

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.

UNAN-MANAGUA

Instituto Politécnico de la Salud Luis Felipe Moncada



**Monografía para optar al título de
Licenciado en Bioanálisis Clínico**

Frecuencia de Leucemias Agudas inusuales diagnosticadas por citometría de flujo a niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota en el periodo de Enero 2017 - Septiembre 2019.

Autoras:

Br. Gioconda María Barilla Aguilar

Br. Claudia Saraí Escobar Rosales

Tutoras:

Lic. Beatriz Moreno Montenegro

Msc. Ligia Lorena Ortega Valdés

Asesora Metodológica: Msc. Ligia Lorena Ortega Valdés

Managua 2019

Índice.

Dedicatoria.....	2
Agradecimientos.....	3
Resumen.....	4
Capítulo	Página
I. Introducción	5
II. Antecedentes	6
III. Justificación	9
IV. Planteamiento del problema	10
V. Objetivos	11
VI. Marco Teórico	12
VII. Diseño Metodológico	25
VIII. Operacionalización de Variables	27
IX. Análisis y Discusión de los Resultados	30
X. Conclusiones	41
XI. Recomendaciones.....	42
XII. Referencias.....	43
XIII. Anexos	45

DEDICATORIA.

A Dios, por habernos dado la vida y permitirnos el haber llegado hasta este momento tan importante de nuestra formación profesional.

A nuestros padres, por darnos la vida, su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí.

A todas las personas que nos han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

AGRADECIMIENTO.

A DIOS nuestro señor, quien guía nuestro camino, por habernos dado la sabiduría necesaria para emprender y culminar el presente trabajo.

A nuestros padres de familia por brindarnos su apoyo que fueron nuestros bastiones principales para nuestra formación profesional.

A nuestra alma mater UNAN-MANAGUA por habernos dado la oportunidad de lograr esta meta a cada uno de los profesores que nos formaron profesionalmente.

A nuestras tutoras Dr. Ligia Lorena Ortega Valdés y Lic. Beatriz Moreno por disponer de su tiempo y dedicación en esta investigación.

Al personal de laboratorio Hemato-oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” por abrirnos las puertas para la realización de este estudio y compartir sus conocimientos.

RESUMEN.

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal para Determinar la frecuencia de Leucemias inusuales diagnosticadas por citometría de flujo a niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota en el periodo de Enero 2017 - Septiembre 2019. El universo lo constituyeron 320 niños que fueron los casos de niños diagnosticados con leucemia aguda a los que se le realizo examen de citometría de flujo, la muestra fue de 115 que representa los casos que cumplían los criterios de inclusión, el tipo de estudio fue no probabilístico por conveniencia y para la recolección de la información se utilizó una ficha de recolección de datos que integró las variables del estudio

Los resultados obtenidos fueron de 115 niños, 14 (12%) fueron diagnosticados con leucemias mieloides, 6 (5%) bifenotípicas, 89 (77%) según EGIL con marcadores aberrantes y 6 con marcadores aberrantes, pero no aplican a la clasificación EGIL. Referente a la edad, predominó el rango de 4-7 años y según el sexo se obtuvo una frecuencia superior en los varones que en las niñas, 60 (52%) eran varones y 55 (48%) eran niñas.

Las recomendaciones están dirigidas tanto a las autoridades del Hospital como a la oficina de docencia del Silais Managua a ponerse de acuerdo y mejorar los intercambios de información para este tipo de estudios.

I. INTRODUCCIÓN.

Las leucemias son un grupo de desórdenes heterogéneos con características clínicas, histológicas, citogenéticas y moleculares. 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 de linaje mielóide o linfóide. (Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2017)

Durante muchos años han existido clasificaciones de la leucemia en base a su característica etiológica, morfológica, inmunofenotípicas y genéticas. En 1976, un grupo de investigadores franceses, americanos y británicos propusieron un sistema de clasificación basada en las características morfológicas de las células blasticas en el frotis y en los resultados de las tinciones histoquímicas, a esta clasificación se le conoce como clasificación FAB.

La mayoría de leucemias se denominan Mieloides, Linfoides B o Linfoides T. Sin embargo, existen un pequeño grupo de leucemias agudas que no pueden ser fácilmente clasificadas, históricamente se han denominado de múltiples formas: leucemia bifenotípica, leucemia de linaje mixto, leucemia híbrida, leucemia de linaje doble. Este sub tipo de leucemias tiene células con características citológicas o inmunofenotípicas de más de una línea líneas. (Faramarz Naeim, 2018)

La leucemia más frecuente diagnosticada en niños es la LLA de células B con más del 80% de total de las leucemias agudas, la de fenotipo mixto es rara; comprende solo el 5% del total de casos de leucemia aguda y la leucemia mielocítica aguda representa menos del 15% de las leucemias en niños. (St. Jude Children's Research Hospital)

II. ANTECEDENTES.

En 2018 se realizó un estudio titulado manifestaciones clínicas de las leucemias agudas en los niños hospitalizados en Trujillo durante el periodo 2008-2014 teniendo como objetivo determinar la frecuencia de las **Manifestaciones clínicas de la leucemia aguda (LA) en los niños hospitalizados en Trujillo durante el periodo 2008-2014**. Se seleccionaron 123 historias clínicas de niños con LA, 118 correspondieron a leucemia linfocítica aguda (LLA) y 5 a leucemia mieloide aguda (LMA). De ellos, 65 fueron varones y 58 mujeres. Las manifestaciones clínicas iniciales de LLA más frecuentes fueron: palidez (80%), dolor osteoarticular (40%). las manifestaciones clínicas más frecuentes durante el transcurso de su hospitalización de LLA fueron: hepatomegalia (46.34%), adenopatías (43.09%); mientras que en la LMA fueron: hepatomegalia (80%), esplenomegalia (60%). (Leon Vera, 2017).

En 2011 el Dr. Josep Guinot y Dr. Jordi Sierra realizaron un estudio en Barcelona titulado **Factores pronóstico en leucemia mieloide aguda: utilidad de los estudios inmunofenotipos y moleculares teniendo como objetivos análisis de inestabilidad genética en LMA, análisis de la enfermedad residual mínima mediante citometría de flujo y PCR cuantitativa en pacientes con citogenética de buen pronóstico t(8;21) e inv. (16), impacto pronóstico de la expresión de antígenos al diagnóstico en las leucemias, en pacientes con LMA de *Novo*** teniendo como resultado que el 25% de los casos de LMA con MSI se ha detectado hipermetilación del promotor del gen MLH1, siendo las bases moleculares de la mayoría de MSI en LMA desconocidos. La MSI no fue un factor pronóstico significativo en los pacientes con LMA. La citometría de flujo y PCR existe en una concordancia entre los resultados obtenidos mediante ambos métodos, la utilización conjunta de las dos técnicas permitiría obtener información adicional en estos pacientes. La expresión de los antígenos al diagnóstico pudo aportar información pronóstico valiosa en estos pacientes. (Dr. Josep Guinot, 2011).

En 2012 Br. Roberto Fisher y Br. Álvaro Lacayo realizaron una investigación titulada **Frecuencia de leucemias linfocítica y mieloide agudas en pacientes que asisten a la consulta externa del departamento de hemato-oncología del hospital Manuel de Jesús rivera la mascota -Managua en el periodo de noviembre 2010 -marzo 2011** teniendo como objetivo describir las variables demográficas de los pacientes bajo estudio, clasificar las leucemias en mieloides y linfocíticas en pacientes que asisten al departamento de Hemato

oncología de la mascota ,asociar el tipo de leucemia con variable como edad, sexo y procedencia de la población en estudio, teniendo como resultado el 53.1% fue sexo masculino y 46.9% femenino, en cuento a la variable de edad predomino de 8-11 años ,de acuerdo a la procedencia la mayoría de los pacientes son de Managua (16.8%)lo que justifica debido a que la población está concentrado en esta ciudad, la frecuencia de leucemias fue de 29.64 donde se observa una inclinación a la de tipo linfoide con un 80.59% correspondiente a 67 casos positivos en relación a la de tipo mieloide la obtuvo 19.40%. (Br.Roberto Fisher, 2012)

III. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer se origina cuando las células en el cuerpo comienzan a crecer en forma descontrolada. Las células en casi cualquier parte del cuerpo pueden convertirse en cáncer. Las leucemias son cánceres que se origina en las células que normalmente madurarían hacia los diferentes tipos de células sanguíneas. Con más frecuencia, la leucemia se origina en formas tempranas de glóbulos blancos, pero algunas leucemias comienzan en otros tipos de células sanguíneas. La leucemia es el cáncer más común en niños y adolescentes, representando casi 1 de cada 3 cánceres (American Cancer Society, 2019)

Con el siguiente trabajo pretendemos dar a conocer la frecuencia de leucemias agudas inusuales que son diagnosticadas por citometría de flujo a niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota teniendo como objetivos: Analizar los resultados de inmunofenotipos realizados a los niños, exponer los resultados de pruebas de laboratorio fundamentales para el diagnóstico de estas leucemias, y clasificar a los niños diagnosticados con según edad y sexo.

No se ha realizado ningún trabajo del mismo tipo en el hospital, ya que la mayoría se enfocan en las leucemias linfoides agudas por ser estas las más frecuentes en niños sobre todo la leucemia linfocítica de precursores B que representa el 80%-85% de los casos de LLA infantil. Por tanto consideramos que este trabajo servirá de guía para conocer un poco más sobre estas leucemias, conocer el promedio de niños a los que afectan, su clasificación inmunológica y saber a qué población afectan con más frecuencia.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la frecuencia de leucemias agudas inusuales diagnosticadas por citometría de flujo a niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota en el periodo de Enero 2017 - Septiembre 2019?

¿Cuáles son los inmunofenotipos de las leucemias diagnosticadas a los niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología?

¿Qué resultados mostraron las pruebas de laboratorio fundamentales para el diagnóstico de estas leucemias?

¿Cómo fue la distribución según edad y sexo de los niños diagnosticados con leucemias inusuales?

V. OBJETIVOS.

General:

Determinar la frecuencia de Leucemias inusuales diagnosticadas por citometría de flujo a niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota en el periodo de Enero 2017 - Septiembre 2019.

Específicos:

- Analizar los resultados de inmunofenotipos realizados a los niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología.
- Exponer los resultados de pruebas de laboratorio fundamentales para el diagnóstico de estas leucemias.
- Clasificar a los niños diagnosticados con leucemias inusuales según edad y sexo.

VI. MARCO TEORICO.

6.1 Definición de Leucemia.

La leucemia se define como un conjunto de alteraciones de origen clonal que afecta a las células madres hematopoyéticas. En general, estos defectos producen mutaciones a nivel molecular y como consecuencia se originan clonas malignas derivadas de las células madre mutada, producto de estas mutaciones la progenie celular es defectuosa y produce alteraciones tanto cualitativas como cuantitativas, en este sentido es necesario recordar la importancia de las células madre hematopoyéticas como punto de partida para la producción de células maduras funcionales. Las células defectuosas que se producen a partir de la célula madre mutada tienen ciertas características especiales, como mayor tasa de replicación, menor respuestas a los mecanismos de autorregulación, propagación acelerada, superior capacidad de auto renovación, disfuncionalidad, resistencia incrementada a la apoptosis, entre otras. (Oreamuno, 2016).

6.2 Etiología.

La leucemia aguda se puede presentar en cualquier persona, algunas de las causas relacionadas son algunos factores ambientales como: (exposición a quimioterapia, radioterapia, benceno, infecciones por virus linfotrópicos de células T, HIV).

También se han descrito algunos factores de riesgo como: síndromes congénitos (Anemia de Fanconi, síndrome de Schwachman-Diamond, ataxia, síndrome de Down), predisposición heredada (hermanos con Leucemia Aguda), y desordenes pre leucémicos adquiridos como Síndrome Mielodisplásico, síndromes mieloproliferativos, anemia aplásica adquirida, hemoglobinuria paroxística nocturna, linfoma de Hodgkin. (Universidad de Costa Rica, 2016).

6.3 Leucemias inusuales.

La mayoría de las leucemias se denomina Mieloides, Linfoides B o T.

Hablamos de leucemias inusuales cuando nos referimos tanto a aquellas leucemias que representan porcentajes bajos para una población como a aquellos grupos particulares poco frecuentes de LA cuya clasificación resulta dificultosa y que pueden ser denominadas de múltiples formas: leucemia bifenotípicas, leucemia de linaje mixto, leucemia híbrida,

leucemia de linaje doble. Este sub tipo de leucemias tiene células con características citológicas o inmunofenotípicas de más de una línea líneas. También podemos mencionar a aquellas leucemias consideradas con infidelidad de linaje pues expresan marcadores aberrantes de antígenos.

6.4 Cuadro clínico.

Los signos y síntomas más frecuentes son:

Anemia arregenerativa: se manifiesta por palidez, progresiva de la piel y mucosas (un 90% tiene hemoglobina < 10 g/dl.), fatigabilidad, disnea, cefalea, irritabilidad, somnolencia, taquicardia o soplos.

Hemorragias: por trombocitopenia o por liberación de sustancias pro coagulantes que pueden originar fibrinólisis primaria (habitual en las leucemias mieloides). La piel y mucosas son sitios habituales de sangrado (petequias, equimosis, hematomas), hemorragia retiniana y raras veces hemorragias digestivas.

Fiebre: No tiene un patrón definido, en la mayoría de los casos obedece a una infección asociada (favorecida por una neutropenia de menos de $1000/mm^3$).

Adenopatías o visceromegalias palpables: sobre todo cervicales, bilaterales, pequeñas y a veces dolorosas. También puede haber adenopatías mediastínicas y abdominales. La hepatoesplenomegalia es variable y no dolorosa.

Los signos y síntomas infrecuentes son:

Compromiso osteoarticular: un 25% de los niños se quejan de dolores osteoarticulares al inicio del cuadro. El dolor se produce por infiltración leucémica del periostio, infarto óseo o expansión de la cavidad medular por células leucémicas y responden poco a los analgésicos comunes.

Compromiso del sistema nervioso central: se observa en pacientes con leucocitosis (más de $50,000/mm^3$) puede ser asintomático o evidenciarse como un hallazgo en el análisis del líquido cefalorraquídeo o provocar vómitos, convulsiones, problemas de equilibrio y parálisis del VI par.

Compromiso genitourinario: en un 10% de los niños puede haber aumento del volumen testicular, unilateral o bilateral, no doloroso.

Compromiso cutáneo: la infiltración leucémica de la piel se denomina leucemides; varía desde la nodular hasta la maculopapular, son de colores rojos violáceos y no dolorosos. (Faramarz Naeim, 2018).

6.5 Clasificación de leucemias Agudas.

La leucemia aguda se puede clasificar de muchas maneras, por morfología y citoquímica, complementada por inmunofenotipaje, según lo propuesto por el grupo franco-America-británico (FAB) y la organización mundial de la salud esta de salud (OMS) y por inmunofenotipaje solo, según lo propuesto por el Grupo Europeo para la clasificación inmunológica de las leucemias (EGIL). (Antica, 2014).

6.5.1 Clasificación Morfológica FAB (Franco-América- Británica).

Esta clasificación se basa en la morfología y las tinciones citoquímicas de las células para determinar el tipo de leucemia. Las Leucemias Linfoides Agudas se agrupan en 3 leucemias (L1-L3) y las Leucemias Mieloides Agudas en 8 (MO-M7).

Leucemias linfoides agudas (LLA)

L1: Se observan blastos pequeños, con poco citoplasma, sin nucléolos .la población de blastos es homogénea en sus características.

L2: Blastos un poco más grande que en la L1, poseen un poco más de citoplasma, nucléolos prominentes. La población de blastos es heterogénea, encontrándose blastos más grandes que otros.

L3: Blastos más grandes que en L2, su citoplasma es muy basófilo y posee abundantes vacuolas en citoplasma y núcleo.

Leucemias Mieloides Agudas.

M0: Células indiferenciadas, grandes, sin granulación. Son muy semejantes a L2. Citoquímica negativa.

M1: Células sin maduración, grandes, con poca granulación, pero fina. Pueden existir cuerpos de Auer, pero esporádicamente. Son muy semejantes a L2. Citoquímica positiva.

M2: Células ya con diferenciación, > 10% de las células nucleadas en la medula ósea son promielocitos o células más maduras de la línea granulocítica. Además, más del 20% de los blastos poseen granulación y los cuerpos de Auer pueden estar presentes.

M3: Llamada leucemia promielocítica aguda, debido al predominio de blastos y promielocitos, los cuales poseen gránulos prominentes. Los cuerpos de Auer son más frecuentes que en otras leucemias mieloides y además se encuentran empalizados (3 cuerpos de Auer o más en una célula). Los núcleos de los promielocitos se pueden observar en forma de reloj de arena (célula de fagot).

M4: Leucemia mielomonocítica aguda. Se presentan cinco células diferentes: monoblastos, promonocitos, mieloblastos, promielocitos y células híbridas. Los cuerpos de Auer pueden estar o no presentes.

M5: Leucemia monoblástica. Dependiendo de la maduración de las células observadas, se subclasifica en M5a o M5b.

- M5a: leucemia monoblástica sin diferenciación. Más del 80% de las células son monoblastos, los cuales poseen cromatina laxa y citoplasma basófilo abundante. Nucléolos con membrana perinuclear prominente.
- M5b: leucemia monoblástica con diferenciación. Más del 80% de las células son de la línea monocítica diferenciada; monoblastos, promonocitos y monocitos. Los cuerpos de Auer son ocasionales. Nucléolos prominentes.

M6: Leucemia eritroblástica. Más del 30% de mieloblastos indiferenciados y 50% de precursores eritroides. Se observa displasia. Cuerpos de Auer pueden estar presentes en los mieloblastos.

M7: Leucemia megacarioblástica. Hallazgo de megacarioblastos, los cuales se observan con gemaciones citoplasmáticas, semejan un blasto linfoide. Cuerpos de Auer ausentes.

Es importante recordar que para definir cualquier leucemia aguda se debe de encontrar más de 20% de blastos en médula ósea. En algunas leucemias llamadas “aleucémicas”, no se observan blastos en sangre periférica, solamente en la MO. (Emilio Vallina Álvarez, Hematología clínica 4ta edición, 20015).

6.5.2 Clasificación de las leucemias agudas según la Organización Mundial de la Salud.

La OMS en su más reciente calificación incorporó características más objetivas, como las alteraciones genéticas, dándole menos importancia a la morfológica.

Leucemia Mieloide aguda:

LMA con anomalías genéticas recurrentes:

1. LMA con t(8;21), RUNX1-RUNX1T1
2. LMA con inv(16), CBF β -MYH11
3. LMA con t(15;17), PML-RAR α
4. LMA con translocaciones 11q23, MLL

LMA con displasia multilineal.

LMA asociada con terapia.

LMA no categorizada de otra forma:

1. LMA, mínimamente diferenciada
2. LMA, sin maduración
3. LMA, con maduración
4. Leucemia mielomonocítica aguda
5. Leucemia monoblástica aguda y leucemia monocítica
6. Eritroleucemia aguda
7. Leucemia eritroide pura
8. Leucemia megacarioblástica aguda

9. Leucemia basofíla aguda
10. Panmielosis aguda con mielofibrosis
11. Sarcoma mieloide

LMA de linaje ambiguo:

1. LMA no diferenciada
2. Leucemia aguda bilineal
3. Leucemia aguda bifenotípica.

Leucemia linfocítica aguda:

Leucemia/linfoma linfoblástica B con anormalidades genéticas recurrentes:

1. Con t(9;22), BCR-ABL1
2. Con t(4,11), MLL-MLLT2 u otras translocaciones del 11q23
3. Con t(12;21), ETV6-RUNX1
4. Con hiperploidía (< 50 cromosomas)
5. Con hipoploidía (< 46 cromosomas)

Leucemia/linfoma linfoblástica B no categorizada de otra forma.

Leucemia/linfoma linfoblástica T. (Organización Mundial de la Salud, 2008).

6.5.3 Clasificación Grupo europeo para la clasificación inmunológica de leucemias (EGIL).

Esta clasificación sugiere criterios estandarizados para definir una leucemia como mieloide, linfocítica de linaje T, linfocítica de linaje B o bifenotípica. También sugiere criterios para distinguir las leucemias bifenotípicas de Leucemias Mieloides Agudas con aberrante expresión de antígenos linfocíticos y de la Leucemias Linfocíticas Agudas con la expresión aberrante de antígenos mieloides.

Leucemia Linfoblástica de Precursores B, son HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, y CD34+. Se subdivide en los siguientes sub grupos:

a) LLA-Pro B, expresa HLA-DR, TdT, CD19 y CD10, inmunoglobulina citoplasmática negativa.

b) LLA-común se caracteriza por la presencia de CD10 e inmunoglobulina citoplasmática negativa.

c) LLA-Pre B, se caracteriza por la expresión de inmunoglobulina citoplasmática y CD10.

d) LLA B de células maduras, los blastos expresan antígenos de superficie de las células B maduras incluida la inmunoglobulina de membrana. Por lo general son TdT y CD34 negativos.

Leucemia Linfoblástica de Precursores T, las células son TdT+, CD 3+ Y CD34 +. Se subdivide en:

a) LLA-Pro T, son CD2-, CD7+, CD4-, CD8-.

b) LLA-Pre T CD2+, CD7+, CD4-, CD8-.

c) LLA T- Tímica cortical, son CD1a+, CD7+, CD2+, CD5+, CD4+ y CD8+.

d) LLA T de células maduras, son CD3 de superficie +, CD2+, CD7+, CD4 o CD8 y TdT/CD34/CD1a-.

Leucemia Mieloide Aguda: hay expresión de MPO, positividad de más de dos de los siguientes marcadores CD13, CD33, CD65, CD117, CD14, CD64, CD15 y ausencia de cCD3, cCD22 y cCD79.

Leucemia Megacarioblástica: Hay presencia de CD61, CD42, CD41 y ausencia de MPO.

Leucemia aguda bifenotípica: El grupo del EGIL propone un sistema de clasificación para distinguir los casos de bifenotipia, de aquellos con expresión aberrante de otro linaje. Este sistema está basado en el número y grado de especificidad de marcadores (linfoides y mieloides), expresados en las células leucémicas.

Los antígenos seleccionados para el linaje B-linfoide son el CD79a y el CD22.

Para el linaje T-linfoide se eligió inicialmente el CD3 que se une al receptor de células T y que se expresa en el citoplasma en el desarrollo temprano del linaje T. Pero actualmente propone considerar otros marcadores que reconozcan cadenas específicas del receptor de células T.

Para el linaje mielóide se escogió la Mieloperoxidasa (MPO) y el CD 117.

Entonces de acuerdo a este sistema de clasificación, un caso considerado como bifenotípico se presenta, cuando el valor del puntaje es mayor de 2 para el linaje mielóide y uno para el linaje linfoide. (Alonso, 2018).

6.6 Diagnóstico.

El diagnóstico se lleva a cabo con la realización de pruebas como:

6.6.1 Hemograma completo y frotis de sangre periférica.

Se observarán el tamaño, la forma y otras características de los glóbulos blancos en las muestras para clasificarlos en tipos específicos. En el frotis periférico, los blastos pueden acercarse al 90% del recuento de glóbulos blancos, suele haber disminución de los glóbulos rojos y plaquetas.

6.6.2 Examen de médula ósea.

El examen de la médula ósea (aspiración o biopsia con aguja) se hace rutinariamente. La determinación del porcentaje de células de la médula ósea que son blastos es particularmente importante. Un diagnóstico de leucemia aguda generalmente requiere que al menos 20% de las células de la médula ósea sean blastos. En circunstancias normales, los blastos no constituyen más del 5% de las células de la médula ósea.

6.6.3 Estudios Citoquímicos.

Se basan en la tinción de un frotis, dependiendo del reactivo utilizado, varía el tipo de células que se va a teñir, así como la estructura de la célula (gránulos o citoplasma). Su utilidad recae en caracterizar el estadio madurativo o el linaje al cual pertenece la célula maligna.

Algunas pruebas citoquímicas utilizadas para la clasificación de leucemias aguda son:

Mieloperoxidasa: marcador inequívoco de la serie mieloide, positiva en gránulos primarios de linaje mieloide, gránulos específicos de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y cuerpos de Auer. Negativo en gránulos de los basófilos maduros.

Sudan Negro B: positivo en gránulos primarios del linaje mieloide, gránulos de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y cuerpos de Auer. Negativo en gránulos de basófilos maduros, algunas veces puede mostrar tinción rojo/morado para linfocitos y eritrocitos.

Ácido peryódico de schiff (PAS): positiva en citoplasma de células del linaje neutrófilo. Define el linaje linfoide al mostrar gránulos azurofilos gruesos en el citoplasma de los linfoblastos.

Alfa Naftil Acetato Esterasa (ANAE): ideal para identificar serie monocítica y sus precursores. Serie granulocítica normalmente negativa, excepto en los estados de dishemopoyesis.

6.6.4 Citometría de flujo.

El fenotipo celular se define como aquellos marcadores de superficie e intracelulares, que precisan estirpes o linajes específicos. Para determinar el fenotipo se utiliza la citometría de flujo, la cual se basa en la reacción de antígeno anticuerpo. Los anticuerpos unidos a fluorocromos se unen a las proteínas de las células, que posteriormente pasan a través de un haz de luz y por medio de un sistema informático se puede calcular tanto el porcentaje de células que expresan esos antígenos, como la intensidad media de fluorescencia para el anticuerpo deseado. Todo ello ha llevado a colocar el fenotipo celular, no sólo con fines diagnósticos en las LLA, sino con fines pronósticos.

6.6.5 Biología molecular.

Las leucemias pueden presentar alteraciones en sus cromosomas, lo cual influye en su pronóstico y en ciertas ocasiones, en el tipo de tratamiento que debe recibir ese paciente. Las técnicas utilizadas en este estudio incluyen la citogenética convencional, el FISH (hibridación fluorescente in situ) y técnicas de PCR.

Las principales alteraciones cromosómicas asociadas a leucemias agudas son:

Alteración Cromosómica	Gen Fusión
t(8;21)(q22,q22)	RUNX1-RUNX1T1
t(15;17)(q22,q12)	PML-RAR α
inv(16)(p13.1,q22)	CBF β -MYH11
t(4;11)(q21,q23)	AF-4/MLL
t(1;14)(p32,q21)	TAL1(SCL)/TCR $\alpha\delta$

6.6.6 Estudios de diagnóstico por imágenes.

La TC de cerebro se realiza en pacientes con síntomas del SNC. La radiografía de tórax debe hacerse para detectar masas mediastínicas. La TC, la RM o la ecografía abdominal pueden ayudar a evaluar la esplenomegalia o la infiltración leucémica de otros órganos. La ecocardiografía generalmente se realiza para evaluar la función cardíaca basal.

También se puede hacer uso de pruebas químicas que ayuden a identificar otros hallazgos de laboratorio como hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia o hipopotasemia, hipocalcemia, aumento de las transaminasas hepáticas o la LDH séricas e hipoglucemia. (Spivak, 2017).

6.7 Epidemiología.

El tipo de cáncer más frecuente en edades infantiles.

Alrededor de 3 de cada 4 casos de leucemia en niños y adolescentes son leucemia linfoide aguda. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años. Siendo el fenotipo de células precursoras B el 80%-85% de los casos de LLA infantil. Los pacientes que presentan fenotipo de células T, han demostrado tener asociación con características clínicas de mal pronóstico

La LMA suele representar menos del 15% y en niños es más común durante los primeros dos años de vida y durante la adolescencia.

La LLA es ligeramente más común entre los niños blancos e hispanos que entre los niños estadounidenses de raza negra y los de raza oriental, y es más común entre los niños que entre las niñas, mientras que la LMA ocurre casi igualmente entre niños y niñas de todas las razas.

Las leucemias bifenotípicas son raras y representan menos del 5% de todas las leucemias. (American Cancer Society, 2019)

6.8 Tratamiento.

El protocolo a seguir varía según factores de riesgo y el tipo de leucemia aguda (Linfoide o Mieloide), el tratamiento principal para la mayoría de los casos de la leucemia en niños es la quimioterapia.

6.8.1 Quimioterapia.

El tratamiento con quimioterapia leucemias agudas se divide en tres etapas: inducción, consolidación y mantenimiento. La inducción tiene como objetivo erradicar más del 99% de las células neoplásicas y la restauración de la hemopoyesis. Se dice que el paciente ha logrado una remisión completa si ha eliminado de 95 -97% de las células leucémicas, si ha logrado entrar en esta remisión entonces avanza con la siguiente etapa, la consolidación, en esta etapa se utilizan otras drogas quimioterapéuticas o las mismas de la inducción, pero con mayores dosis, buscando erradicar la mayor cantidad de células residuales.

La última etapa, la de mantenimiento, se extiende por unos 2 años o más, buscando mantener al paciente en una etapa de remisión completa y erradicar definitivamente el clon leucémico. Esta etapa no se realiza en pacientes con LMA.

Algunos de los medicamentos de quimioterapia usados para tratar la leucemia en niños son:

- Vincristina.
- Daunorubicina (daunomycin)
- Doxorubicina (Adriamicina)
- Idarubicina
- Citarabina (arabinósido de citosina o ara-C)
- L-asparaginasa, PEG-L-asparaginasa (pegaspargasa)

- 6-mercaptopurina (6-MP)
- 6-tioguanina (6-TG)
- Metotrexato
- Mitoxantrona
- Ciclofosfamida
- Cortico esteroides como prednisona, prednisolona, dexametasona o hidrocortisona.

6.8.2 Trasplante de células madre.

El trasplante de células madre podría utilizarse en niños de algunos grupos de alto riesgo, en los cuales hay más probabilidades de que las leucemias regresen después de la quimioterapia inicial (inducción). En este caso, el trasplante se realiza después de que la quimioterapia de inducción provoque que la leucemia entre en remisión.

También se puede recomendar para niños con algunas de las formas menos comunes de LLA, aquellos con leucemias que tienen el cromosoma Filadelfia o aquellos con LLA de células T que no responden bien al tratamiento inicial.

6.8.2.1 Alotrasplante de células madre o trasplante alogénico.

Es el tipo de trasplante utilizado para las leucemias infantiles. En este tipo de trasplante, las células madre que forman la sangre son donadas por otra persona. El tipo de tejido del donante (también conocido como el tipo HLA) debe asemejarse al tipo de tejido del paciente tanto como sea posible para ayudar a evitar el riesgo de que surjan problemas importantes con el trasplante.

Por lo general, el donante es un hermano o hermana con el mismo tipo de tejido que el paciente. En pocas ocasiones se encuentra un donante no relacionado que tiene un tipo HLA compatible. Algunas veces se usan células madre del cordón umbilical. Estas células madre provienen de la sangre del cordón umbilical y de la placenta después del nacimiento de un bebé y después de que se corta el cordón umbilical.

6.8.3 Inmunoterapia.

La inmunoterapia es el uso de medicinas para ayudar al sistema inmunitario del paciente para que reconozca y destruya las células cancerosas.

La más usada es la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos CAR. Para este tratamiento, las células inmunes llamadas células T se extraen de la sangre del niño durante un proceso llamado leucoféresis y pasa a una máquina que obtiene las células T, la sangre restante es regresada al cuerpo. Luego se alteran genéticamente en el laboratorio para que tengan receptores específicos (llamados receptores quiméricos de antígenos o CAR) en sus superficies.

Estos receptores pueden atacar a las proteínas en las células de leucemia. Las células T se multiplican en el laboratorio y se regresan a la sangre del niño(a) para que puedan buscar a las células leucémicas y atacarlas.

6.8.4 Radioterapia.

La radioterapia utiliza rayos de alta energía para destruir las células cancerosas. Este tratamiento no es muy utilizado, aunque puede emplearse en ciertas situaciones.

Algunas veces se utiliza la radiación para tratar de prevenir o tratar la propagación de la leucemia al cerebro o para tratar los testículos en los niños si la leucemia se ha extendido allí. También se puede usar (aunque en pocas ocasiones) para tratar un tumor que está comprimiendo la tráquea y a menudo, la radiación a todo el cuerpo es parte importante del tratamiento antes de un trasplante de médula ósea. (Català., 2919).

VII. DISEÑO METODOLÓGICO.

Área de Estudio.

Servicio de Hemato-oncología Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota.”

Tipo de estudio.

Descriptivo de corte transversal.

Universo.

Estuvo constituido por 320 niños que fueron los casos de niños diagnosticados con leucemia aguda a los que se le realizó examen de citometría de flujo en el periodo de enero 2017-septiembre 2019.

Muestra.

La muestra fue de 115 que representa los casos que cumplían los criterios de inclusión.

Tipo de muestreo.

No probabilístico por conveniencia.

Unidad de análisis.

La unidad de análisis la representaron los niños que asistieron al servicio de Hemato-oncología del hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota en el periodo en estudio, a los cuales se les realizó examen de citometría de flujo y que cumplían con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión.

Que los niños hayan asistido al servicio de Hemato-oncología en el periodo establecido.

Que se les haya realizado la prueba de citometría de flujo para confirmar el tipo de leucemia.

Que hayan sido diagnosticados con alguno de los tipos de leucemia en estudio.

Que contaran con todos los datos requeridos completos.

Recolección de la información.

La recolección de datos fue obtenida de fuente secundaria, mediante la revisión de la base de datos y libros de registro del laboratorio de Hemato-oncología.

Como instrumento para la obtención de esta información se diseñó una ficha de recolección que contiene las variables con las que se cumplirán los objetivos del estudio.

Procesamiento de la Información.

El documento escrito se digito utilizando el programa Microsoft Word 2010. Las tablas y gráficos se elaboraron con ayuda del programa Microsoft Excel 2010. Y se utilizó el programa Microsoft Power Point para el diseño de las diapositivas para la defensa.

Ética de la investigación.

Se solicitó permiso a las autoridades del hospital a través del SILAIS Managua, así como a los responsables del laboratorio. Durante el estudio no se realizó ningún procedimiento a pacientes, la información obtenida fue procesada con absoluta discreción. Los datos presentados no contienen información personal de los pacientes.

VIII. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Objetivo 1.

Variable	Sub Variable	Indicador	Valores	Criterio
Resultados de inmunofenotipo .	LMA LLA T Leucemias bifenotípicas Leucemias de marcadores aberrantes	Antígenos	Positivo_ Negativo_	Si_ No_

Objetivo 2.

Variable	Sub Variable	Indicador	Valores	Criterio
-----------------	---------------------	------------------	----------------	-----------------

Pruebas fundamentales para el diagnóstico .	Biometría Hemática	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucocitos ➤ Eritrocitos ➤ Hematocrito ➤ Hemoglobina ➤ Plaquetas 	Disminuido Normal Elevado	<ul style="list-style-type: none"> ➤ < de 4,000/ul. ➤ 4,000/ul a 10,000/ul. ➤ > 10,000/ul ➤ < 3.5 millones/ul. ➤ 3.5 a 5.5 millones/ul. ➤ Más de 5.5 millones/ul ➤ < 37 mg/dl ➤ 37 a 46 ml/dl ➤ >46 ml/dl ➤ Menos de 11mg/dl ➤ 11 -16 mg/dl ➤ >16 mg/dl ➤ < 150,000/ul ➤ 150,000 a 450,000/ul ➤ > 450,000/ul
	Médula ósea	% de blastos	30-50% 50-70% 70-90% >90%	

Objetivo 3.

Variable	Sub variable	Indicador	Valores	Criterio
----------	--------------	-----------	---------	----------

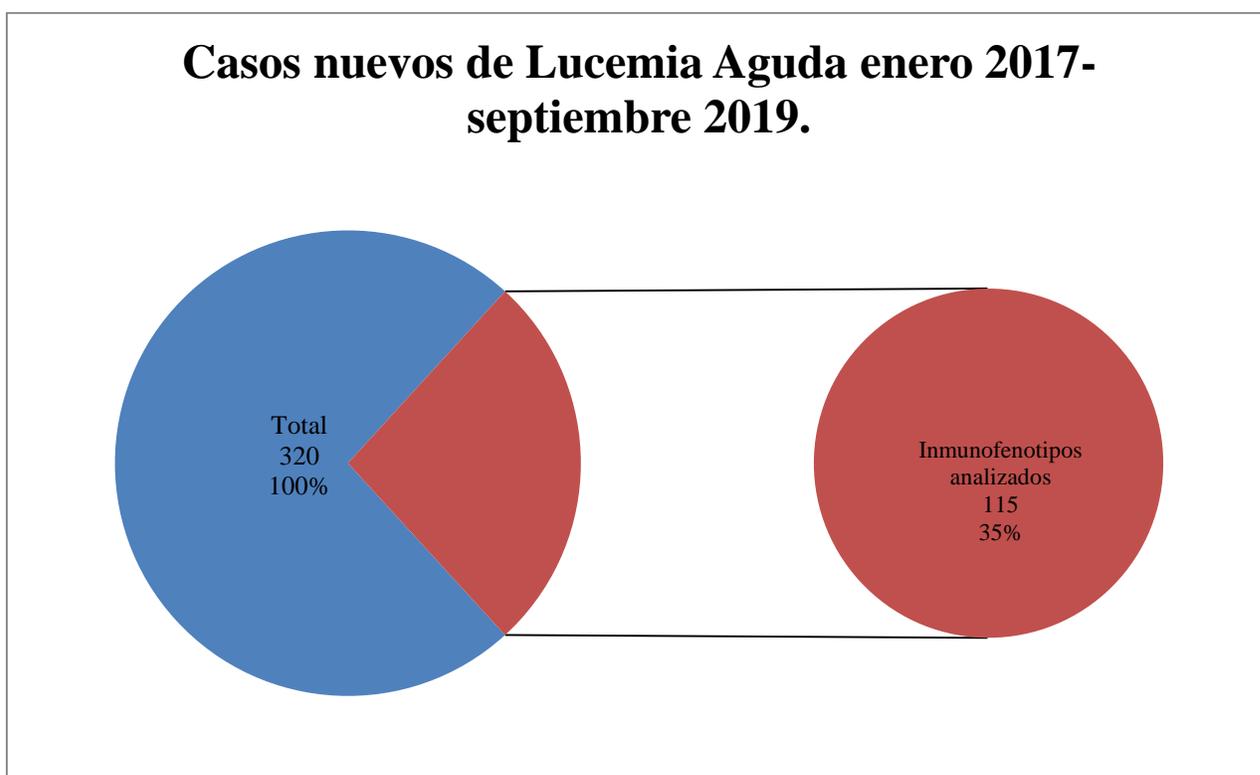
Edad		0-3 4-7 8-11 12-15	Si_ No_	
Sexo		Femenino Masculino	Si_ No_	

IX. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Después de analizar los resultados de la presente investigación se analiza lo siguiente: de 320 casos nuevos de leucemias agudas que ingresaron al hospital entre Enero 2017 y septiembre

2019 , se analizaron los inmunofenotipos de 115 pacientes los cuales tenían diagnóstico de leucemia aguda , diferente a Leucemia Linfocítica aguda de células precursoras B o con inmunofenotipos no característicos. Según la literatura y estudios anteriores realizados la LLA B representa entre el 80% - 85% de todas de los casos de LLA infantil.

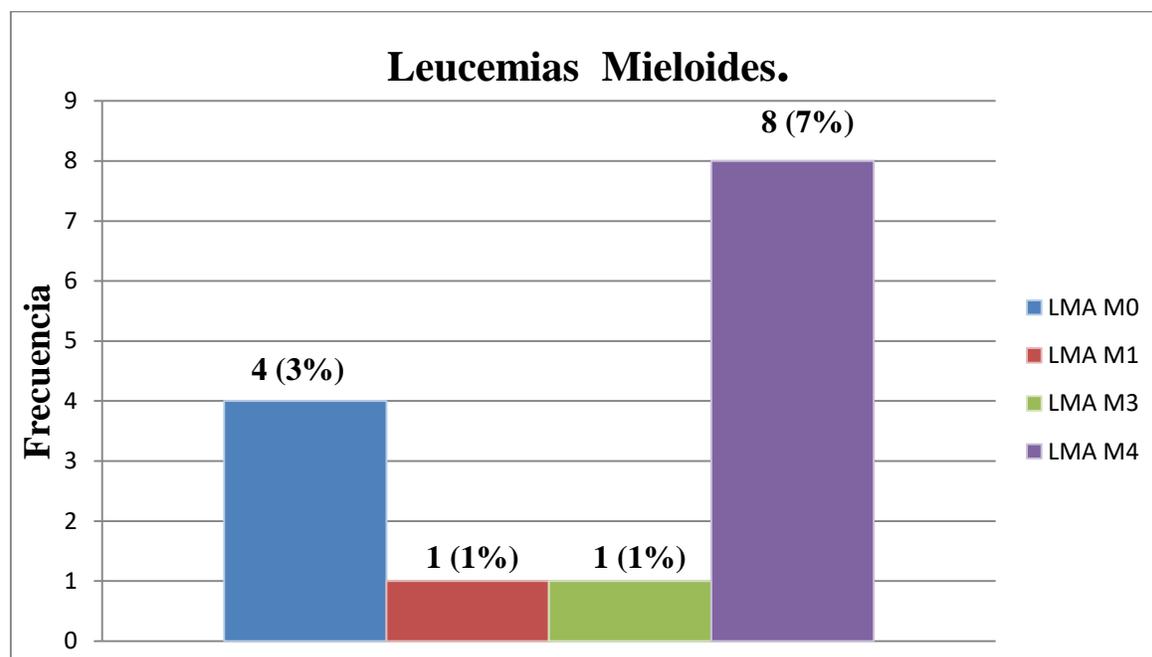
Tomando en cuenta estas estadísticas podemos exponer que el 15% restante estaría distribuido entre: leucemias mieloides agudas (pocas), mielo displasias ocasionales y diagnóstico de neoplasias con otro tipo de leucemia inusual: como son las bifenotípicas, Mixtas y las indeterminadas que pueden poseer marcadores aberrantes.



De los 115 pacientes estudiados 14 (12%) fueron diagnosticados con leucemias mieloides agudas, divididas de la siguiente manera, 4 (3%) pacientes con Leucemia Mieloide aguda M0, 1 (1%) con Leucemia Mieloide aguda M1, 1 (1%) con Leucemia aguda M3 y 8 (7%) fueron diagnosticados con Leucemia Mieloide aguda M4 siendo esta la más frecuente de las

leucemias Mieloides. Estos resultados concuerdan con las estadísticas mundiales de la “American Society of Clinical Oncology,2018” según las cuales las leucemias mieloides representan menos del 15% de las leucemias infantiles, con una incidencia anual de anual de 8 casos por cada millón de niños menores de 15 años.

Grafico No 1.



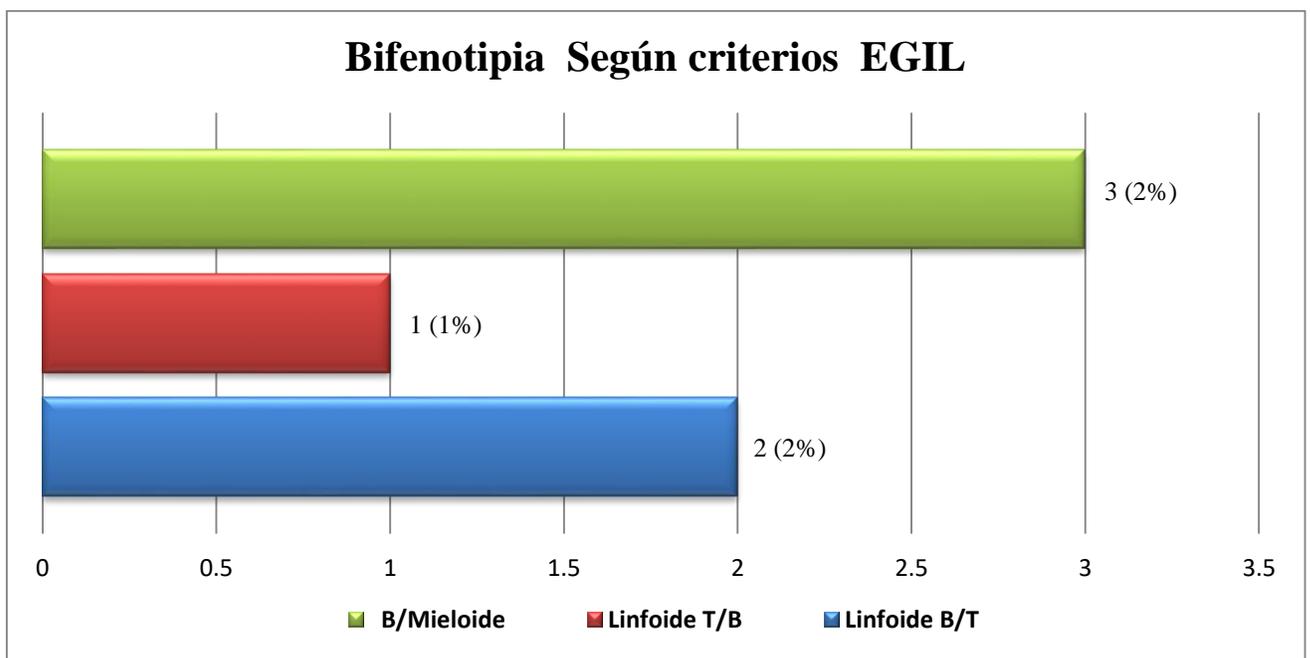
Fuente: Tabla No 1.

En cuanto al resto de los pacientes estudiados pertenecían a una población que mostró inmunofenotipos no característicos al de la leucemia diagnosticada, por lo cual se clasificaron utilizando los parámetros establecidos por el Grupo Europeo para la clasificación inmunológica de leucemias (EGIL por sus siglas en ingles). El sistema del grupo EGIL propone un sistema de clasificación para distinguir los casos de Bifenotipia y aquellos con expresión aberrante de otro linaje, está basado en el número y grado de especificidad de marcadores linfoides y mieloides, expresados en las células leucémicas. (Abdul-Hamid, 2014)

Las investigadoras basándose en estos parámetros obtuvieron como resultado que 6/115 (5%) de los pacientes cumplían criterios de bifenotipia por la clasificación del EGIL, de estos, 2 (2%) se clasificaron como bifenotipia para fenotipo B/T, 1 (1%) como bifenotipia T/B y 3

(2%) como B/Mieloide. Este tipo de leucemia es raro en niños, y es más frecuente en el sexo masculino, representan de 2% - 5% de todas las leucemias agudas (Organización Mundial de la Salud, 2008). Por lo cual nuestros resultados son muy similares a los descritos, mientras que en México un estudio realizado en el año 2013 titulado “Clasificación inmunológica de las leucemias agudas Linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL” tuvo como resultado un promedio de 23% de bifenotipia.

Grafico No 2.

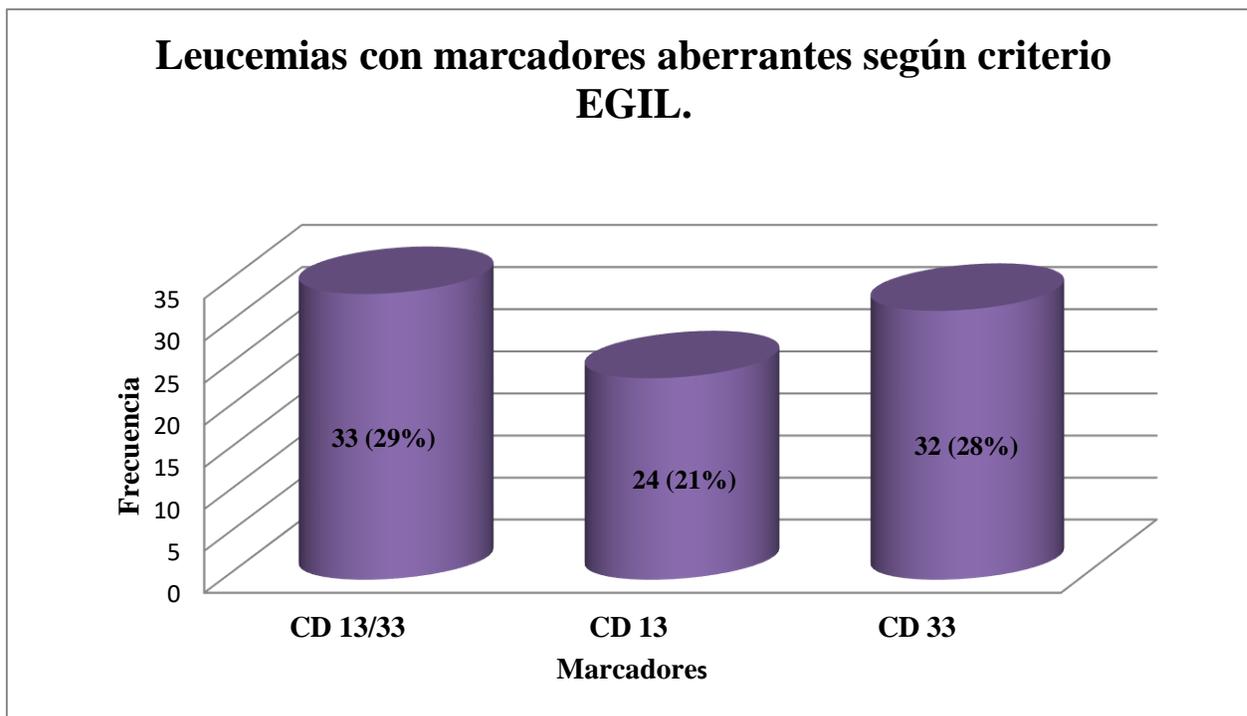


Fuente: tabla No 2.

En 89/115 de los casos, es decir el 78% de los estudiados se encontró una población de leucemias Linfoides agudas de células precursoras B que coexpresaban uno o dos marcadores de linaje mieloide, 33 (29%) de estas coexpresan CD13 y CD33 conjuntamente, 24 (21%) solo expresan el CD 13 y 32 (28%) expresan únicamente el CD 33. EL Grupo europeo para

la clasificación inmunológica de leucemias en su adaptación de clasificación inmunológica para LLA B, asocia como principal Alteración molecular para estos marcadores aberrantes la t(9;22) BCR-ABL; t(12;12) TEL-AM2.

Grafico No 3.

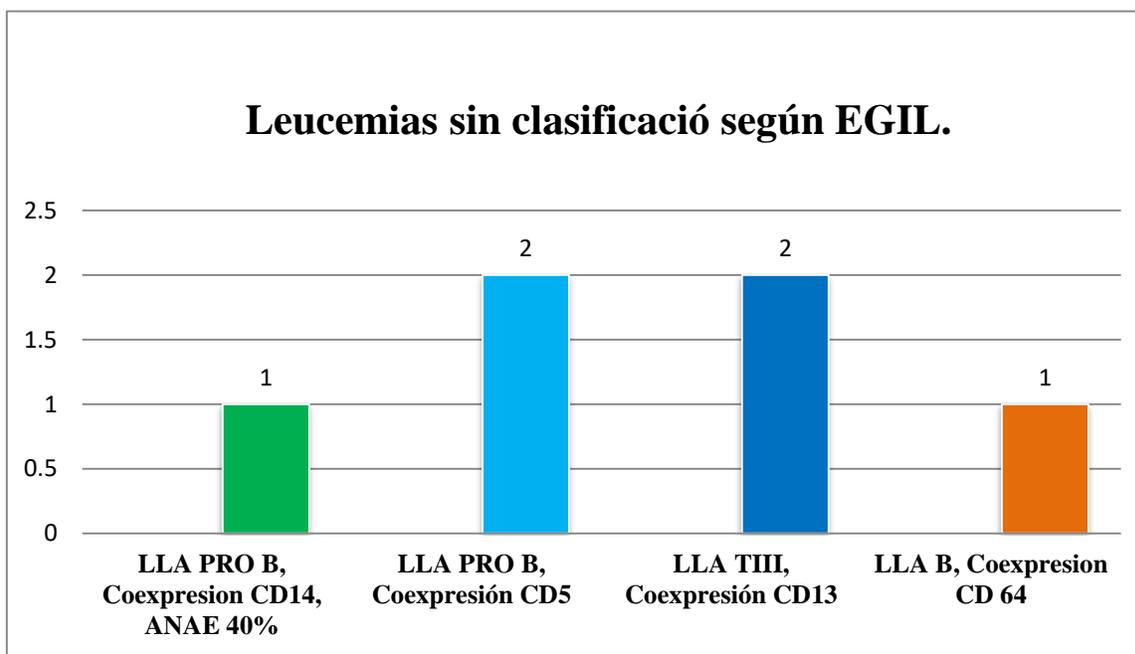


Fuente: tabla No 3.

Se encontró también un pequeño grupo conformado por 6/115 casos (5%) de leucemias las cuales no pudieron ser incluidas en ninguna categoría según los parámetros utilizados, pero que coexpresaban antígenos diferentes a los de su linaje. De estas, 2 eran leucemias linfocíticas agudas de células T con expresión del CD13 de linaje mielocítico, 2 leucemias linfocíticas de precursores B con expresión del CD5 de células precursoras T, 1 era leucemia linfocítica B con

expresión de CD64 y 1 leucemia linfocítica B con expresión de CD14 e histoquímica positiva para ANAE CON UN 40%.

Grafico No 4.



Fuente: tabla No 4.

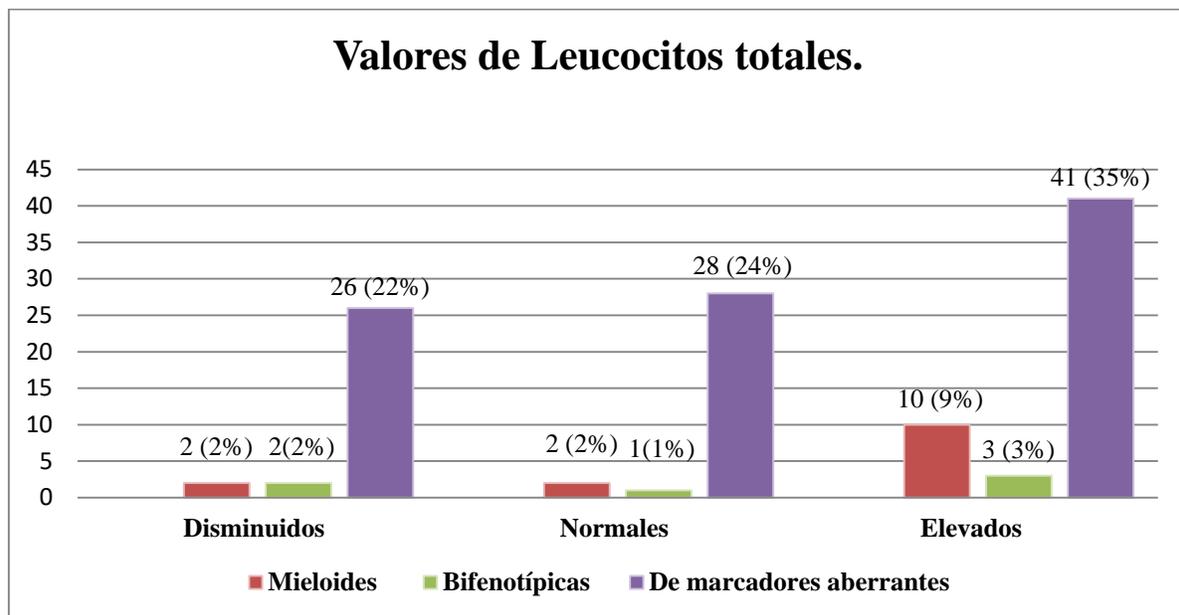
En todos los casos de marcadores aberrantes o infidelidad de linaje el tratamiento está orientado a remitir el clon predominante de células y aunque en algunos pacientes estas aberraciones no tienen diferencias significativas en el pronóstico de su enfermedad y han demostrado mejoras con las terapias de alto riesgo, en otros si hacen la diferencia y pueden inclusive llegar a evitar una buena respuesta al tratamiento. Esto dependiendo del porcentaje de coexpresión del antígeno aberrante e incluso de si es uno o más.

Al analizar los resultados de los valores leucocitarios reportados en el hemograma al momento del diagnóstico, se encontraron de los 115 casos, 30 para un (26%) que tenían leucocitos por debajo del valor establecido como disminuidos (menos de 4,000/uI), 31 (27%) casos con valores normales (4,000 a 10,000/uI) y 54 (47%) con valores elevados (más de

10,000/ul), de estos 54 con leucocitos elevados 22 se encontraban entre 10,000-30,000/ul, 9 entre 31,000-50,000/ul, 13 entre 51,000-100,000/ul y 10 tenían más 100,000/ul.

Según la literatura la leucopenia es causada por una pobre producción de leucocitos por infiltración de los blastos en la medula ósea. Por tal, pacientes con recuentos leucocitarios normales sugieren que no se ha establecido una insuficiencia medular severa. (López, 2016) La leucocitosis de la leucemia es un evento anormal y dañino, asociada a una producción y liberación descontrolada de glóbulos blancos inmaduros por parte de la medula, estas células pueden ser deficientes o disfuncionales incapaces de combatir agentes infecciosos. Además, si hay demasiados glóbulos blancos en la sangre esto puede provocar que la circulación sea más lenta (leucostasis) y esto puede ocasionar graves problemas en el cerebro, el corazón y los pulmones.

Grafico No 5.

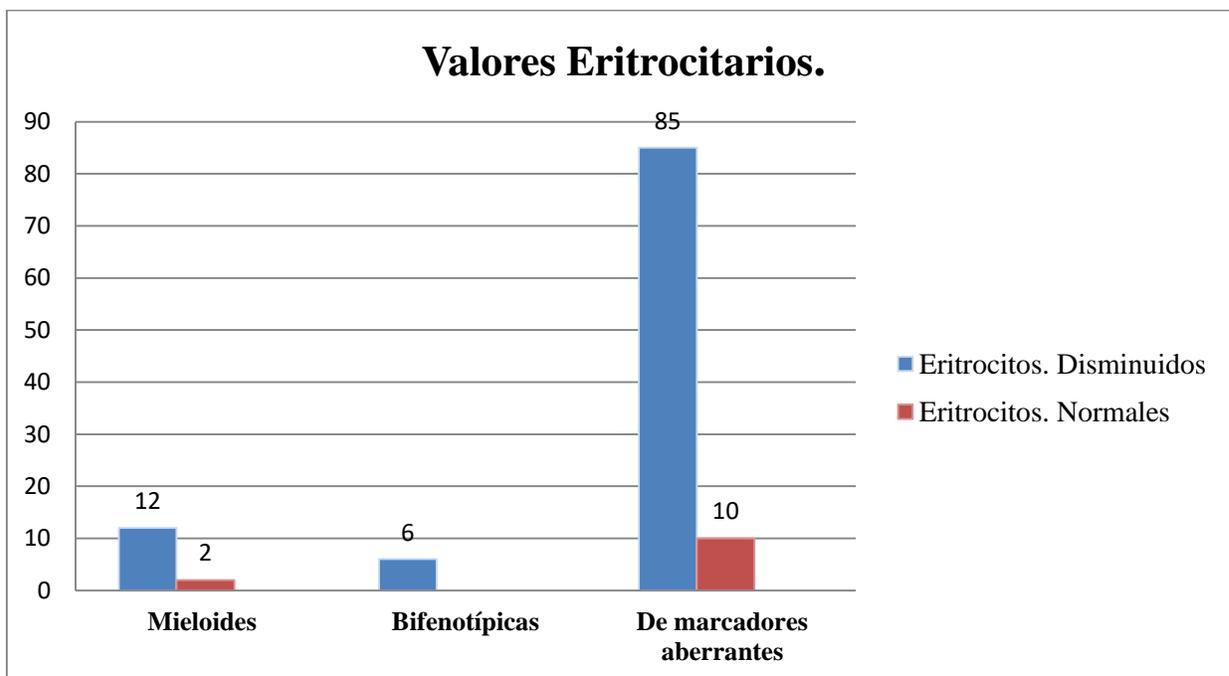


Fuente: tabla No 5.

Del total de 115 pacientes, 103 para un 89% presentaron valores eritrocitarios disminuidos (menos de 3.5 millones/ul) y solo 12 (11%) tenían valores dentro del rango normal (3.5 a 5.5 millones/ul). El valor más bajo fue de 0.05×10^3 /ul y el valor disminuido más alto fue de 3,860/ul, es común que pacientes con leucemias agudas presenten valores disminuidos de eritrocitos, esto debido a que la proliferación de células cancerígenas es gigantesca y las

mismas acaban ocupando toda la médula ósea, dificultando la producción de otras células importantes de la sangre, como los hematíes. La falta de suficientes hematíes puede reducir la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos corporales y ejercer una tremenda presión sobre el corazón vale la pena recalcar que estos datos provienen del hemograma de debut del paciente.

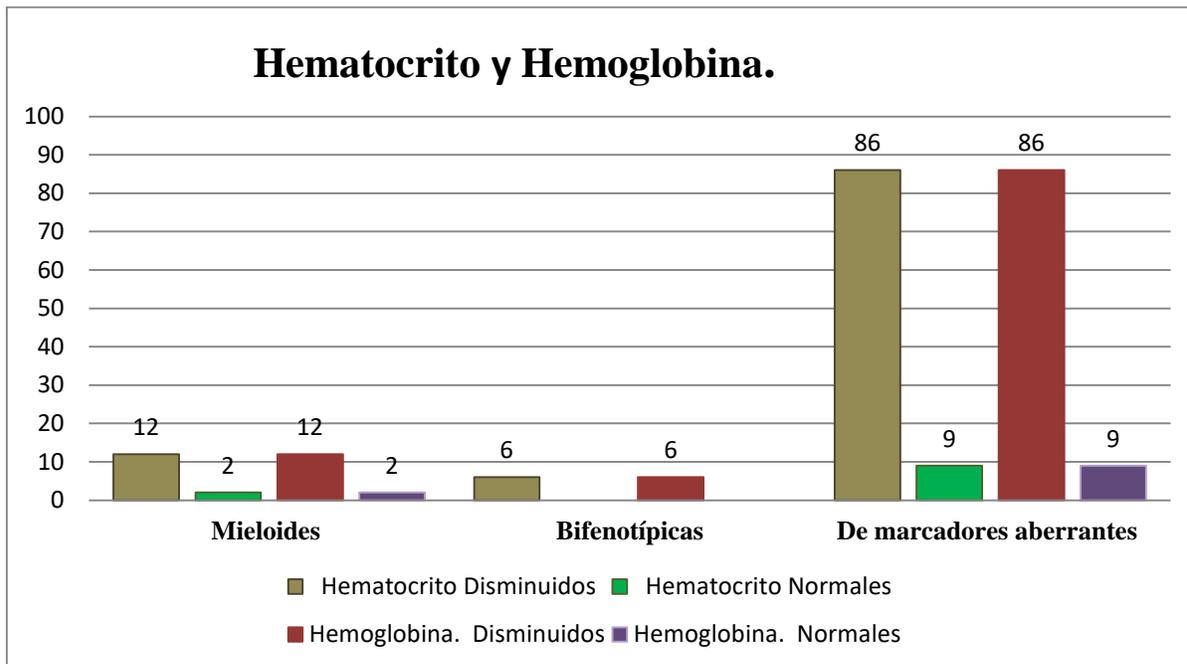
Grafico No 6.



Fuente: tabla No 6.

De 115 casos, 104 (90%) presentaron disminución tanto de hematocrito (menos de 37 %) como de hemoglobina (menos de 11mg/dl) y solo 11 casos para un (10%) presentaban valores normales. La disminución de estos valores conlleva a la anemia, que a su vez provoca otros síntomas de la leucemia como cansancio, debilidad, pérdida de apetito, pérdida de peso y palidez cutánea.

Grafico No 7.



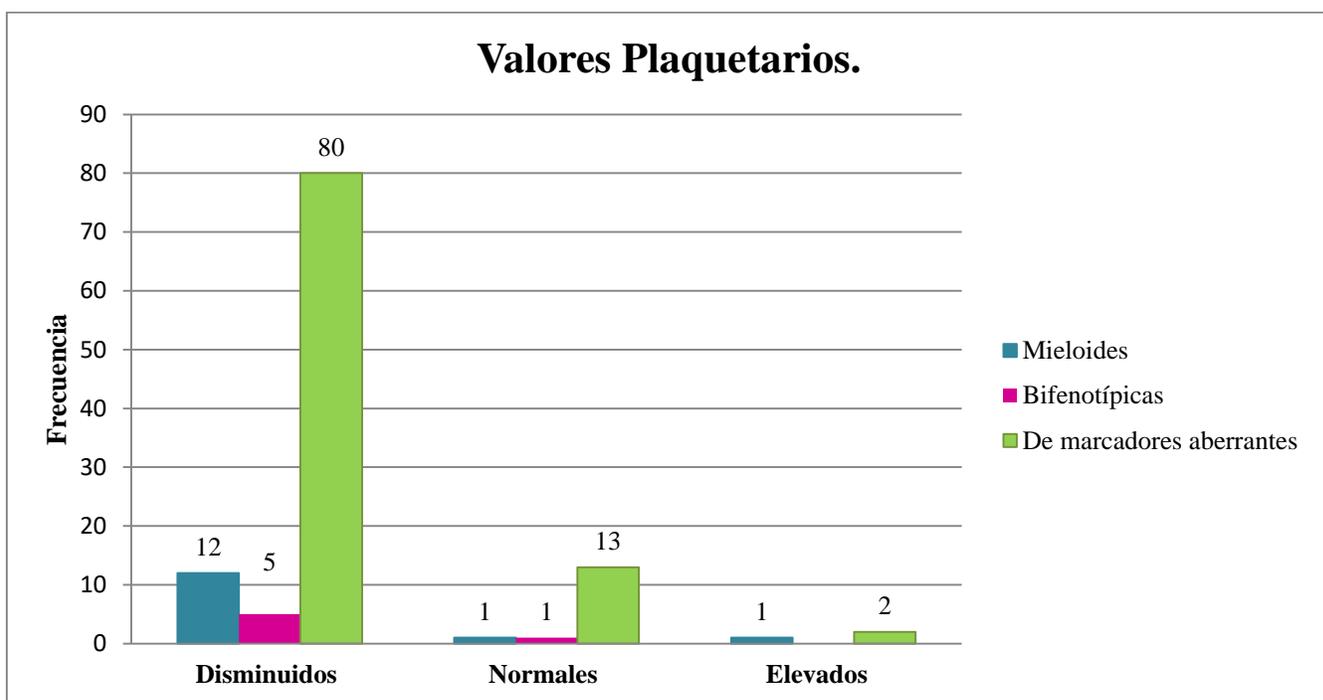
Fuente: tabla No 7.

En relación al recuento de plaquetas, 97/115 (84%) presentaron plaquetas disminuidas (menos de 150,000/ul), siendo 2,000/ul el valor más bajo y 140,000/ul el valor disminuido más alto, 15 (13%) recuento normal (150,000/ul a 450,000/ul). Así como la ocupación de la médula por las células leucémicas provoca la disminución en la producción de los hematíes, también disminuye la producción de otras células producidas en la médula ósea como las plaquetas, niveles bajos de estas en la sangre pueden causar sangrados graves. Valores

normales indican que aún no hay un fallo medular causado por la presencia de los blastos en la médula ósea.

3 (3%) los casos de tenían valores elevados (más de 450,000/ul), esta anomalía en las plaquetas en pacientes con leucemias agudas suele relacionarse con formaciones de coágulos sanguíneos los cuales suelen ser peligroso pues pueden provocar un accidente cerebrovascular, un ataque cardíaco o la obstrucción de una arteria en los pulmones (embolia pulmonar), o en una vena profunda de un músculo (trombosis venosa profunda). (López, 2016)

Grafico No 8.

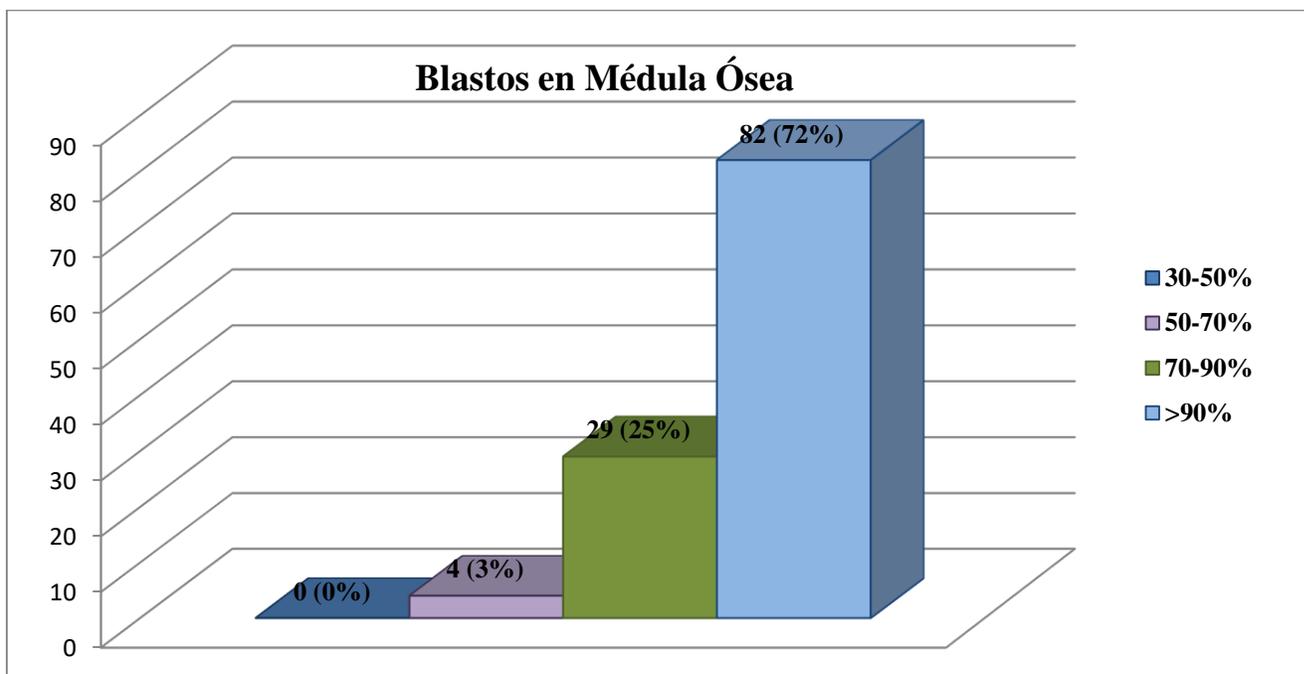


Fuente: tabla No 8.

Los blastos en médula ósea se encontraron distribuidos de la siguiente manera 82/115 (72%) pacientes tenían más de 90% de blastos en médula ósea, 29/115 (25%) entre 70 – 90% de blastos en médula, solamente 4 (3%) pacientes tenían blastos entre 50 – 70% y ninguno tenía menos de 50%.

En condiciones normales los blastos en médula ósea representan el 5% o menos del total de células, se considera leucemia aguda cuando se observan más del 20%. Porcentajes tan elevados de blastos como los que mostraron estos pacientes explican porque la mayoría presentó valores disminuidos de leucocitos, eritrocitos y plaquetas, pues hay un fallo medular. (Mauri, 2017).

Grafico No 9.

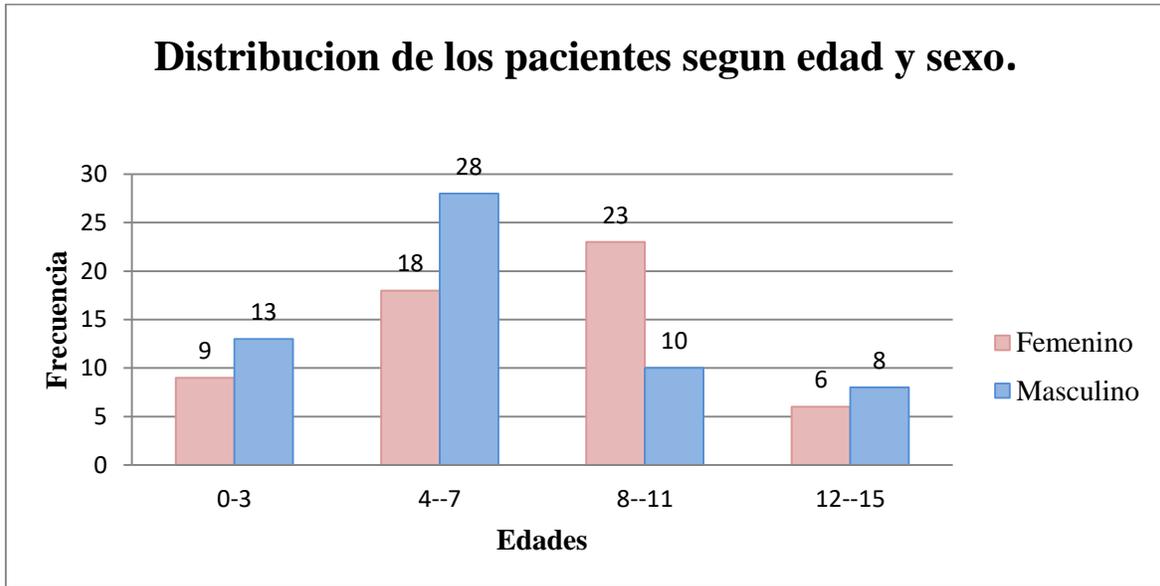


Fuente: tabla No 9.

La mayor frecuencia de casos se observó en el grupo de 4-7 años con 46 (40%), continúa el de 8-11 años con 33 (29%), seguido del grupo de 0-3 años para el cual se encontró 22 (19%) y por último el grupo de 12-15 representó 14 (12%). De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer las leucemias agudas ocurren con más frecuencia entre los 2 y los 5 años de edad. Excepto las leucemias mieloides que suelen estar más diseminada en los años de la infancia,

aunque es ligeramente más común durante los primeros dos años de vida y durante la adolescencia.

Grafico No 10.



Fuente: tabla No 10.

Referente al sexo se obtuvo una frecuencia ligeramente superior en los varones que en las niñas, 60 (52%) eran varones y 55 (48%) eran niñas. Según nuestro estudio de los casos de leucemia 14 mieloides 7 eran mujeres y 7 varones esto concuerda con la literatura la cual describe que las leucemias mieloides ocurren casi igualmente entre niños y niñas. Mientras que el resto de tipos de leucemias agudas suelen afectar más a los varones, a como se pudo observar con estos resultados pues de las leucemias clasificadas como bifenotípicas 4 de 6 eran varones y de las leucemias que coexpresaban marcadores aberrantes 48 eran varones y 47 eran niñas.

X. CONCLUSIONES

- 320 niños asistieron al servicio de Hemato-Oncología en el periodo en estudio.
Los niños diagnosticados con leucemias inusuales fueron de 115: Bifenotípicas 6 (5%), Mieloides 14 (12%) entre ellas M0, M1, M3 y M4, 89 (77%) con marcadores

aberrantes según EGIL y 6 (5%) con marcadores aberrantes pero no aplican a la clasificación EGIL utilizándose el parámetro de marcador inmunofenotípico predominante, que fueron, 2 LLA TIII con expresión mieloide, una LLA B con CD64, 2 LLA proB con CD5 y 1 LLA proB con CD14 y ANAE (+ 40%).

- En los resultados de laboratorio cuando el paciente fue diagnosticado se encontró para la serie roja el 90% de casos disminuidos, para los leucocitos 26% disminuido, 27% normal y 47% elevados, la blastemia fue de un 72% con más del 90% de blastos en medula ósea, 25% entre 70-90% y 3% de 50-70%. Plaquetas disminuidas se encontró un 84%.
- En la distribución según edad, predominó el grupo de 4-7 años con el 40% de los casos, y en cuanto al sexo, prevaleció el masculino con 60 (52%) casos y para el sexo femenino se obtuvieron 55 (48%) casos.

XI. RECOMENDACIONES

- 1- Se recomienda a la oficina de estadísticas del HMJR diseñar una hoja de registro que contemple datos generales del niño, de los padres, hemograma debut, intermedios y

finales. Esto es un programa que esté disponible para los investigadores de las carreras de salud vinculados al diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

- 2- Propiciar espacios de intercambio científico que permita el acceso a la información de estas enfermedades a fin de publicar documentos y escritos científicos que contribuyan al conocimiento de las áreas de salud.
- 3- Al SILAIS Managua proveer de mayor tiempo a los estudiantes de último año a fin de obtener información pertinente para las monografías y tesis de maestría o diplomados en el área de hematología.

XII. REFERENCIAS.

Instituto Nacional de Cancerología ESE. (2017). Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias. En I. N. ESE, *Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias*. Bogota Colombia.

- Abdul-Hamid, G. (2014). Classification of Acute Leukemia. *University of Aden/Hematology unit*, 11.
- Alonso, C. N. (2018). LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS DE INMUNOFENOTIPO INUSUAL. *Hospital Pediátrico Dr. Juan P. Garrahan*.
- American Cancer Society. (2019). *Leucemia en niños*.
- Antica, M. (2014). Acute Leukemia - The Scientist's Perspective and Challenge. En M. Antica, *Acute Leukemia - The Scientist's Perspective and Challenge*. InTech.
- ASCO.org. (2018). Leucemia - mieloide aguda - infantil. *American Society of Clinical Oncology*.
- Br.Roberto Fisher, B. L. (2012). *Frecuencia de leucemias linfocítica y mieloide aguda en pacientes que asisten a la consulta externa del departamento de hematología del hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota -managua en el periodo noviembre 2010 -marzo 2011*. . Leon: UNAN-LEON.
- Català., D. A. (2019). *Leucemia Aguda Infantil*. Barcelona: Hospital Sant Joan de Déu.
- Dr.Josep Guinot, D. S. (2011). *Factores pronosticos en leucemia mieloide aguda :utilidad de los estudios inmunofenotipicos y moleculares* . Barcelona : Granada Perea Duran.
- (2018). Atlas de hematopatología: morfología, inmunofenotipo, citogenética y enfoques moleculares. En P. N. Faramarz Naeim, *Atlas de hematopatología: morfología, inmunofenotipo, citogenética y enfoques moleculares* (pág. 984). Elsevier Science.
- Instituto de Oncología, Hospital Alemán Asociación Civil. (2019). Leucemia. *Hospital Alemán Asociación Civil*.
- (1995). Diagnostico y Terapia de Leucemias Agudas. En J. L. Jacob M Rowie, *Diagnostico y Terapia de Leucemias Agudas*. Harwood Academic Publishers.
- Leon Vera, J. L. (2017). *Manifestaciones clinicas de la leucemia aguda en los niños hospitalizados en trujillo durante el periodo 2008-2014*. trujillo: Universidad de Trujillo.
- López, A. G.-M. (2016). Bases genéticas y moleculares del cancer infantil. *PediatríaIntegral, Sevilla* , 359.
- Mauri, B. (2017). Hemopatías. *Grupo Español de Transplante Hematopoyético y Terapia Celular*.
- Organizacion Mundial de la Salud. (2008). *Organizacion Mundial de la Salud*. Recuperado el Septiembre de 2019, de Organizacion Mundial de la Salud.
- Spivak, J. L. (2017). *Center for the Chronic Myeloproliferative Disorders, Johns Hopkins University School of Medicine*. Recuperado el septiembre de 2019, de Center for the Chronic Myeloproliferative Disorders, Johns Hopkins University School of Medicine.

St. Jude Children's Research Hospital. (s.f.). *St. Jude Children's Research Hospital*. Recuperado el 14 de junio de 2019, de St. Jude Children's Research Hospital:
<https://espanol.stjude.org/cuidado-tratamiento/enfermedades-que-tratamos/leucemia-aguda-de-fenotipo-mixto.html>

Universidad de Costa Rica. (2016). Fundamentos de hematología. En W. R. Sandra Boza, *Fundamentos de hematología* (pág. 133). San Jose : Editoila de la Universidad de Costa Rica.

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Tablas.

Tabla No 1. Casos de Leucemias Mieloides. Enero 2017- septiembre 2019.

Leucemias Mieloide.								
M0		M1		M3		M4		
No	%	No	%	No	%	No	%	Total
4	3%	1	1%	1	1%	8	7%	
4		1		1		8		14
	3%		1%		1%		7%	12%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tabla No 2. Casos de Leucemias bifenotipicas según el Grupo Europeo para la clasificación inmunológica de leucemias. Enero 2017- septiembre 2019.

Bifenotipia Según criterios EGIL.						
Linfoide B/T		Linfoide T/B		Linfoide B/M		
No.	%	No.	%	No.	%	Total
2	2%	1	1%	3	2%	
2		1		3		6
	2%		1%		2%	5 %

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tabla No 3. Casos de Leucemias con marcadores aberrantes según criterio EGIL. Enero 2017- septiembre 2019.

Leucemias con marcadores aberrantes según criterio EGIL. LLA Común BII con expresión CD13, CD33. Alteración molecular asociada: t(9;22) BCR-ABL;t(12;12) TEL-AM2						
13/33		13		33		
No	%	No	%	No	%	Total
33	29%	24	21%	32	28%	
33		24		32		89
	29%		21%		28%	78%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tabla No 4. Leucemias sin clasificación según EGIL. Enero 2017- septiembre 2019.

Leucemias sin clasificación según EGIL.								
LLA PRO B, Coexpresion CD14, ANAE 40%		LLA PRO B, Coexpresión CD5		LLA TIII, Coexpresión CD13		LLA B, Coexpresion CD 64		
No	%	No	%	No	%	No	%	Total
1	1%	2	1%	2	2%	1	1%	
1		2	1%	2		1		6
	1%		2%		2%		1%	5%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tablas No 5. Distribución de valores Leucocitarios Eritrocitarios en pacientes con leucemias inusuales. Enero 2017-septiembre 2019.

Leucocitos totales.						
	Disminuidos		Normales		Elevados	
Leucemia	No	%	No	%	No	%
Mieloides	2	2%	2	2%	10	9%
Bifenotípicas	2	2%	1	1%	3	3%
De marcadores aberrantes	26	22%	28	24%	41	35%
Total	30	26%	31	27%	54	47%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tablas No 6. Distribución de valores Eritrocitarios en pacientes con leucemias inusuales. Enero 2017-septiembre 2019.

Eritrocitos.				
	Disminuidos		Normales	
Leucemia	No	%	No	%
Mieloides	12	11%	2	2%
Bifenotípicas	6	5%	0	
De marcadores aberrantes	85	73	10	9%
Total	103	89%	12	11%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tablas No 7. Valores de Hematocrito y Hemoglobina en pacientes con leucemias inusuales. Enero 2017-septiembre 2019.

	Hematocrito				Hemoglobina.			
	Disminuidos		Normales		Disminuidos		Normales	
Leucemia	No	%	No	%	No	%	No	%
Mieloides	12	11%	2	2%	12	11%	2	2%
Bifenotípicas	6	5%	0		6	5%	0	
De marcadores aberrantes	86	74%	9	8%	86	74%	9	8%
Total	104	90%	11	10%	104	90%	11	10%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tabla No 8. Distribución de valores Plaquetarios en pacientes con leucemias inusuales. Enero 2017-septiembre 2019.

Plaquetas.						
	Disminuidos		Normales		Elevados	
Leucemia	No	%	No	%	No	%
Mieloides	12	11%	1	1%	1	1%
Bifenotípicas	5	4%	1	1%	0	0
De marcadores aberrantes	80	69	13	11%	2	2%
Total	97	84%	15	13%	3	3%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tabla No 9. Porcentaje de Blastos en médula en pacientes con leucemias inusuales. Enero 2017-septiembre 2019.

% de blastos en médula.								
	30-50%		50-70%		70-90%		>90%	
Leucemia	No	%	No	%	No	%	No	%
Mieloides	0				3	2%	9	8%
Bifenotípicas	0				2	2%	4	3%
De marcadores aberrantes	0		4	3%	24	21%	69	61%
Total	0	0%	4	3%	29	25%	82	72%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Tablas No 10. Distribución según edad y sexo de pacientes con leucemias inusuales. Enero 2017-septiembre 2019.

Edad y Sexo.				
	Femenino		Masculino	
Años	No	%	No	%
0-3	9	8%	13	11%
4-7	18	16%	28	24%
8-11	23	20%	10	9%
12-15	6	5%	8	7%
Total	56	49%	59	51%

Fuente: Resultados de laboratorio/ficha de recolección de datos.

Anexo 2.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD
“LUIS FELIPE MONCADA”
UNAN - MANAGUA**



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

En esta, se recopilará la información para establecer la frecuencia de Leucemias inusuales diagnosticadas por citometría de flujo a niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, en el período de enero 2017– 2019.

Fecha:

DATOS.

Nombre:

Edad:

Sexo:

Diagnóstico:

Resultados de pruebas de laboratorio:

➤ **Citometría de flujo:**

Gate	CD45	CD79a	CD3	IgM	MPO	CD20	CD19	CD10	CD34	CD13/33
CD4	CD5	CD7	CD8	CD13	CD33	CD117	HLA DR			

➤ **Biometría hemática completa.**

Parámetros	Resultados
-------------------	-------------------

	Células/ul	%
Leucocitos		
Linfocitos		
Neutrófilos		
Eosinófilos		
Basófilos		
Monocitos		
Eritrocitos		
Hematocrito		
Hemoglobina		
Plaquetas		

➤ **Histoquímica.**

MPO	ANAE
Negativo	Negativo

MPO: Mieloperoxidasa.

ANAE: Alfa- acetato esterasa inespecífica.

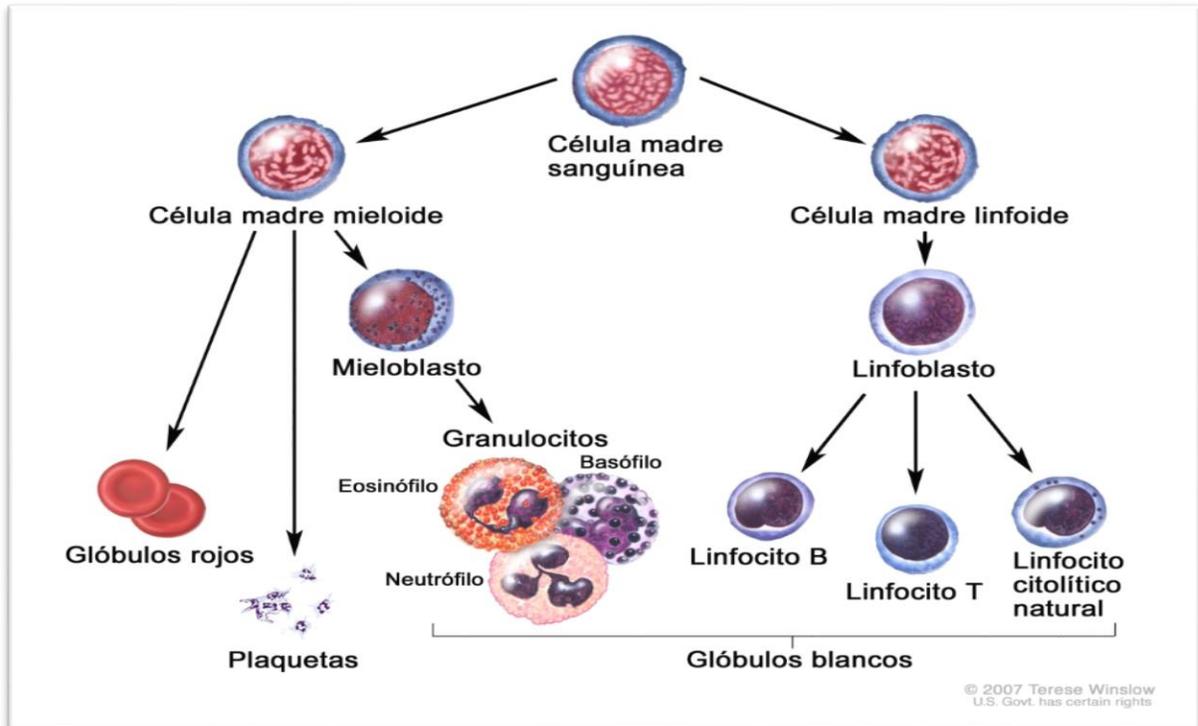
➤ **Medula ósea.**

Blastos:

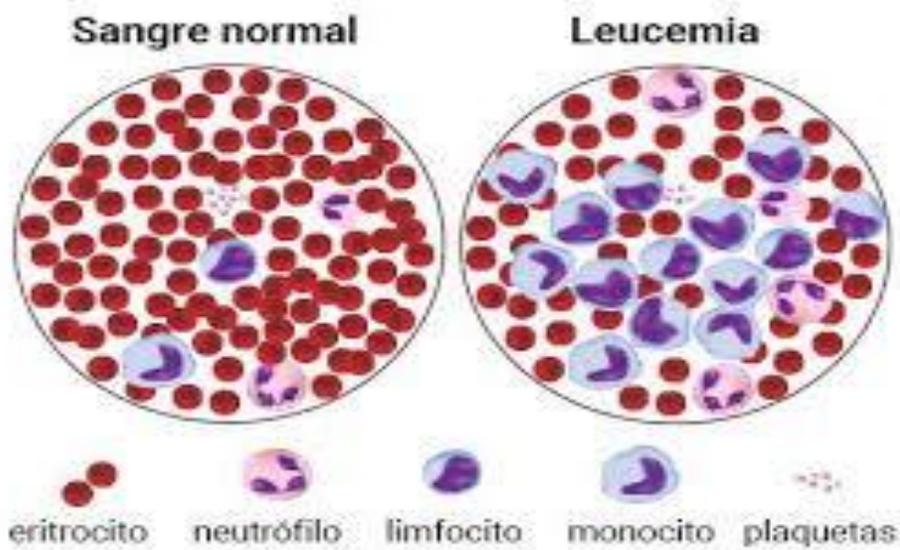
Celularidad:

Observaciones:

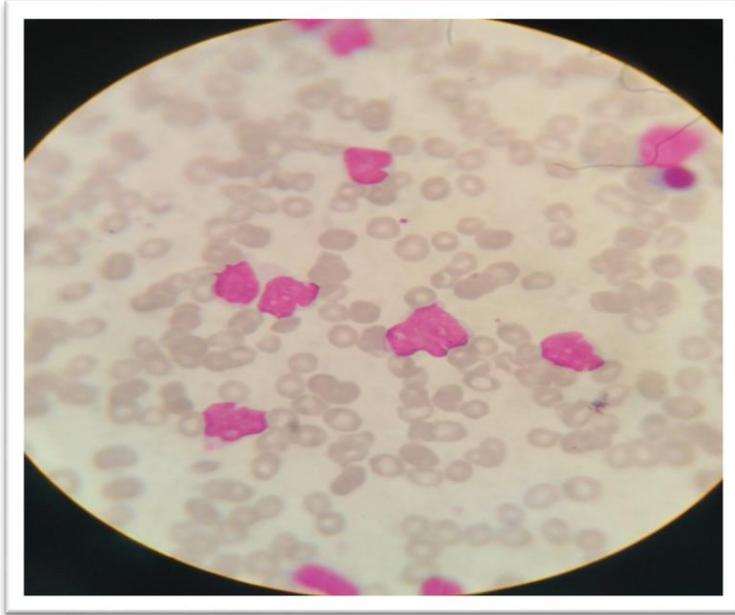
Anexo 3. Representación esquemática de la Hematopoyesis.



Anexo 4. Representación gráfica de una leucemia Aguda.



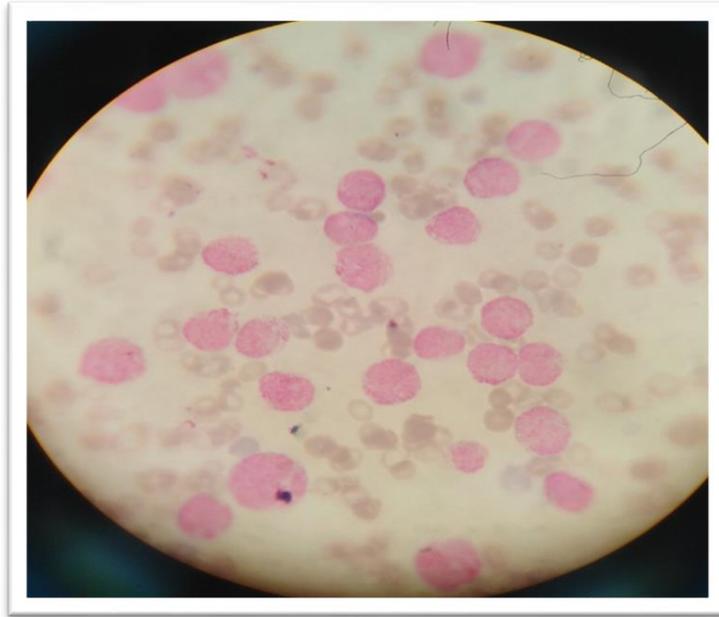
Anexo 5. Paciente con Leucemia Mieloide Aguda M0.



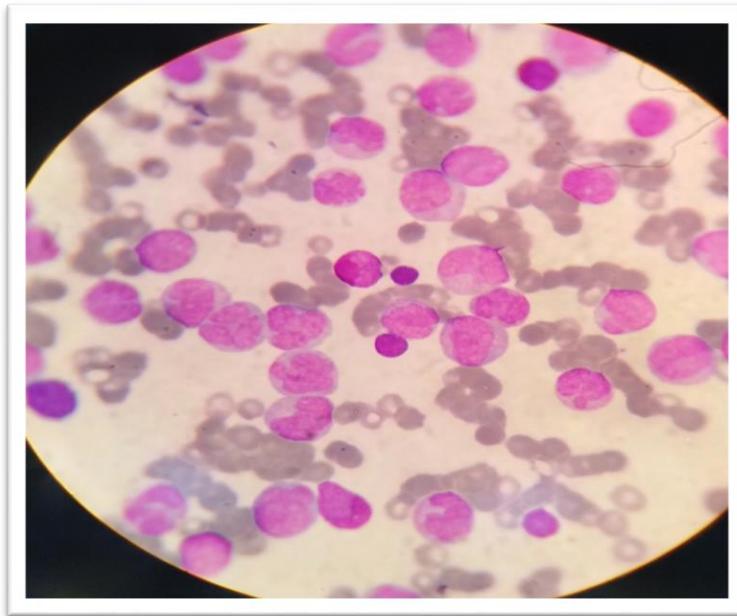
Anexo 6. Paciente con Leucemia Mieloide Aguda M1.



Anexo 7. Paciente con Leucemia Mieloide Aguda M3.



Anexo 9. Paciente con Leucemia Mieloide Aguda M4.



Anexo 10. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas.

CLASIFICACION INMUNOLOGICA			
LEUCEMIA	VARIANTE	Ac. OBLIGADOS	Ac. OPCIONALES
LAL T	Ninguna	CD7, CD3c, CD2 CD34, CD45 Y I Di	
LAL B	Pro-B B Común Pro B B	CD79a, CD19 CD1, 1g's, cadenas u, I ILA-DR, I d I, CD34 y CD45	CD20 Y CD38
MIELOBLASTICA	LAM 15:17+ LAM 15:17-	MPOc, CD13 CD117, CD34, CD15, HLA-DR y CD45	CD36 Y CD64

Anexo 11. Clitómetro de Flujo Laboratorio de Hemato-Oncología.

