leucocitos Eritrocitos

Observaciones: _____

3.3. Citoquímica

Mieloperoxidasa: Positivo Negativo

ANAE: Positivo Negativo

3.4 Resultados de Biopsia de medula

Calidad celular: Hipercelular Hipocelular

Megacariocitos: Hiperplasia Hipoplasia

Granúlopoyesis: Hiperplasia Hipoplasia

Eritropoyesis: Aumentado Disminuido

3.5 Mielograma

Eritroblastos _____

Blastos _____

Plasma células _____

Promielocitos _____

Megacariocitos _____

Mielocitos _____

Celularidad _____

Metamielocitos _____

Banda _____

Segmentados _____

Eosinofilos _____

Basófilos _____

Monocitos_____

Linfocitos_____

Inmunofenotipo

M-
precursores

CD34_____

M-linfoides
B

CD10_____

CD19_____

CD22_____

CD79a_____

M –
linfoides T

CD1a_____

CD2_____

CD3_____

CD5_____

CD7_____

CD8_____

Tratamiento:

Inducción_____.

Re-inducción._____

Consolidación_____

Mantenimiento_____

Observaciones:

Fecha: _____

Firma del analista: _____

Tabla N° 1: Distribución de casos según sexo en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

Año	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	N	%	N	%	N	%
2015	14	15.73	16	17.98	30	33.71
2016	18	20.22	16	17.98	34	38.20
2017	15	16.85	10	11.24	25	28.09
Total	47	52.81	42	47.19	89	100

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 2: Distribución de casos según edad en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

Grupos de edad	Masculino		Femenina		Total	
	N	%	N	%	N	%
0-23 meses	1	1.12	1	1.12	2	2.25
2-5 años	26	29.21	26	29.21	52	58.43
6-9 años	8	8.99	8	8.99	16	17.98
10-13 años	9	10.11	5	5.62	14	15.73
> 13 años	3	3.37	2	2.25	5	5.62
Total	47	52.81	42	47.19	89	100

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 3: Distribución de casos según procedencia en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, en el período Enero 2015- Agosto 2017.

PROCEDENCIA						
Departamento	Rural		Urbano		Total	
	N	%	N	%	N	%
Chinandega	2	2.25	2	2.25	4	4.49
León		0.00	5	5.62	5	5.62
Managua	1	1.12	25	28.09	26	29.21
Masaya	1	1.12	1	1.12	2	2.25
Granada	2	2.25		0.00	2	2.25
Carazo	1	1.12	3	3.37	4	4.49
Rivas	1	1.12		0.00	1	1.12
Nueva Segovia	2	2.25	2	2.25	4	4.49
Madriz	1	1.12	3	3.37	4	4.49
Estelí	2	2.25	1	1.12	3	3.37
Jinotega	2	2.25	2	2.25	4	4.49
Matagalpa	6	6.74	4	4.49	10	11.24
Boaco	1	1.12	1	1.12	2	2.25
Chontales	3	3.37	3	3.37	6	6.74
Rio San Juan		0.00	3	3.37	3	3.37
RAAN	5	5.62	1	1.12	6	6.74
RAAS	1	1.12	2	2.25	3	3.37
Total	31	34.83	58	65.17	89	100

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 4: Distribución de casos según cuadro clínico en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

Signos Frecuencia	Total	
	N	%
Pérdida de apetito	2	2.25
Pérdida de peso	12	13.48
Esplenomegalia	11	12.36
Hepatomegalia	17	19.10
Hepatoesplenomegalia	11	12.36
Anemia	37	41.57
Mialgias	1	1.12
Petequias	2	2.25
Afectación renal	6	6.74
Hemorragia	1	1.12

Fuentes: Expedientes Clínicos

Sintomatología	Total	
	F	%
Fiebre	49	55.06
Palidez mucocutánea	25	28.09
Dolor óseo	14	15.73
Debilidad	8	8.99
Cefalea	8	8.99
Dolor abdominal	11	12.36
Neumonía	31	34.83

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 5: Distribución de glóbulos blancos en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

GB	<4000		4000 a 1000		>1000	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
0-23 meses	1	1.12	1	1.12	0	
2-5 años	22	24.72	19	21.35	11	12.36
6-9 años	13	14.61	3	3.37	0	0.00
10-13 años	6	6.74	4	4.49	5	5.62
>13 a mas	2	2.25	0	0.00	2	2.25
Total	44	49.44	27	30.34	18	20.22

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 6: Distribución de Blastos en sangre periférica en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

Rango	Presencia		Ausencia		Total	
	F	P	F	P	F	P
0-15 años	57	64.04	32	35.95	89	100

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 7: Distribución de glóbulos rojos en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

Rango	<4,000,000		4,000,000 a 6,000,000	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
0-23 mese	2	2.24	0	0
2-5 años	45	50.56	8	8.99
6-9 años	14	15.73	2	2.25
10- 13 años	13	14.61	2	2.25
> 13 a mas	3	3.37	0	
Total	77	86.52	12	13.48

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 8: Distribución de rango de Hemoglobina en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

HGB	<12		12 a 16	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
0-23meses	2	2.25		0
2-5 años	45	50.56	6	6.74
6-9 años	14	15.73	2	2.25
10-13 años	15	16.85		0.00
>13 a mas	4	4.49	1	1.12
Total	80	89.89	9	10.11

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 9: Distribución de rango de hematocrito en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

HCT	<36		36 a 47	
Rango	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
0-23 meses	2			
2-5 años	43	48.31	9	10.11
6-9 años	15	16.85	1	1.12
10- 13 años	14	15.73	1	1.12
>13 a mas	3	3.37	1	1.12
Total	77	86.52	12	13.48

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 10: Distribución de plaquetas en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

PLT	<150		150 a 450		>450	
Rango	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
0-23 meses	2	2.25		0		0
2-5 años	25	28.09	25	28.09	2	2.25
6-9 años	11	12.36	5	5.62		0.00
10- 13 años	8	8.99	6	6.74	1	1.12
>13 a mas	2	2.25	2	2.25		0.00
Total	48	53.93	38	42.70	3	3.37

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 11: Distribución de Citoquímica en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, en el período Enero 2015- Agosto 2017.

Citoquímica	Frecuencia	Porcentaje
MPO	89	0 %
ANAE	89	0 %

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla No 12: Distribución de Marcadores Celulares de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera- La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.

	Marcadores	Positividad		Negatividad	
		Frecuencia	Porcentual	Frecuencia	Porcentual
Precursores	CD 34	41	46.06%	48	53.93%
Linaje B	CD10	83	93.25%	6	6.74%
	CD19	85	95.50%	4	4.49%
	CD20	45	50.56%	44	49.43%
	IgM	4	4.49%	85	95.50%
	CD79A	77	86.51%	12	13.48%
Linaje T	CD5	8	8.98%	81	91.01
	SCD3	14	15.73%	75	84.26%
	CD4	2	2.24%	87	97.75%
	CD8	2	2.24%	87	97.75%
	CD3	5	5.61%	84	94.38%

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 13: Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil “Manuel de Jesús Rivera- La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.

Inmunofenotipo		
Linajes	Frecuencia	Porcentaje
Pro-B-LLA (B-I)	3	3.37
LLA-Común (B-II)	79	88.76
Pre-B-LLA (B-III)	4	4.49
B-Madura-LLA (B-IV)	0	0
Pro-T-LLA (T-I)	0	0
Pre-T-LLA (T-II)	1	1.12
T-Cortical- LLA (T-III)	2	2.24
T-Madura-LLA (T-IV)	0	0
TOTAL	89	100%

Fuentes: Expedientes Clínicos

Tabla N° 14: Distribución de respuesta al tratamiento en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", en el período Enero 2015- Agosto 2017.

Respuesta al tratamiento	Total	
	F	%
Mejora	64	71.91
Recaída	5	5.62
Empeora		0.00
Abandona	7	7.87
Monitoreo	12	13.48
Muerte	1	1.12
Total	89	100

Fuentes: Expedientes Clínicos



Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional
El Pueblo, Presidente!

2017

TIEMPOS DE *Por gracia*
VICTORIAS! *de Dios!*

Managua, 10 de Octubre del 2017.
DDI-GAL-10-769-17

Dra. Fabiola Gutiérrez
Subdirectora Docente Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera
SILAIS Managua
Su Oficina.

Estimada Dra. Gutiérrez:

Por este medio me dirijo a usted, para hacer de su conocimiento que se ha solicitado autorización para que los Bachilleres; **María Cristina Martínez, Olman Samuel Velásquez y Yaritza María Guerrero** estudiantes de V año de la carrera de Licenciatura en Bioanálisis Clínico del POLISAL - UNAN Managua, realicen trabajo de investigación titulado "**Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfocítica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el periodo Enero 2015-Agosto 2017**"

Tengo a bien expresarle que la información se recolectara a través de ficha estructurada y se obtendrá de la revisión de los registros del Laboratorio, datos del expediente clínico y entrevista al Responsable de Laboratorio. El periodo para la recolección de la información será a partir del 12 de Octubre al 17 de Noviembre 2017.

Por lo antes descrito contando con su anuencia, estamos autorizando a los estudiantes antes mencionados para que se presenten en la Unidad Hospitalaria a coordinar con Usted la actividad investigativa. Adjunto protocolo de investigación.

Sin más a hacer referencia me despido.

Atentamente,

Dra. Gilma Arias Limares
Directora Docencia
SILAIS Managua

C/c: Interesados



FP
16/10/17
Zirapam

FP
19/10/17
Dr. Edgar Chavarría
MEDICO PEDIATRA
COD. MINSAL 1074

Rover
a orden
Perles

**CRISTIANA, SOCIALISTA,
SOLIDARIA!**

MINISTERIO DE SALUD

Colonia Xelotlán, de la iglesia católica 1/2 C al lago
Managua, Nicaragua. PBX (505) 22515740
Email: silaismanagua@minsa.gob.ni



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA



Departamento de Bioanálisis Clínico

Entrevista de recolección de la información de Leucemia Linfoblástica Aguda.

La presente entrevista forma parte de una serie de instrumentos empleado para el cumplimiento de objetivo de la monografía titulada: Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera- La Mascota" en el periodo Enero 2015-Agosto 2017.

Nombre completo: Carlos Manuel Pacheco Espinoza

Fecha de entrevista: 21 Nov 2017

Objetivo de la entrevista:

1. Identificar las características sociodemográficas de los casos de Leucemias Linfoblásticas Agudas en el periodo enero 2015-Agosto 2017.
2. Reconocer los principales signos y síntomas que presentan los pacientes con Leucemias Linfoblásticas Agudas.
3. Detallar el flujograma de diagnóstico de las Leucemias Linfoblásticas Agudas.

4. Exponer la inmunofenotipificación de los casos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda.
5. Describir la evolución de los pacientes atendidos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Preguntas:

1. ¿De acuerdo a su experiencia cuales son las zonas que tienen mayor incidencia con respecto a la Leucemia Linfoblástica Aguda en Nicaragua?
2. ¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes en la Leucemia Linfoblástica Aguda?
3. ¿Qué parámetros se evalúan para poder diagnosticar una Leucemia Linfoblástica Aguda?
4. ¿A partir de que tiempo se realiza el diagnóstico de la Leucemia Linfoblástica Aguda con Citometría de Flujo? ¿Cuál es la ventaja de este método?
5. ¿Se realizan pruebas citogenéticas? Sí, No ¿Por qué?
6. ¿Cuál es el comportamiento de la evolución de la enfermedad? ¿Cuántos se curan, cuantos recaen, cuantos abandonan? ¿Qué factores influyen en la recaída?
7. Considera usted que en Nicaragua hay más casos que en el resto de los países Centroamericanos y del mundo. ¿Por qué?
8. ¿Se han hecho estudios en base a la tasa de mortalidad de las leucemias Linfoides Aguda en este Hospital?

9. -¿Cuál es el tratamiento empleado? ¿Es tomado de algún protocolo estándar? ¿Es a través de un programa, o el paciente lo compra?

Dr. Carlos Pacheco E.
PEDIATRA - HEMATOLOGO
COD. MINSA 4026

