

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIA MÉDICAS, MANAGUA**



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota
Informe final para optar al título de pediatra**

TEMA:

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016- 1 de enero 2019 en el Servicio de Hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

Autor: Dulce Karina Jiménez García
Médico residente de pediatría

Tutor: Dra. Mercedes Arguello
Médico Pediatra

Sub-Especialista en Hemato- oncología.

Managua, 2020

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	i
DEDICATORIA	ii
RESUMEN.....	iii
OPINIÓN DEL TUTOR	iv
I INTRODUCCIÓN	1
II ANTECEDENTE	3
III JUSTIFICACIÓN	5
IV FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	6
V OBJETIVOS.....	7
Objetivo General:	7
Objetivos Específicos:.....	7
VI MARCO TEÓRICO.....	8
Concepto.	8
Epidemiología	8
Fisiopatología:.....	9
Factores de riesgo:.....	9
Diagnóstico:	11
Anamnesis e historia clínica.....	11
Exámenes complementarios.....	12
Citometría de flujo e inmunohistoquímica.....	14
Clasificación:.....	17
Tratamiento	20
Diagnóstico diferencial	26
VII DISEÑO METODOLÓGICO	27
Tipo de estudio.....	27
Área de estudio.....	27
Universo	27
Muestra.....	27
Operacionalización de las variables	28
Método, técnica e instrumento de recolección de datos.....	30

Procedimiento para la recolección de datos.	30
Plan de tabulación y análisis estadísticos.....	30
VIII RESULTADOS	31
IX ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	33
X CONCLUSIONES	36
XI.RECOMENDACIONES.....	37
XII BIBLIOGRAFÍA	38
XIII. ANEXOS	40

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme cuidado y guiado a lo largo de mi vida, por la sabiduría que me ha dado en cada etapa de mi carrera.

Al mi tutor Dra. Mercedes Arguello por su constante orientación, valiosos comentarios y sugerencias en cada una de las etapas de esta Tesis.

A el personal de hospital Manuel De Jesús Rivera por el apoyo brindado para la realización de este trabajo monográfico.

A mis docentes por todo el conocimiento transmitido durante estos tres maravillosos años, mil gracias.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a la memoria de mi padre José de Jesús Jiménez López, por haber sido un padre y una persona ejemplar, con una fe inquebrantable aun en los días que el dolor era insoportable. Su ejemplo me mantuvo de pie cuando quise rendirme.

Con mucho amor a ese ser de luz que hace que mis días sean maravillosos; con su amplia sonrisa y esos ojos almendrados. Mi hijo Mathias por darme la dicha de ser su madre y por ser el motor que me impulsa cada día.

A mi madre y hermanos pilares importantes en mi vida; por estar siempre cuando más los he necesitado.

A cada uno de los niños que luchan todos los días contra esa enfermedad tan cruel; el cáncer infantil. Se la dedico a ustedes pequeños valientes guerreros.

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar las características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016- 1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera; a través de la identificación de las características biológicas y clínicas predominantes en los pacientes , la determinación de la distribución geográfica y clasificación inmunofenotípicas según el grupo EGIL.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal; teniendo como universo los expedientes clínicos de los pacientes a los cuales se les hizo el diagnóstico de LLA en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el periodo comprendido, el tipo de muestra fue de tipo probabilística y la técnica de obtención de la muestra se obtuvo de acuerdo con la fórmula para números finitos.

De los expedientes revisados y de los que cumplieron con los criterios de inclusión, se obtuvieron los siguientes resultados: hubo un leve predominio del sexo masculino con el 54%. El 58% de los niños pertenecían al grupo etario de 1-6 años, seguidos de los de 7-10 años con 25%. En el departamento de Managua en la zona urbana se concentró el mayor número de casos diagnosticados. Dentro de las manifestaciones clínicas el síndrome anémico fue el que se presentó con mayor frecuencia con 81%, siendo el valor de hemoglobina menor de 7g/dl el más frecuente.

En relación a la clasificación inmunofenotípica el 79% fueron clasificados como LLA BII Common, resultados que corresponden con lo reportado en la literatura internacional consultada.

OPINIÓN DEL TUTOR

La Leucemia linfoblástica aguda es uno de los tipos de cáncer más frecuentes en la edad pediátrica, sin embargo, con los avances alcanzados en las estrategias terapéuticas la sobrevida ha mejorado significativamente en los últimos años, pero debemos estar consciente que muchas veces no es tan fácil sospecharla debido a manifestaciones clínicas inespecíficas, por lo que debemos mejorar los niveles de conocimientos con los signos y síntomas relacionados a esta enfermedad.

Considero que este tipo de estudio es muy importante ya que concientiza sobre la realidad del problema del cáncer infantil y fortalece la capacidad de respuesta en todos los niveles de organización del sistema de salud, principalmente en pediatras jóvenes que se enfrentaran en su práctica con estas enfermedades que muchas veces se pueden obviar como diagnósticos diferenciales.

Este estudio: **Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el Servicio de Hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera,** realizado por la Dra. Dulce Jiménez García, aporta información importante de los niños recientemente diagnosticado y consideró que cumple con los requisitos y metodología para este tipo de investigaciones.

Dra. Mercedes Arguello.

Especialista en Pediatría

Sub-Especialista en Hemato- oncología

I INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda (LA) es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y es la causa de muerte más común en niños menores de 15 años, por lo que se considera un problema de salud pública. Se ha estimado que en cifras absolutas la leucemia aguda y el cáncer se presentan cinco veces más frecuentemente en países en vías de desarrollo que en naciones desarrolladas.

La leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la principal neoplasia maligna en niños, es un trastorno heterogéneo, por su variada presentación clínica, características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas. La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de síndromes sugestivos como síndrome infiltrativo, hemorrágico, anémico y síndrome infeccioso.

El pediatra de Atención Primaria ha de reconocer cuando una sintomatología aparentemente benigna puede ser el inicio de una patología grave, identificando aquellos signos de alarma que requieren estudio inmediato.

En nuestro país hace más de dos décadas que se inició el programa de Hemato- oncología pediátrica, logrando desarrollar una unidad de atención para los niños con cáncer, que permite cada vez curar más niños. Cuentan con el apoyo de organizaciones no gubernamentales y asociaciones privadas de beneficencias donde participan padres de familia y médicos del hospital, que a través de gestiones particulares logran mejorías en la recuperación y atención de los pacientes, de esta forma se ha podido instaurar la medicación y aplicar los estándares necesarios que permitan la mejor recuperación para el paciente.

En el año 2007 se creó la norma de Hemato-oncología pediátrica, la cual ha sido una herramienta importante para el personal de la salud en nuestro país, en el diagnóstico precoz de patologías hematológicas, así como en el manejo adecuado de dichas patologías.

Es importante señalar que, para el diagnóstico de los pacientes con leucemia linfocítica aguda, contamos en el Hospital Infantil Manuel De Jesús Rivera con un laboratorio con personal capacitado, así como equipo especializado que incluye citometría de flujo con el cual logramos la identificación y caracterización inmunofenotípica de las células leucémicas.

Durante mucho tiempo, los criterios morfológicos y citoquímicos fueron la base para establecer el diagnóstico de LLA y la clasificación Franco-americana-británica (FAB) fue ampliamente aceptada.

La citometría de flujo es método de estudio que se basa fundamentalmente en el análisis del patrón de expresión antigénica intracelular y de la superficie linfocitaria, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, que reconocen moléculas de membrana asociada a linaje y permiten la subtipificación de leucemias que derivan de precursores de células B o de células T, y señala también la etapa de diferenciación y maduración en que ocurrió la transformación maligna, además de que permite, hasta en el 98% de los casos, la diferenciación entre los blastos linfoides y mieloides indiferenciados (M0 y M1).

Considerando que la leucemia tiene un impacto negativo en la vida de los niños, así como una alta incidencia en esta población, se decidió realizar una investigación, en la cual se describirán las características clínicas, epidemiológicas e inmunofenotípicas de las leucemias linfoblástica de inicio en la infancia.

II ANTECEDENTE

MsC. Gretel González Gilart et al, realizó un estudio descriptivo y transversal de 94 niños con leucemia, en Cuba en el 2011, hallándose mayor prevalencia en el sexo masculino 53%, > 8 años en un 46.8%, en los hallazgos clínicos más frecuentes destaca síndrome anémico seguido de fiebre y de manifestaciones purpúrico-hemorrágicas. Con este estudio se concluye la predominancia en relación con la edad y sexo corroborándose con lo hallado por otros autores, cabe mencionar que en este estudio no se tomado en cuenta otros factores como citogenética, biología molecular. (Gretel González Gilart, 2014)

López Facundo, N.A., et al. Realizaron un estudio prospectivo en 265 niños con LLA en el hospital materno infantil del estado de México, por un periodo 6 meses, en la cual se evaluaba características clínico demográficas, resultados de laboratorio e inmunofenotipo, tratamiento quimioterápico y complicaciones, con ello pudieron encontrar la prevalencia de mortalidad de forma temprana fue del 16.6%, por estar asociado a algunos factores como desnutrición severa, presencia de enfermedad extramedular masiva, nivel socioeconómico malo/pésimo, infecciones y enfermedades concomitantes. (Facundo, 2014)

Armando Quero-Hernández et al, realizaron un estudio retrospectivo, del tipo transversal y descriptivo en 110 pacientes menores de 15 años de edad al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, en un periodo de 7 años, hallaron que la edad media de presentación fue 7.7 años, con un predominio del género masculino, presentando una relación de 1.2/1, en relación al conteo de leucocitos la media fue de 56,100/mm³ en ambos sexos (rango 1,000 a 546,000/mm³), en referencia a las manifestaciones clínicas hallaron una prevalencia del 75% de los casos presento dolor óseo, palidez en un 99% casos, fiebre en un 78% y finalmente adenopatías generalizadas en un 40%. Además, pudieron evidenciar en la leucemia del linaje B, la frecuencia de LLA Pre-B común CD10+ fue del 92%, LLA Pre-B CD10- (1.8%) y de células B Común (1.8%). Con dichos hallazgos este estudio concluye que los hallazgos inmufenotípicos difieren en lo reportado por otros autores. (Armando Quero-Hernández, 2014)

En Nicaragua Sobre incidencia de leucemia linfoide aguda (pacheco, 1996) y la clasificación de leucemias aguda por Muñoz y Murillo en el año 2005 encontraron 186 casos de leucemias linfoides agudas, el grupo etario más afectado fue de 2 – 5 años (43.5%). El subtipo de leucemia linfoide aguda más frecuente fue la L1 con 149 casos y el Inmunofenotipo fue la “Calla o Común” respectivamente. Más del 25% de los pacientes procedía de la región de Managua siendo este el departamento con más predominio de leucemias en términos de frecuencia de casos diagnosticados.

Para el año 2013 se realizó un estudio descriptivo cuya finalidad era conocer la frecuencia de la Leucemia Linfoide 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. (Tercero & T, 2013)

III JUSTIFICACIÓN

En Nicaragua el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera se encuentra el único centro de referencia nacional de atención al niño con cáncer, atiende a los niños que son remitidos con sintomatología hematológica, provenientes de unidades asistenciales de todas las regiones del país, incluyendo las más lejanas.

En este centro se ha venido diagnosticando y estableciendo mejorías en el manejo y tratamiento de las leucemias infantiles.

En nuestro hospital las leucemias y los linfomas aparecen en el tercer y cuarto lugar como causa de muerte, solo superado por las neumonías y las malformaciones congénitas cardíacas.

Es por ello que el presente estudio está dirigido a conocer las características clínico epidemiológicas e inmunofenotípicas en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

Para ello se revisaron las historias clínicas de los pacientes entre > 1 mes y < 15 años que fueron ingresados con diagnóstico de LLA al servicio de hematología del Hospital y que cumplieron con los criterios de inclusión, lo cual nos permitió conocer en nuestro medio su forma de presentación clínica, grupo etario, sexo, procedencia, hallazgos de laboratorio al debut y clasificación inmunofenotípicas.

IV FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” es el hospital de referencia nacional para patologías Hemato-oncológicas en edad pediátrica, dentro de ellas la leucemia linfoblástica aguda, observándose una alta frecuencia de la misma. Es por esta razón que nos interesa conocer la frecuencia con la que esta enfermedad se presenta en nuestro medio, por lo que nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo 1 de enero de 2016 al 1 de enero del 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera?

V OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Determinar las características clínicas, epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo 1 de enero del 2016 al 1 de enero del 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda.
2. Identificar las características clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda.
3. Determinar las características inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda.

VI MARCO TEÓRICO

CONCEPTO.

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente. (ortega, leucemia linfoblastica aguda, 2013)

La evolución clínica de la leucemia Linfoblástica aguda es generalmente corta, con una duración de cuatro a seis semanas. Las manifestaciones clínicas iniciales de la leucemia son muy variables y dependen de la edad del paciente, del sitio de origen y del ritmo de crecimiento de las células leucémicas, del grado de infiltración de la médula ósea, de la magnitud de diseminación y de la extensión de participación extra medular por las células leucémicas, del intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, y de la capacidad del hospedero para “montar” una respuesta inmunitaria (W. Hiddemann, 2013)

EPIDEMIOLOGIA

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende el 80% de todas las leucemias agudas en este grupo de edad. El 25% y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente son LLA. La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad que actualmente se aproxima e incluso supera al 90% en los países más desarrollados. (Atiena, 2016)

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. 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 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. (Atiena, 2016)

FISIOPATOLOGIA:

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

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna. En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. Los estudios de Mullinghan han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas. (Agriello & Cazap, 2017)

FACTORES DE RIESGO:

Dentro de los factores de riesgo se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico. El sexo también es un factor pronóstico de consideración; la paciente de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes

o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas. Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo; ya que un recuento de 50,000 células/mm³ es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas. (Agriello & Cazap, 2017)

ENFERMEDADES GENÉTICAS:

Ciertas enfermedades genéticas hacen que los niños nazcan con un sistema inmunológico anormal o deficiente. Además del contagio de serias infecciones debido a las bajas defensas inmunológicas, estos niños también tienen una mayor tendencia a desarrollar leucemia.

- Síndrome de Li-Fraumeni. es una condición poco frecuente que aumenta el riesgo de la persona de contraer leucemia, sarcomas de los huesos o de los tejidos blandos, cáncer del seno (mama) y tumores del cerebro.

- Síndrome de Down. Estos niños tienen un mayor riesgo de contraer leucemia, tienen 15 veces más probabilidades que otros niños. El síndrome se asocia también con una enfermedad parecida a la leucemia dentro del primer mes de vida, la cual puede resolverse por sí misma sin usar la quimioterapia. Hay un riesgo acumulativo de desarrollar leucemia de 2.1% al llegar a los 5 años.

- Síndrome de Klinefelter.

Otros trastornos genéticos como:

- Neurofibromatosis

- Ataxia telangiectasia

- Síndrome de Wiscott-Aldrich

- Anemia de Fanconi también llevan consigo un mayor riesgo de contraer leucemia, pero más comúnmente dan lugar al linfoma no Hodgkin y a otros tipos de cáncer (J. Loke, 2019)

RAZA: La incidencia varía significativamente según la raza y el grupo étnico: 14.8 casos por millones de negros, 35.6 casos por millón de blancos y 40.9 casos por millón de hispanos. Varios grupos han publicado informes sobre las diferencias étnicas y raciales en la supervivencia después de la leucemia linfoblástica aguda infantil, con peores resultados para los niños negros en comparación con los blancos en la mayoría de los estudios. Hay información limitada disponible para niños de otros orígenes raciales / étnicos, como hispanos y asiáticos, pero los datos indican que los hispanos tienen una peor supervivencia que los blancos, mientras que los asiáticos de los

Estados Unidos tienen resultados que son mejores que los de los blancos, especialmente entre el grupo de alto riesgo. La influencia de la raza y la etnia en la supervivencia debe estar estrechamente relacionada con el nivel socioeconómico. Sin embargo, pocos estudios han investigado específicamente la influencia de la nutrición y los factores socioeconómicos en el pronóstico de los niños con leucemia linfoblástica aguda, y los resultados son contradictorios. (Bhatia, 2004)

EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN Y CIERTOS QUÍMICOS: pero estas asociaciones solo explican una minoría muy pequeña de casos. Como la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki (Ortega M, 2007).

La exposición a altos niveles de radiación es un factor de riesgo tanto para la LLA como para la leucemia mieloide aguda (AML). Los sobrevivientes japoneses de la bomba atómica tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar leucemia aguda, generalmente en un lapso de seis a ocho años después de la exposición. El tratamiento del cáncer con radioterapia también aumenta el riesgo de leucemia, aunque esto ocurre con más frecuencia en LMA que en LLA.

Los posibles riesgos de leucemia por la exposición a niveles bajos de radiación, como la producida por estudios por imágenes (como radiografías) no se conocen bien. La exposición del feto a la radiación durante los primeros meses de su desarrollo puede conllevar un mayor riesgo de leucemia, aunque no está claro el grado de este riesgo (Guerrero, 2015)

OCUPACIONALES: Como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.

- QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA PREVIAS.
- ALGUNOS FÁRMACOS como la fenitoína.
- DIETA RICA EN NITRATOS.
- AGENTES INFECCIOSOS, SOBRE TODO VIRALES

DIAGNÓSTICO:

ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

Toda leucemia se diagnostica con base en su aparición clínica y el resultado del aspirado de médula ósea, que se clasifica de acuerdo con los criterios establecidos. La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la médula ósea, de infiltración extra medular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa

con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria. Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados, y el grado de organomegalia es más importante en niños que en adultos: en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía. (Humberto & linares, 2017)

Otras manifestaciones clínicas que aparecen en pacientes con leucemia linfoblástica son:

- Masa mediastínica, observada en 7 a 10% de niños y 15% de adultos, que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope.
- Engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a obstrucción linfática, ambas se diagnostican por ultrasonografía.
- Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva
 - Nódulos subcutáneos (leucemia cutis).
 - Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz).
 - Parálisis de los pares craneales.
 - Priapismo (debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Deberán solicitarse biimetría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos (incluido calcio) y pruebas de la función hepática. En estos estudios se informan la deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia (Ortega M, 2007)

La anemia, la neutropenia y la trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda. En los pacientes con anemia hay relación inversa entre la concentración de la hemoglobina y la edad de manifestación: la anemia grave es dato de buen pronóstico para la leucemia linfoblástica infantil. Dicha anemia se debe a invasión tumoral de la médula ósea, en niños se informa hasta un gramo de hemoglobina, el grado más bajo de anemia. (Drew Provan, 2017)

La aparición de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre en 10 a 16% de los casos, mientras que la neutropenia o leucopenia se encuentran en 20 a 40% con alto riesgo de infección. El 92% de las células circulantes son células blásticas leucémicas. En algunos casos hay eosinofilia reactiva que precede por meses al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. A menudo la trombocitopenia desencadena sangrados graves con cuentas plaquetarias por debajo de 20,000 plaquetas/ μ l. La hemorragia es secundaria a la trombocitopenia por invasión de la médula ósea o coagulopatía por consumo. Rara vez hay trombocitosis por arriba de 400,000 plaquetas / μ l y es más frecuente en hombres. En 3 a 5% se encuentran coagulopatía, sobre todo en quienes manifiestan leucemia linfoblástica aguda de células T, que se relacionan con sangrados (Relling & Raul, 2012)

En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen)

Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercaliemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso (polo, 2014)

Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC.

Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento, que incluye fármacos cardiotóxicos. serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas.

Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado. (Agiello & Cazap, 2017)

ASPIRADO Y BIOPIA DE MÉDULA ÓSEA

El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula, se realiza al momento del diagnóstico, al día número 15 de tratamiento, al final de la fase de inducción, al momento de valora la stop terapia y cuando exista sospecha clínica de recaída medular. (Baez, 2007)

CITOMETRÍA DE FLUJO E INMUNOHISTOQUÍMICA

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras que se han realizado en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos, según el estadio madurativo de sus linfoblastos.

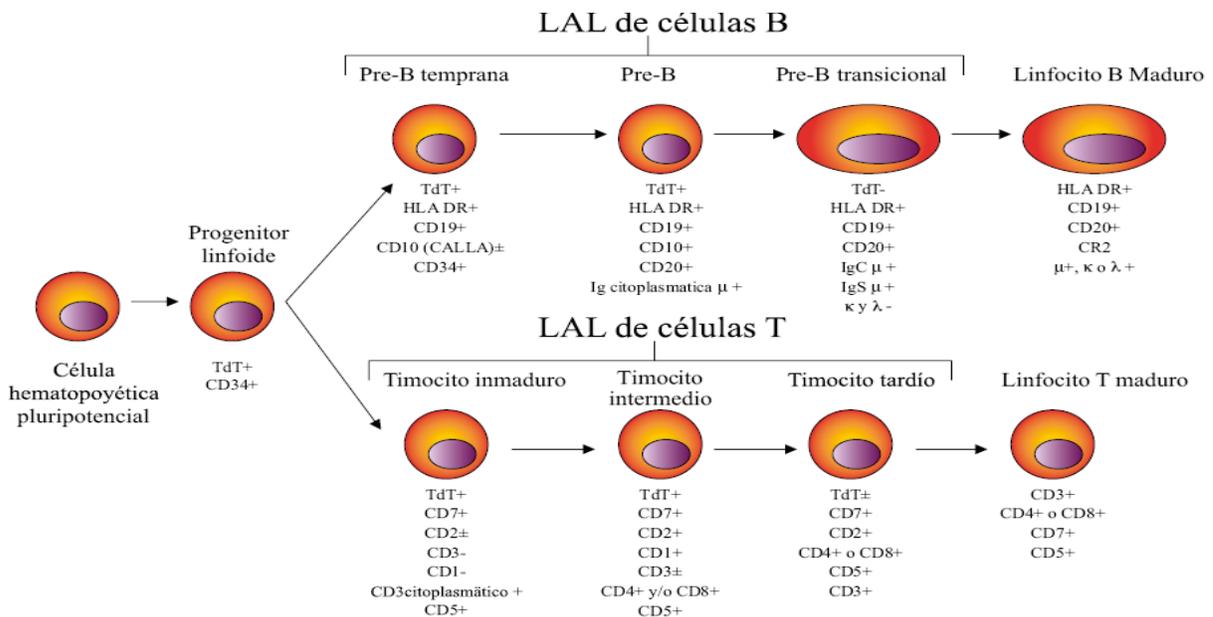


Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular, identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.

El fenotipo celular se define como aquellos marcadores de superficie e intracelulares, que precisan estirpes o linajes específico. 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. (Atiena, 2016)

Actualmente se han desarrollado más de 200 anticuerpos monoclonales (CD, cluster of differentiation, por sus siglas en inglés), los cuales pueden detectar antígenos asociados con los linajes hematopoyéticos y están disponibles a la venta. Usando un panel de anticuerpos monoclonales asociados con la etapa de maduración de las células B, los investigadores han subclasificado las LLA de precursores B, en diversas etapas de acuerdo al grado de diferenciación y maduración. Sin embargo, ninguno se utiliza de manera aislada para establecer el diagnóstico (Maran, 2015)

La elección del panel diagnóstico puede variar entre instituciones y laboratorios, en general, para la clasificación de leucemias linfoblástica se incluyen anticuerpos para antígenos de células T (CD3, CD5 y/o CD7) y antígenos de células B (CD10, CD19, CD20 y CD22 (Anna Porwit, 2018)

Es importante señalar que no todos los casos de LLA expresan antígenos para un solo linaje, ya que se han reportado numerosos casos donde las células expresan características de más de un linaje hematopoyético.

Las leucemias agudas con este tipo de expresión aberrante de antígenos, incluye casos de LLA que expresan antígenos mieloides asociados (My⁺ ALL), y casos de leucemias mieloides agudas que expresan antígenos linfoides asociados (Ly⁺AML). En observaciones epidemiológicas, se ha demostrado que los pacientes con My⁺ALL y Ly⁺AML (infidelidad de linaje), no tienen diferencias significativas en el pronóstico de su enfermedad.

En contraste, las leucemias agudas de linaje mixto (linaje ambiguo) representan a un grupo heterogéneo de leucemias poco comunes y con escasa diferenciación, que poseen características de ambos linajes: linfoides y mieloides. (Elisa Dorantes-Acostaa, 2013)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las leucemias de linaje mixto (MPAL) con base en la expresión de marcadores específicos, en el caso de las células T, por la expresión del CD3 citoplasmático, y en el caso de antígenos mieloides, por la expresión de mieloperoxidasa (MPO) y con antígenos de diferenciación monocitoide. En el caso de las leucemias de progenitores de células B, no define un antígeno único o específico, pero se recomienda que expresen fuertemente CD19 junto con otro antígeno de linaje de células B asociado, o en caso de una débil expresión de CD19, se debe tener la expresión de al menos 3 marcadores de linaje B. Adicionalmente, la OMS reconoce 2 categorías distintas de MPAL; aquellas que presentan la $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$ y las MPAL con $t(v;11q23)/MLL$. Los otros casos de MPAL se identifican como NOS (no especificadas, por sus siglas en inglés)

El grupo del Hospital St. Jude, propone definir a las leucemias agudas bifenotípicas (BAL) cuando las características de 2 linajes se presentan en una misma población de blastos, mientras que las leucemias bilineales son definidas como características de 2 linajes en distintas poblaciones de blastos de un mismo paciente. (Elisa Dorantes-Acostaa, 2013)

Otro sistema de clasificación fue fundado por el Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL), el cual ha creado un sistema basado en puntajes que dan grados de especificidad a los linajes hematopoyéticos linfóide y mielóide, expresados en las células leucémicas.

El grupo del EGIL propone un sistema de clasificación para distinguir los casos de BAL, 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 o marcadores seleccionados por el EGIL fueron para el linaje B-linfóide: el CD79a, que corresponde a una proteína transmembrana unida a inmunoglobulina, que forma parte del receptor para el reconocimiento de los linfocitos B, también seleccionaron el CD22.

Para el linaje T-linfóide, el CD3 que se une al receptor de células T y que se expresa en el citoplasma en el desarrollo temprano del linaje T.

Para el linaje mieloide la mieloperoxidasa (MPO) que puede ser detectada por inmunocitoquímica convencional o anticuerpos monoclonales, contra la cadena α de MPO en forma de proenzima. (J. Loke, 2019)

CARIOTIPO

En la mayor parte de las leucemias se encuentra alteración cromosómica. Esto porque la LLA proviene de una célula madre linfopoyética que ha sufrido daño genético, y que origina transformación maligna y proliferación no controlada de la misma. Se estima que 70% de niños pueden ser clasificados en subgrupos terapéuticos según el cromosoma dañado. La aparición de hiperdiploidías (>50% cromosomas) e hipodiploidías (menos de 45 cromosoma) tiene relevancia clínica. Las primeras ocurren en 25% de los casos de niños, esto puede llevar a un pronóstico favorable. Las translocaciones son los cambios de cariotipo de la LLA más significativos clínica y biológicamente. Muchas de las translocaciones identificadas en los casos de LLA de células B y T se originan por errores en los mecanismos de recombinación normal que dan lugar a los genes del receptor de los antígenos. Una alteración frecuente en las LLA es el cromosoma Filadelfia con $t(9q+;22q-)$ (q34.1;q11.2) que produce también el gen quimérico llamado BCR/ABL (breakpoint cluster region/Abelson), que codifica la síntesis de las proteínas p190, característica de leucemia linfoblástica, y p210, de leucemia mieloide crónica, ambas con función de tirosinasa. El cromosoma Filadelfia aparece en 2% de los casos adultos y la manifestación de esta alteración se vincula con mal pronóstico. El gen MLL (mixed lineage leukemia) (11q23) se localiza en el cromosoma 11 y se encuentra alterado en las leucemias linfoblástica y mieloide agudas, predomina en el segundo tipo, secundario al empleo de fármacos inhibidores de la topoisomerasa II, y en algunas LLA de estirpe B. Se asocia con mal pronóstico (Ramos, 2011)

CLASIFICACIÓN:

Hay varios sistemas de clasificación de la leucemia linfoblástica Aguda. La clasificación es de uso general determinar el tratamiento y predecir el pronóstico del cáncer.

La clasificación (FAB) francés-americano-británica:

- L1 - Alrededor 25 a los 30% de casos adultos y los 85% de casos de la niñez de TODOS están de este subtipo. En este tipo pequeñas células se ven con: o dimensión de una variable nuclear regular o cromatina homogénea o nucléolo pequeño o ausente o citoplasma escaso

- L2 - Los Alrededor 70% de casos adultos y los 14% de casos de la niñez son de este tipo. Las células son grandes y o las dimensiones de una variable variadas con: o dimensión de una variable nuclear irregular o cromatina heterogénea o nucléolo grande

- L3 - Esto es un subtipo más raro solamente con el 2%. En este tipo las células son grandes y uniformes con las vacuolas (burbuja como características) en el citoplasma que cubre el núcleo. Esta clasificación fue abandonada por la Organización Mundial de la Salud porque los subtipos L1 y L2 no se podrían distinguir en términos de síntomas clínicos, pronóstico y anormalidades genéticas. El Linfocito B maduro TODO o el tipo L3 ahora se clasifica como el linfoma/leucemia de Burkitt (American Cancer Society, 2018)

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO DE LA LEUCEMIA:

- El tipo de linfocito (células B o células T) de donde los blastos provienen.
- Grado de madurez de los blastos.

LLA de células B: En alrededor de 80% a 85% de los niños con LLA, la leucemia comienza en las células B. Existen varios subtipos de LLA de células B: - LLA de células precursoras B tempranas (también llamada LLA pro-B). - LLA común. - LLA pre-B - LLA de células B maduras (también llamada leucemia de Burkitt) Este tipo es poco frecuente, ya que representa sólo alrededor del 2% al 3 % de la LLA infantil. Es esencialmente la misma que el linfoma de Burkitt y se trata diferente a la mayoría de las leucemias.

LLA de células T: aproximadamente de 15 a 20% de los niños con LLA tienen este tipo de leucemia, que afecta a los niños más que a las niñas, y generalmente afecta a niños de más edad que la LLA de células B. Además, causa con frecuencia un agrandamiento del timo, lo que algunas veces puede causar problemas respiratorios. También se puede propagar al líquido cefalorraquídeo en las etapas tempranas de la enfermedad (American Cancer Society, 2018)

Table 3
The AIEOP-BFM subclassification of ALL^a

Subtype	Discriminators	Remarks
B-I (pro-B)	CD10 ^{neg}	BCP-ALL lineage criteria fulfilled
B-II (common)	CD10 ^{pos}	
B-III (pre-B)	igM ^{pos}	CD10 ^{neg} or weak/pos may occur ^b
B-IV (mature B)	κ- or λ-chain ^{pos}	may occur with FAB L1/L2 morphology ^c
T-I (pro-T) ^d	only iCD3 ^{pos} and CD7 ^{pos}	T-ALL lineage criteria fulfilled
T-II (pre-T)	≥1 of CD2 ^{pos} , CD5 ^{pos} , CD8 ^{pos}	surface (s) CD3 ^{weak pos} allowed ^e
T-III (cortical T)	CD1a ^{pos}	sCD3 ^{weak} may occur ^e
T-IV (mature T)	CD1a ^{neg} and sCD3 ^{pos}	sCD3 ^{strong} or sCD3 ^{weak pos} with TCR ^{pos}
ETP (only additive to T-I or T-II)	CD1a ^{neg} , CD8 ^{neg} usually CD5 ^{neg} or weak pos and ≥1 ^{pos} of HLADR, CD11b,13,33,34,65,117	if CD5 ^{strong pos} ; ≥2 ^{pos} of HLADR, CD11b,13,33,34,65,117; sCD3 ^{weak pos} may occur ^e

^aAdapted from Refs. 8 and 9.

^bCD10^{neg/weak} B-III is frequently associated with MLL-rearrangements (12).

^cLight-chain^{pos} cases without FAB L3-morphology and without MYC-translocation are eligible for conventional ALL treatment, and thus must be separated from Burkitt-type mature B-ALL (40–43).

^dT-I is very rare and can be reported together with T-II (as T-I/II).

^eDim or even more frequently partial surface positivity with CD3 (e.g., in a minor blast subpopulation) occurs when sensitive methodology is used and should not mislead to diagnose mature T-ALL in the absence of TCR expression.

CLASIFICACIÓN POR GRUPOS DE RIESGO:

CRITERIO PARA RIESGO ESTANDAR (RS) linaje B

Todos los criterios deben ser cumplidos

- Buen respondedor a la prednisone (PGR): blastos en sangre periférica día 8 de la inducción <1000/μL y
- edad ≥ 12 meses - < 6 años. Leucocitos al diagnóstico < 20,000/μL
- SNC-1 y 2
- médula ósea en M1 ó M2 al día 15 y médula ósea en M1 al día 33.
- no haber sido tratado con esteroides en el último mes antes del diagnóstico de LLA.

CRITERIO PARA RIESGO INTERMEDIO (RI) linaje B

Cualquier uno de estos criterios sin presencia de criterio de alto riesgo

- Edad ≥ 6 años
- leucocitos al diagnóstico ≥ 20,000/μL
- Pacientes de RS que recibieron tratamiento de esteroides en el mes previo al diagnóstico

CRITERIO PARA RIESGO ALTO (RA):

Cualquier de estos criterios

- Edad < 1 año
- Linaje T
- Mal respondedor a la prednisona (PPR): blastos en sangre periférica día 8 de la inducción $\geq 1000/\mu\text{L}$ RS y RI con médula ósea en M3 al día 15, Médula ósea M2 ó M3 al día 33
- Translocación (9;22) ó t(4;11) ó t(1;19), ó SNC-3 Infiltración testicular al diagnóstico Hipodiploidías (< 45 cromosomas) (Vasquez, Peña, & Pacheco, 2016)

Nueva version AHOPCA LLA-2015 V abril con L-ASP 2016

Grupo de riesgo	RS	RI	RA
Linaje	B	B	ALL-T o B
Edad	≥ 1 año - < 6 años y	≥ 6 años o	< 1 año
Leucocitos	< 20,000/ μL	$\geq 20,000/\mu\text{L}$	*
Respuesta a PDN día 8	PGR<1000 blastos/ μL	PGR<1000 blastos/ μL	PPR ≥ 1000 blastos/ μL
Médula ósea día 15	M1 ó M2	M1 ó M2	M3
Médula ósea día 33	M1	M1	M2 ó M3
Translocaciones	Ausentes o no conocidas	Ausentes o no conocidas	t(4;11);t(9;22); t(1;19)
CNS	SNC-1 ó 2	SNC-1 ó 2	SNC-3
Infiltración testicular	Ausente	Ausente	presente
Hipodiploidía	Ausente o no conocida	Ausente o no conocida	< 45 cromosomas
	Todos los criterios deben ser cumplidos	Todos los criterios deben ser cumplidos	Al menos un criterio debe ser cumplido

TRATAMIENTO

El tratamiento será de acuerdo al riesgo, basado en las características al diagnóstico de la edad, el recuento de glóbulos blancos, inmunofenotipo B ó T, translocaciones, respuesta a la prednisona al día 8, compromiso al sistema nervioso central (SNC), infiltración testicular, hipodiploidías y enfermedad mínima residual (MRD) al día 33 en los países en los que este se realice.

Las fases de tratamiento serán:

PRE-FASE Y INDUCCION

CONSOLIDACION (EN LOS RI Y RA)

ALTAS DOSIS DE MTX

REINDUCCION

MANTENIMIENTO (Vasquez, Peña, & Pacheco, 2016)

Todos los pacientes inician con una Pre-fase con prednisona del día 1 al 8, al final de la cual se evaluará la respuesta temprana en el día 8.

La terapia de inducción durará cinco semanas incluyendo los siete días de la PRE-Fase con prednisona.

La terapia de consolidación durará 5 semanas (en los RI y RA).

La duración del tratamiento será de 104 semanas para los tres grupos iniciando la cuenta desde el día 1 de la Pre-fase.

Recomendaciones previas al inicio de tratamiento.

Evaluar compromiso extramedular, además del SNC, como mediastino, compromiso testicular o adenopatías voluminosas, ya que las mismas deben estar en remisión en la evaluación de respuesta del mes de tratamiento, para considerarse en el riesgo determinado. Confirmar la viabilidad del material extraído para los estudios citogenéticas y de biología molecular (en general en 48 hs los laboratorios nos pueden confirmar la utilidad del material). Evaluar el riesgo de SLTA para adecuar la prevención.

PERFIL DE TRATAMIENTO

Riesgo estándar: cinco fases: pre-fase, inducción, admtx, reinducción y mantenimiento.

Riesgo intermedio: siete fases: pre-fase, inducción, consolidación, admtx, reinducción I, interim, reinducción II y mantenimiento.

Riesgo alto: nueve fases: pre-fase, inducción, consolidación, admtx, reinducción I, interim I, reinducción II, interim II, reinducción III y mantenimiento.

RIESGO ESTÁNDAR

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	DIAS
PREFASE			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	Días 1-7
INDUCCION-Fase Ia			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	Días del 8 al 28.
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	Días 8, 15, 22, 29.
L-ASP	10,000 U/m ²	I.M.	Días 12, 15, 18, 21, 24 27, 30 y 33
Daunorubicina	30 mg/m ²	I.V.	Días 8 y 15 ó 22 ó 29 (dos dosis en total), administrar si la cuenta de los neutrófilos es > 500 10 ⁹ /L y el paciente se encuentra en buena condición clínica.
MTX intratecal	según la edad	I.T.	Días 8, 15, 22, 29.
Leucovorina (LCV)	5 mg/m ² (max 5 mg)	V.O.	a las 24h y 30h de la IT días 8 y 22
AD MTX			
Metotrexate	1 g/m ² /dosis	I.V. inf. 36 horas	Días 1, 15, 29, 43 10% en 30 minutos y 90% en 35.5 horas
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 1 al 56.
Leucovorina (LCV)	15 mg/m ² /dosis	I.V. o V.O.	Horas post-inicio MTX 48, 54, 60.
MTX intratecal	según edad	I.T.	Días 1, 15, 29, 43
PROTOCOLO III (REINDUCCION)			
Dexametasona	6 mg/m ² /día	V.O.	1 al 14
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	Días 1, 8.
Adriamicina	30 mg/m ²	I.V.	Días 1, 8.
L-ASP	10,000 U/m ²	I.M.	Días 5, 8, 12 y 15.

Ciclofosfamida	500 mg/m ²	I.V.	Día 22.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	Días 22-25 y 29-32.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 22 al 35.
MTX	según edad	I.T.	Días 22, 29.
MANTENIMIENTO (cada 9 semanas)			
6-Mercaptopurina	100 mg/m ² /día	V.O.	Días 2-11, 23-32 y 44-53
Metotrexate	240 mg/m ² en 3 horas	I.V.	días 1, 22 y 43 10% en 30 minutos y el 90% en 2.5 horas
Leucovorina (LCV)	5 mg/m ² /dosis, a las 36 y 42 h	V.O.	Días 2, 23 y 44
Dexametasona	4 mg/m ² /día	V.O.	Días 1-5
Vincristina	1,5 mg/m ² , máx 2 mg	I.V.	Día 1
MTX	según la edad	I.T.	Día 1 hasta cumplir un total de 18 dosis.

RIESGO INTERMEDIO.

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	DIAS
PREFASE			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	Días 1-7
INDUCCION (Fase Ia)			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	Días del 8 al 28.
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	Días 8, 15, 22, 29.
L-ASP	10,000 U/m ²	I.M.	Días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33
Daunorubicina	30 mg/m ²	I.V.	Días 8 y 15
MTX intratecal	según la edad	I.T.	Días 8, 15, 22, 29.
Leucovorina (LCV)	5 mg/m ² (max 5 mg)	V.O.	a las 24h y 30h de la IT días 8 y 22
Consolidación (Fase IB)			
Ciclofosfamida	1 g/m ²	I.V.	Días 36 y 64.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 36 al 63.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	Días 36-39; 43-46; 50-53; 57-60.
MTX	según edad	I.T.	Días 43, 57.
AD MTX			
Metotrexate	1 g/m ² /dosis	I.V. inf. 36 horas	Días 1, 15, 29, 43 10% dosis en 30 minutos y 90% en 35.5 horas

6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 1 al 56.
Leucovorina (LCV)	15 mg/m ² /dosis	I.V. o V.O.	Horas post-inicio MTX 48, 54, 60.
MTX intratecal	según edad	I.T.	Días 1, 15, 29, 43
PROTOCOLO III (REINDUCCION)			
Dexametasona	6 mg/m ² /día	V.O.	1 al 14
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	Días 1, 8.
Adriamicina	30 mg/m ²	I.V.	Días 1, 8.
L-ASP	10,000 U/m ²	I.M.	Día 5, 8, 12 y 15.
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	I.V.	Día 22.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	Días 22-25 y 29-32.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 22 al 33.
MTX	según edad	I.T.	Días 22, 29.
INTERIM-(entre los dos protocolos III - duración 6 semanas)			
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Cada día
Metotrexate	20 mg/m ²	I.V. o V.O.	Cada 8 días
MANTENIMIENTO (cada 9 semanas)			
6-Mercaptopurina	100 mg/m ² /día	V.O.	Días 2-11, 23-32 y 44-53
Metotrexate	240 mg/m ² en 3 horas	I.V.	Días 1, 22 y 43 10% en 30 minutos y el 90% en 2.5 horas
Leucovorina (LCV)	5 mg/m ² /dosis, a las 36 y 42 h	V.O.	Días 2, 23 y 44
Dexametasona	4 mg/m ² /día	V.O.	Días 1-5 cada
Vincristina	1,5 mg/m ² , máx 2 mg	I.V.	Día 1
MTX	según la edad	I.T.	Día 1 hasta cumplir un total de 18 dosis.

RIESGO ALTO.

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	DIAS
PREFASE			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	Días 1-7
INDUCCION (Fase IA)			
Prednisona	60 mg/m ² /día	V.O.	Días del 8 al 28.
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	Días 8, 15, 22, 29.
L-ASP	10,000 U/m ²	I.M.	Días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33
Daunorubicina	30 mg/m ²	I.V.	Días 8, 15, 22 y 29.
MTX intratecal	según la edad	I.T.	Días 8, 15, 22, 29.
Leucovorina (LCV)	5 mg/m ² (max 5 mg)	V.O.	a las 24h y 30h de la IT días 8 y 22

CONSOLIDACION (Fase IB)			
Ciclofosfamida	1 g/m ²	I.V.	Días 36 y 64.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 36 al 63.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	Días 36-39; 43-46; 50-53; 57-60.
MTX	según edad	I.T.	Días 43, 57.
AD MTX			
Metotrexate	1 g/m ² /dosis	I.V. inf. 36 horas	Días 1, 15, 29, 43-10% de la dosis en 30 minutos y el 90% en 35.5 horas
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 1 al 56.
Leucovorina	15 mg/m ² /dosis	I.V. o V.O.	Horas post-inicio MTX 48, 54, 60.
MTX intratecal	según edad	I.T.	Días 1, 15, 29, 43
PROTOCOLO III (REINDUCCION)			
Dexametasona	6 mg/m ² /día	V.O.	1 al 14
Vincristina	1.5 mg/m ²	I.V.	Días 1, 8.
Adriamicina	30 mg/m ²	I.V.	Días 1, 8.
L-ASP	10,000 U/m ²	I.M.	Días 5, 8, 12 y 15.
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	I.V.	Día 22.
ARA-C	75 mg/m ²	I.V.	Días 22-25 y 29-32.
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Días 22 al 33.
MTX	según edad	I.T.	Días 22, 29.
INTERIM-(entre cada uno de los protocolos III - duración 6 semanas)			
6-Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	V.O.	Cada día
Metotrexate	20 mg/m ²	I.V. o V.O.	Cada 8 días
MTX	según edad	I.T.	Días 15 y 22. Solamente en el primer Interim; puede
Radioterapia	12 Gy ó 18 Gy	Radio. Externa	Durante el primer Interim, en los pacientes que está indicada
MANTENIMIENTO (cada 9 semanas)			
6-Mercaptopurina	100 mg/m ² /día	V.O.	Días 2-11, 23-32 y 44-53
Metotrexate	240 mg/m ² en 3 horas	I.V.	Días 1, 22 y 43
Leucovorina (LCV)	5 mg/m ² /dosis, a las 36 y 42 h	V.O.	Días 2, 23 y 44
Dexametasona	4 mg/m ² /día	V.O.	Días 1-5 cada
Vincristina	1,5 mg/m ² , máx 2 mg	I.V.	Día 1
MTX	según la edad	I.T.	Día 1 hasta cumplir un total de 18 dosis.

Recibirán radioterapia craneal posterior al primer protocolo III los pacientes de RA con:
SNC-3.

LLA-T con > 100,000 leucocitos al momento del diagnóstico.

LLA-T con mala respuesta a la prednisona.

Hipodiploidias (< 45 cromosomas).

Presencia de t(4;11) ó t(9;22).

Parálisis central de nervios craneales o masa cerebral.

Resistencia a la fase IA (Vasquez, Peña, & Pacheco, 2016)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la púrpura trombocitopénica idiopática (presencia de trombopenia aislada de origen autoinmune), anemia aplásica (se debe realizar biopsia de MO), linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, leishmaniasis, síndrome hipereosinofílico, etc.

También, otros tumores de la edad pediátrica pueden confundirnos en nuestro diagnóstico. Es el caso del neuroblastoma, retinoblastoma o del rhabdomyosarcoma, que por sus localizaciones podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones. (Agriello & Cazap, 2017)

VII DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Es un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

Área de estudio: Se realizó en el Servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, ubicado en el barrio Ariel Darse del Distrito V del municipio de Managua, capital de la República de Nicaragua.

Universo: Lo constituyeron los expedientes clínicos de los pacientes a los cuales se les hizo el diagnóstico de LLA en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el periodo comprendido.

Muestra: Lo constituyeron 100 expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de 1 de enero de 2016 – 1 de enero de 2019 en el servicio de hematología del hospital Manuel de Jesús rivera, los cuales cumplieron con los criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

1. Edad: 1 mes a 15 años
2. Diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda por Aspirado de Médula Ósea.
3. Diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda debut desde el 1ro de enero del 2016 al 1ro de enero del 2019.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes menores de 1 mes y mayores de 15 años.
2. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda y leucemia de células B madura
3. Expedientes incompletos.
4. Expedientes pasivados.

La muestra es de tipo probabilística y la técnica de obtención de la muestra se obtuvo de acuerdo con la fórmula para números finitos.

$$\frac{z\alpha^2 p \cdot q N}{e^2(N - 1) + z\alpha^2 p \cdot q}$$

Z alfa: 1,96 (corresponde al valor de z para un nivel de confianza del 95%)

p: 0,5 (en caso de máxima variabilidad)

q: 0,5 (corresponde a 1-p)

N: tamaño del universo

e: 0.1 (precisión del 10%)

Operacionalización de las variables

Se hizo en base a la última edición del libro del “Metodología de la Investigación Científica” del Dr. Julio Piura López, en el cuál, recomienda poner definición operacional, valor, indicador y escala de la variable si lo amerita la misma. (López, 2012)

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR
Edad	Meses contabilizados hasta el día que pasó consulta.	Anotado en el expediente	Años
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al sexo masculino del femenino.	Anotado en el expediente	Masculino Femenino
Procedencia	Asentamiento humano donde reside el paciente.	Anotado en el expediente	Urbano Rural
Etnia	Características fenotípicas, y culturales que caracterizan determinado grupo poblacional	Anotado en el expediente	Mestizo Criollo Misquito Otros
Presentación clínica	Manifestaciones clínicas determinadas por la afectación a medula ósea	Anotado en el expediente	Síndrome infiltrativo Síndrome infeccioso Síndrome hemorrágico Síndrome anémico
Tiempo de aparición de los síntomas hasta el	Tiempo transcurrido desde aparición de primeros	Anotado en el expediente	< 15 días 15 días-1 mes >1 - >1 mes

momento del diagnostico	síntomas hasta que se realiza el diagnostico		
Hallazgos al examen físico	Manifestaciones clínicas	Anotado en el expediente	Palidez Hepatomegalia Esplenomegalia Petequias
Hemoglobina	Hemoproteína cuya función es transportar oxígeno a los tejidos	Anotado en el expediente	< 7 g/dl 7-10 g/dl >7 g/dl
Leucocitos	Conteo de leucocitos en sangre periférica	Anotado en el expediente	< <20000 mm ³ >20000—<50,000 >50000 mm ³
Plaquetas	Elementos formados en la médula ósea que circulan en la sangre. Se adhieren en el sitio de una herida para iniciar el proceso de coagulación.	Anotado en el expediente	< 50000 x mm ³ >50000<100000 >100000 x mm ³
Presencia de Blastos en Extendido periférico	Células tumorales de la leucemia que no siguen el proceso de maduración normal	Anotado en el expediente	Si No
Clasificación inmunofenotípica	Clasificación inmunofenotípica por citometría de flujo, según el estadio madurativo de sus linfoblastos.	Anotado en el expediente	BI-pro B BII Common BIII pre B BIV Madura TI pro TII pre TII cortical TIV Madura

Método, técnica e instrumento de recolección de datos.

La recolección de los datos fue suministrada por el departamento de Estadísticas del Hospital Infantil La Mascota, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes en estudio, el instrumento para la recolección de la información fue mediante la ficha de recolección de datos, (ver anexo1) la cual estuvo conformada por cuatro ítems.

También se obtuvo información de los libros de registro del laboratorio de hemato-oncología, así como de la base de datos del mismo.

Procedimiento para la recolección de datos.

Se procedió a obtener la autorización de la dirección de la institución para la elaboración del estudio.

Para la aplicación de la ficha de recolección de datos se elaboró una carta dirigida al responsable del departamento de estadística, con el fin de autorizar la búsqueda y la revisión de expedientes

Una vez identificados los expedientes de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se seleccionaron para recolectar la información y llenar la ficha de recolección de datos.

Plan de tabulación y análisis estadísticos

Se utilizó el software del Centro de Control de las Enfermedades (CDC) de Atlanta-USA, Epi info versión 7,2 en el cual se realizaron tablas de salidas de distribución y frecuencia absoluta y relativa, así como porcentaje general y acumulado.

Se generaron tablas de datos cruzando las variables por cada objetivo y elaborando gráficos que permitieran la mejor interpretación de la información obtenida

Consideraciones éticas:

En general, se respetaron los principios establecidos en la declaración de Helsinki, para la realización de investigación de los seres humanos; que consisten en: autonomía que radicó en la confidencialidad y anónimo en el manejo de la revisión del expediente clínico de los participantes donde se extrajo información que se utilizó en este estudio.

VIII RESULTADOS

Fueron revisados 100 expedientes de pacientes con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda ingresados en el periodo del 1 enero de 2016 a 1 de enero del 2019; cumpliendo todos con los criterios de inclusión.

Referente a las características epidemiológicas se encontró que el sexo masculino tuvo un mayor número de casos con el 54%, mientras tanto el sexo femenino un 46%. (ver tabla #1)

Con respecto a la edad, el 54% de los pacientes se encontraban en las edades de 1 a 6 años, un 25 % en las edades de 7 a 10 años, un 12 % correspondía a pacientes de 11 a 15 años, y el 5% a niños menores de 1 año. (ver tabla#2)

La mayoría de los pacientes en estudio fueron procedentes del departamento de Managua correspondiente a un 26%, seguido de la RAAN con un 12%, luego con menor número de casos y en orden descendente se encuentran Matagalpa con el 11%, Carazo con el 8%, los departamentos de Masaya, Chinandega y chontales tienen un 7% cada uno, le siguen Jinotega con el 6%, Estelí con el 3%, León, Madriz, Nueva Segovia, Rivas, RAAS, Rio San Juan tienen un 2% cada uno, y por ultimo Boaco con 1%. (ver tabla #3)

A su vez el 55% era procedente de la zona urbana y el 45% de la zona rural (ver tabla #4)

En cuanto a las características clínicas, el tiempo que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico el 50% fue de más de 1 mes, el 32% tardó de 15 días a 1 mes, y solo el 18% menos de 15 días. (ver tabla #5)

La forma de presentación clínica que predominó fue la de síndrome anémico con 85 %, seguido en orden descendente por síndrome infeccioso con 47%, síndrome infiltrativo con 35% , y por último el síndrome hemorrágico con 7%. (ver tabla #6)

Dentro de los principales exámenes complementarios se encontró que el 56% de los pacientes debuto con valores de hemoglobina menor de 7gr/dl, seguido de los valores de 7 a 10gr/dl con 29%, y un 15% más de 10gr/dl; Un 48% de pacientes presentaron valores de plaquetas mayor de 100,000mm³, 35% menos de 50,000 mm³, y un 17% con valores de 50,000 a 99,000 mm³; El conteo de leucocitos al momento del diagnóstico que predomino fue de menos de 20,000xmm³, seguido de los valores de >20,000-<100,000xmm³ y un 6% presento valores mayores de 100,000xmm³. El 29% presento neutrófilo menor de 1000, mientras que el 71% presento cifras mayores de 1000xmm³. (Tablas; 8,9,10,11)

En el extendido periférico se encontró la presencia de blastos el 68%, y el 32% restantes no presento blastos. (Tabla 12)

Al realizar el estudio del Inmunofenotipo se demostró que el mayor número de pacientes fueron clasificados como LLA Common, que corresponde al 79% de los casos, seguido de LLA BI pro B con el 8%, la LLA B III pre B y la LLA T III Cortical presentaron 6% cada una, en un menor número se presentó la LLA TII pre con el 1%. (ver tabla 13)

IX ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En la presente investigación se demostró que el sexo masculino se presentó en el 54% de los casos, la literatura consultada menciona que no existe un factor protector o desencadenante al pertenecer a cualquiera de los dos sexos, sin embargo, el sexo es un factor pronóstico de consideración; la paciente de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída. En nuestro estudio el predominio del sexo masculino concuerda con los resultados obtenidos en estudios previos.

En nuestro estudio se encontró que el 58% de los casos pertenecían al grupo etario de 1 a 6 años; eso quiere decir que, de acuerdo a la clasificación por categoría de casos del presente estudio, dichos pacientes pertenecen al grupo de los preescolares; si bien es cierto, que la literatura habla que las leucemias se presentan con más frecuentes en niños menores de cinco años, en este estudio se centró en este tipo de pacientes anteriormente expuestos. Se ha demostrado que dentro de los factores de riesgo se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, mientras que el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico.

Al interpretar los datos, respecto a la distribución Geográfica, se observa que en la ciudad de Managua se concentró el mayor número de casos, el cual coincide con el investigador mexicano Mejía Arangure (2005), quien afirma que, en las ciudades de mayor concentración geográfica, se reportan más casos de LLA, esto puede deberse a que hay mayor aglomeración poblacional, mayor exposición a contaminantes industriales, desechos sólidos peligrosos. Además, la facilidad para acudir a una unidad de salud es mayor en la ciudad, ya que en zonas rurales podría haber casos no reportados o que fallecen antes de poder ser trasladados a una unidad asistencial.

Respecto a el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico se encontró que a la mayoría de los pacientes se le realizó diagnóstico al haber transcurrido más de 1 mes desde el inicio de la sintomatología. El libro pediatra integral de la Sociedad Española de Pediatría Extra hospitalaria y Atención Primaria, en su capítulo de Diagnóstico precoz del cáncer en la edad pediátrica, sugiere que la tardanza en el diagnóstico se debe en gran parte a que su

presentación clínica con frecuencia es inespecífica y simula patologías comunes de curso benigno, lo que dificulta su diagnóstico en Atención Primaria. Dang-Tan y cols. agruparon los factores que influyen en el tiempo hasta el diagnóstico (TD) como dependientes de los padres y/o del paciente, de la propia enfermedad y del tipo del sistema sanitario. En nuestro país gracias a la creación del programa de hemato-oncología y la norma nacional para estas patologías, se ha logrado capacitar a un gran número de personal médico y de enfermería para lograr el diagnóstico precoz y una rápida derivación del paciente a un centro especializado pueden tener importantes implicaciones a nivel pronóstico y terapéutico.

En el presente estudio se demostró la importancia que tienen los valores de la BHC para determinar el diagnóstico, manejo y seguimientos de los pacientes con LLA, en dicho estudio se encontró que la mayoría de los pacientes presento valores de leucocitos menor de $20\,000 \times \text{mm}^3$ (72%), plaquetas en un (48%) mayor de 100 000, hemoglobina menor de 7mg/dL en un (56%) y neutrófilos mayor de 1000 en un (71%), aunque si bien es cierto que estas alteraciones reflejan el grado de insuficiencia medular secundario a infiltración de la misma, por lo encontrado podemos decir que en este grupo de pacientes raras veces, la LLA se presentó con pancitopenia severa.

En relación al estado nutricional se encontró que el 91% de los pacientes investigados se encontraban en normopeso, la literaturas como El tratado de Nelson de Pediatría no menciona el estado nutricional de los pacientes, sin embargo en estudios realizados en Society of Pediatric Oncology (SIOP) en Europa 2016, menciona que los signos de alarma que hacen pensar en la malignidad de una patología oncológico y hematológica dependen del estado nutricional, por lo se concluye que los pacientes pueden desarrollar dicha patología y encontrarse con un estado nutricional adecuado o no; sin embargo múltiples estudios han relacionado un estado nutricional deficiente (definido como peso y talla por debajo de 2 desviaciones estándar) con un pronóstico pobre en comparación de pacientes con un estado nutricional adecuado.

En el presente estudio se demostró que un (68%) de los pacientes diagnosticados con LLA presentaron Blastos en extendidos periféricos, en el Hospital de Chile Roberto del Río se realizó un trabajo acerca de epidemiología de la leucemia linfoblástica en pediatría el cual se menciona que cerca del 72% de los pacientes con diagnóstico de LLA presentaron blastos en extendido periférico.

Respecto a la clasificación inmunofenotípica fue similar a la de otros estudios, predominando la LLA común, lo que mejora el pronóstico de los pacientes, ya que se ha demostrado que los niños con leucemia aguda de células B reaccionan mejor que los que tienen leucemia de células T o de células B maduras.

X CONCLUSIONES

En las características epidemiológicas se encontró que la distribución geográfica de las leucemias linfoides agudas revela que gran parte de estas proviene de Managua, son de raza mestiza, con un ligero predominio del sexo masculino, y en edades de diagnóstico entre 1 a 6 años.

Clínicamente al momento del diagnóstico predominó la presencia de síndrome anémico; el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en su mayoría fue mayor a un mes ; al examen físico el signo que se presentó con mayor frecuencia fue la palidez cutáneo mucosa

La clasificación inmunofenotípica que predominó fue la LLA BII común.

XI.RECOMENDACIONES

A los médicos pediatras en formación y recién graduados realizar una buena historia clínica y un examen físico completo ya que el pediatra de Atención Primaria comparte la responsabilidad de disminuir el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico, identificando a aquellos pacientes sospechosos de leucemia u algún otro tipo de cáncer en la edad pediátrica y realizando una derivación precoz desde Atención Primaria a especializada. Esta disminución del TD puede tener un papel pronóstico para algunos tumores y, además, contribuye a la disminución de la ansiedad y el estrés vividos por los pacientes y sus familias durante el difícil período previo al diagnóstico de un cáncer infantil.

Continuar con la educación continua a médicos y personal de enfermería sobre diagnóstico precoz del cáncer infantil.

Continuar realizando estudios sobre este tema, con el fin de dar a conocer a la población la realidad del cáncer infantil en la actualidad

Seguir brindando el tratamiento gratuito y oportuno a pacientes con diagnóstico de leucemia y otros tipos de cáncer en la edad pediátrica.

XII BIBLIOGRAFÍA

- Agriello, E., & Cazap, N. (2017). *Leucemia Aguda • Guías de diagnóstico y tratamiento* (Vol. 21). buenos aires: sociedad Argentina de Hematología..
- American Cancer Society. (2018). Leucemia en niños. Boletín informativo 2015. *American Cancer Society*, 20-22. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- Anna Porwit, M. C. (2018). *Multiparameter Flow Cytometry in the Diagnosis of Hematologic Malignancies*. united Kingdom: Cambridge University Press.
- Armando Quero-Hernández, R. E. (2014). Características clínicas e inmunofenotípicas en un grupo de niños con leucemia aguda linfoblástica. *pediatria de Mexico*, 14(4), 16-17.
- Atiena, L. (2016). leucemia linfoblástica aguda. *pediatria integral*, 380-389..
- Baez, I. F. (2007). *Normas de Hemato-oncología pediátrica*. Managua, Nicaragua: ARDISA..
- Bhatia, S. (2004). Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for. *Curr Opin Pediatr*, 32-34. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14758108>
- Drew Provan, T. B. (2017). *manual de hematología clínica* (86-88 ed.). madrid: Elsevier España.
- Elisa Dorantes-Acostaa, A. M.-S.-O. (2013). Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gaceta Mexicana De Oncología*, 136-142.
- Facundo, L. (2014). Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 73, 20-22.
- Gretel González Gilart, D. S. (Diciembre de 2014). Características clínicas y epidemiológicas de las leucemias en el niño. *MEDISAN*, 52-54
- Guerrero, P. (2015). Leucemia en niños. Boletín informativo 2015. *American Cancer Society*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- H, O.-S. (2015). *medicina e investigación*.
- Humberto, E., & Linares, A. (2017). fundamentos de oncología pediátrica. *revista de universidad nacional de Colombia(facultad de medicina)*, 50-62.

- J. Loke, B. S. (2019). *Fast Facts: Leucemia: Desde la mutación genética inicial hasta el apoyo para la supervivencia*. oxford: Karger Medical and Scientific Publishers.
- López, J. P. (2012). *Metodología de la Investigación Científica. Un modelo integrador* (7 ed.). Managua: XEROX.
- Maran, v. (2015). Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 31(3), 10-11.
- mejia, j. m. (2015). Epidemiología de la leucemia en niños parte 1. *Revista Médica del IMSS*, 222-223.
- Nelson. (2013). *Tratado de Pediatría*. Barcelona, España: Elsevier.
- Ortega M, O. M. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. *Medicina Interna De Mexico*, 23(1), 26-31.
- ortega, m. (2013). leucemia linfoblastica aguda. *medigraphic*, 26-23.
- pacheco, c. (1996). Incidencia de la leucemia linfoide aguda. *Nicaragua*.
- polo, a. (enero-Marzo de 2014). Características clínico epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Aguda del. *Horizonte Médico*, 14(1), 18-23.
- Ramos, m. (2011). Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda. *Anales de Anales de Pediatría*, 23-26.
- Relling, p., & Raul, R. (2012). *Childhood Leukemias* (Vol. 3). New York, EEUU: Cambridge University.
- Sons, J. W. (2015). *Flow Cytometry of Hematological Malignancies*. venice, italy: gersington Rood, Oxford.
- Tercero, G., & T, m. (2013). *Frecuencia de Leucemia Linfoide Aguda en niños menore de 15 años atendidos en el Hospital Manuel de Jesus Rivera " La*. Managua: UNAN-Managua.
- Vasquez, R., Peña, A., & Pacheco, C. (2016). *Protocolo centroamericano para el tratamiento de la leucemia linfoblastica aguda en niños recién diagnosticados*. AHOPCA 2015.
- W. Hiddemann, T. B. (2013). *Acute Leukemias: Pharmacokinetics and Management of Relapsed and Refractory Disease*. Berlin: Springer Science & Business Media.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Tema: Características clínicas, epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 enero 2016- enero 1 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera

Expediente: _____ **Fecha de Diagnóstico:** _____

I. Datos Generales:

Edad: Menor de 1 año ___ 1 a 6 ___ 7 a 10años ___ 11-15 años ___

Sexo

Masculino ___ Femenino ___

Raza.

Mestizo ___ Criollo ___ Misquito ___ Otros ___

Procedencia

Urbano ___ Rural ___

Departamento de Procedencia: _____

II. Características clínicas

Estado nutricional: _____

Manifestaciones clínicas

Síndrome anémico ___ Síndrome hemorrágico ___

Síndrome infeccioso ___ Síndrome infiltrativo ___

Tiempo de aparición de los síntomas hasta diagnóstico

<15 días ___ 15 días- 1 mes ___ >un mes ___

Hallazgos al examen físico

Hepatomegalia ___ Adenopatías ___

Esplenomegalia ___ Petequias ___

Palidez cutaneomucosa ___ Fiebre ___

III. Exámenes de laboratorio.

Hallazgos de la Biometría al diagnóstico

Hemoglobina (g/dl)

< 7 ___ 7 -10 ___ >10 ___

Leucocitos (x mm³)

< 20000 ___ >20000 – <50,000 ___ >50000 ___

Neutrófilos (x mm³)

< 1000 ___ 1000 ___

Plaquetas (x mm³)

< 50000 ___ >50000 _ < 100000 ___ >100000 ___

Presencia de blastos en extendido periférico

Sí ___ No ___

I. Clasificación Inmunofenotípica

BI-pro B ___ BII Common ___ BIII pre B ___ BIV Madura ___

TI pro ___ TII pre ___ TII cortical ___ TIV Madura ___

ANEXO.2. GRÁFICAS Y TABLAS.

Tabla 1: Distribución según sexo.

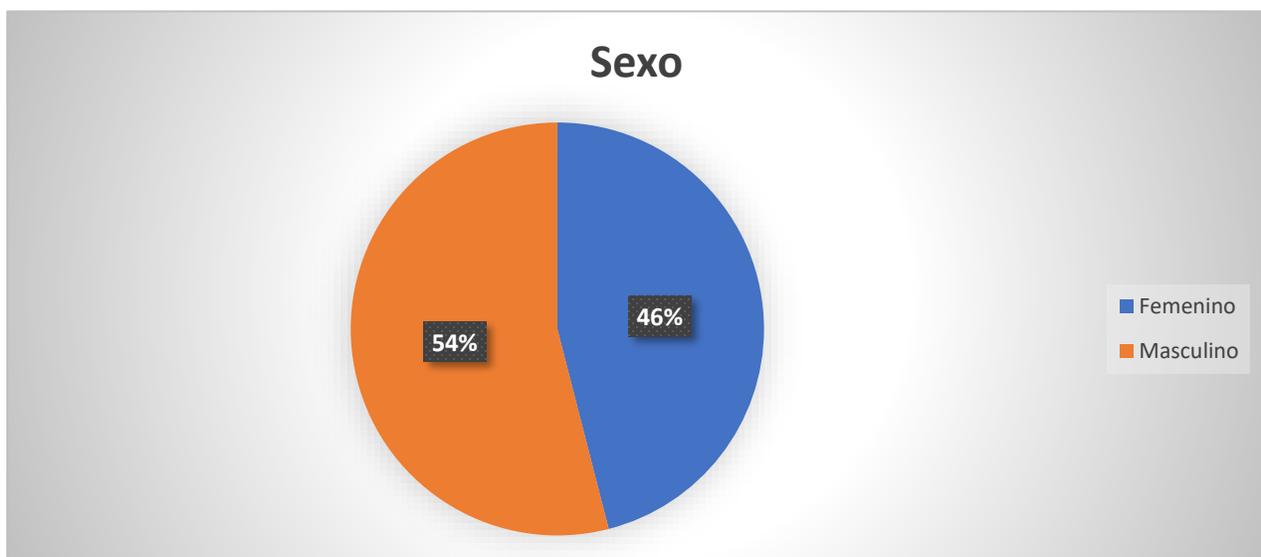
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016- 1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

Sexo	Frequency	Percent	Cum. Percent
Femenino	46	46.00%	46.00%
Masculino	54	54.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Grafico 1: Sexo de los infantes.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016- 1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: Ficha de recolección de datos

Tabla 2: Distribución según edad.

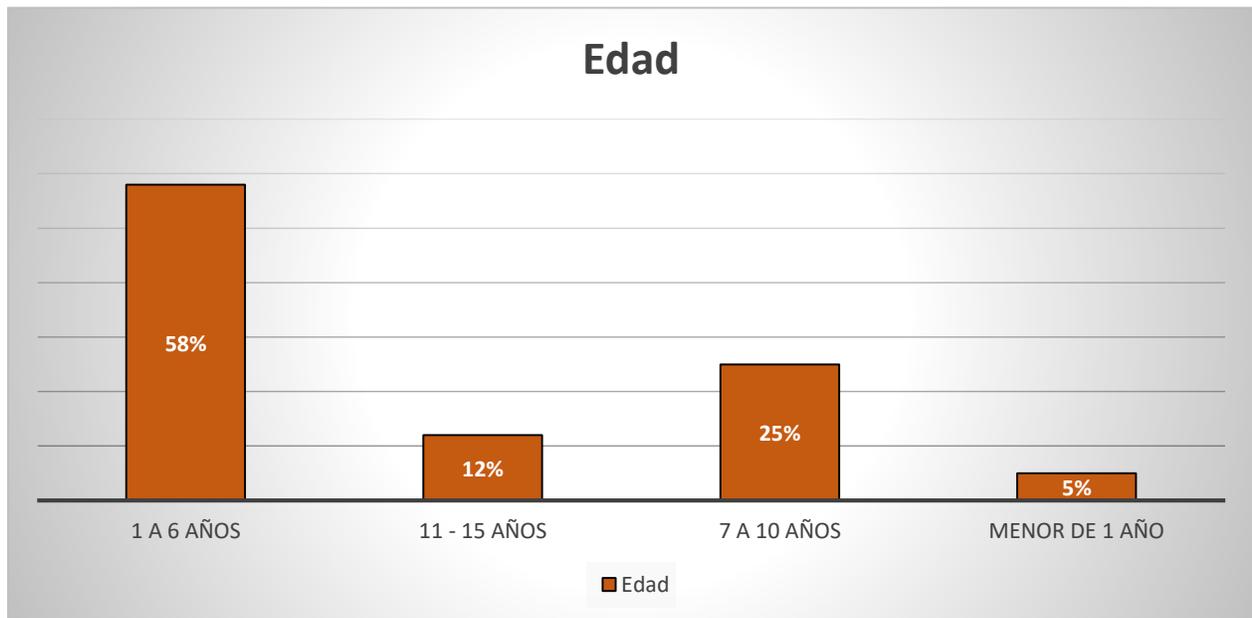
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de enero 2016- enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

Edad	Frequency	Percent	Cum. Percent
Menor de 1 año	5	5.00%	5.00%
1 a 6 años	58	58.00%	63.00%
7 a 10 años	25	25.00%	88.00%
11 - 15 años	12	12.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfico.2 Distribución según edad.

Gráfico.2 Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: ficha de recolección de datos.

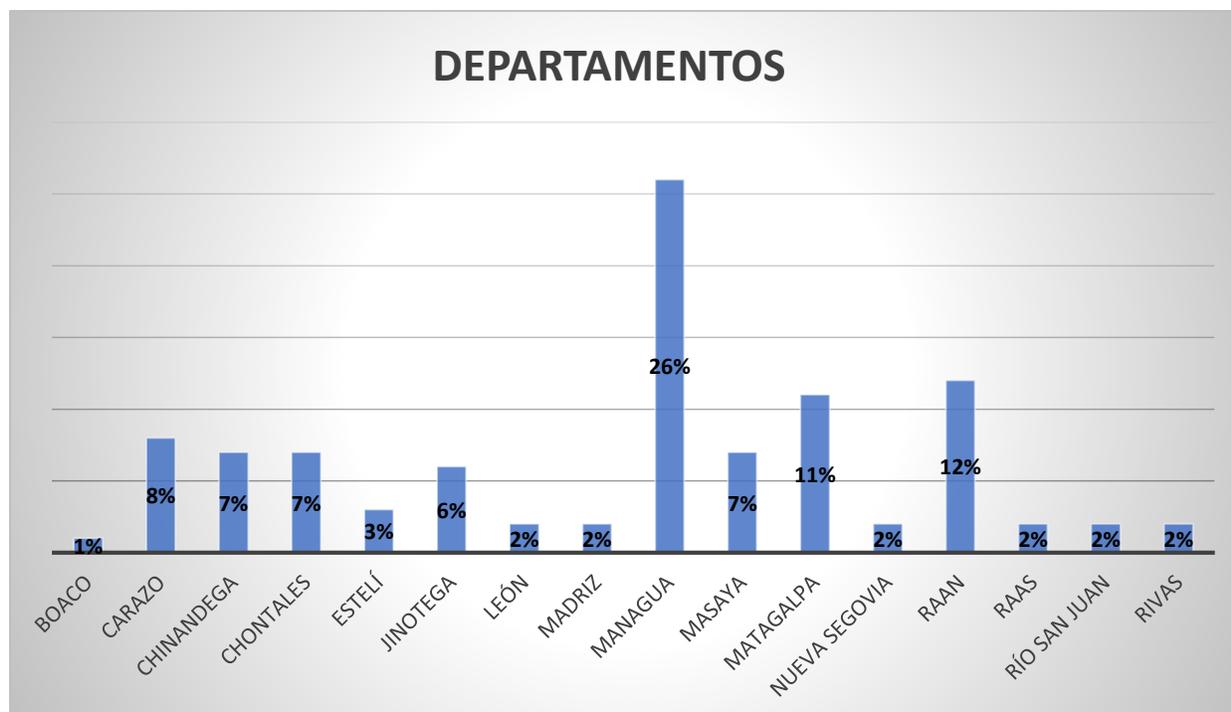
Tabla 3: Departamento en la cual residen los infantes. Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de enero 1 de 2016- 1 de enero 2019 en el Servicio de Hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

Departamento	Frequency	Percent	Cum. Percent
Boaco	1	1.00%	1.00%
Carazo	8	8.00%	9.00%
Chinandega	7	7.00%	16.00%
Chontales	7	7.00%	23.00%
Estelí	3	3.00%	26.00%
Jinotega	6	6.00%	32.00%
León	2	2.00%	34.00%
Madriz	2	2.00%	36.00%
Managua	26	26.00%	62.00%
Masaya	7	7.00%	69.00%
Matagalpa	11	11.00%	80.00%
Nueva Segovia	2	2.00%	82.00%
RAAN	12	12.00%	94.00%
RAAS	2	2.00%	96.00%
Río San Juan	2	2.00%	98.00%
Rivas	2	2.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfico.3 Departamento de procedencia de los infantes.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016- 1 de enero 2019 en el Servicio de Hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla 4: Distribución según procedencia.

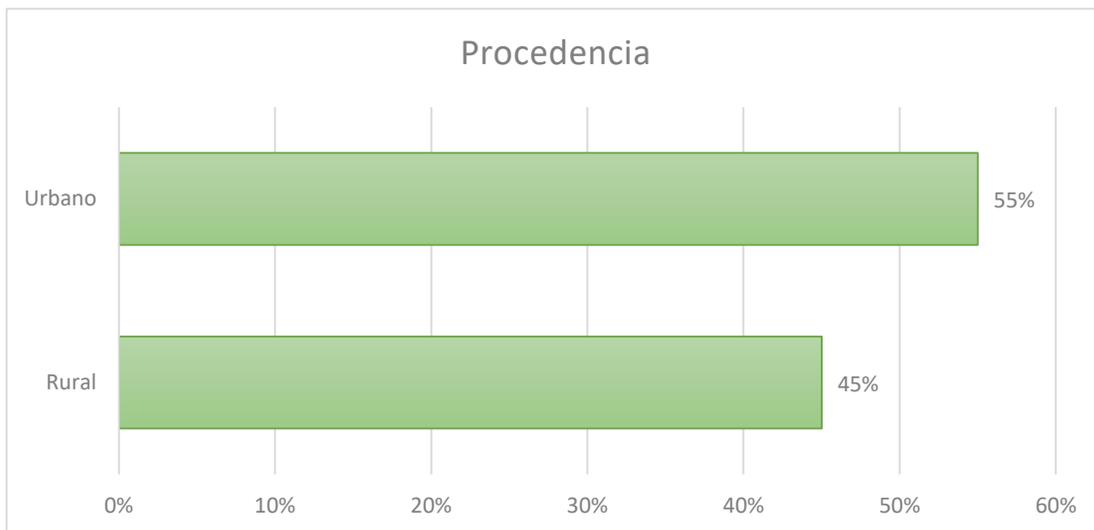
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

Procedencia	Frequency	Percent	Cum. Percent
Rural	45	45.00%	45.00%
Urbano	55	55.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfico.4 Distribución según procedencia.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: ficha de recolección de datos.

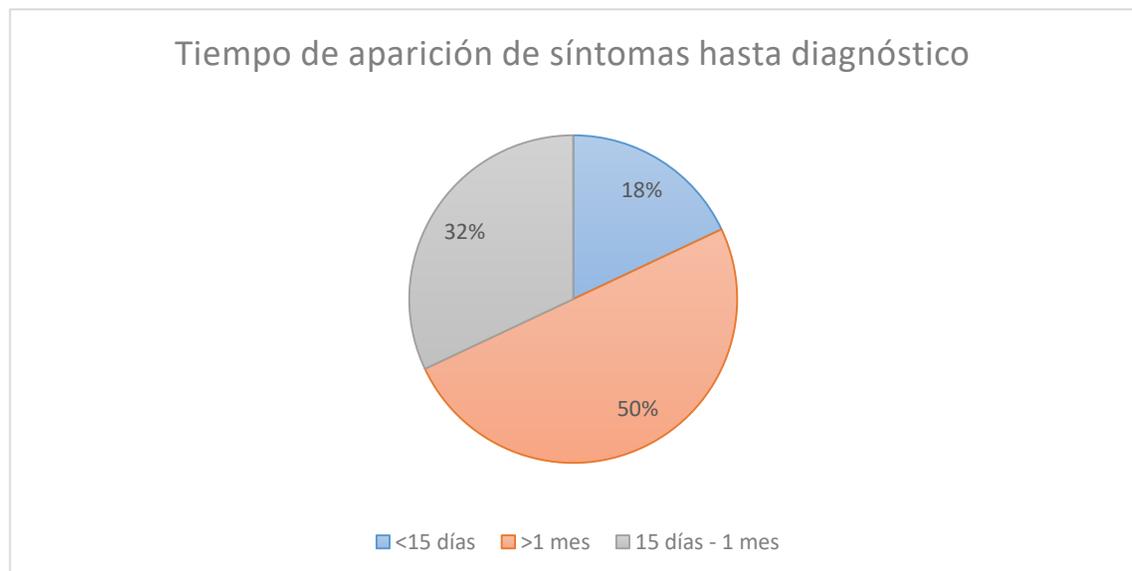
Tabla.5 Tiempo de aparición de síntomas hasta diagnóstico

Tiempo de aparición de síntomas hasta diagnóstico	Frequency	Percent
<15 días	18	18%
15 días - 1 mes	32	32%
>1 mes	50	50%
Total	100	100%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfica.5 Tiempo de aparición de los síntomas.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla.6

Manifestaciones Clínicas

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de enero 2016- enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera

Manifestaciones Clínicas	Frequency	Percent
Síndrome Anémico	81	46%
Síndrome Hemorrágico	11	7%
Síndrome Infeccioso	47	27%
Síndrome Infiltrativo	35	20%
Total	174	100%

Fuente: ficha de recolección de datos

Gráfico.6 Manifestaciones clínicas de los infantes.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de enero 2016- enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: ficha de recolección de datos

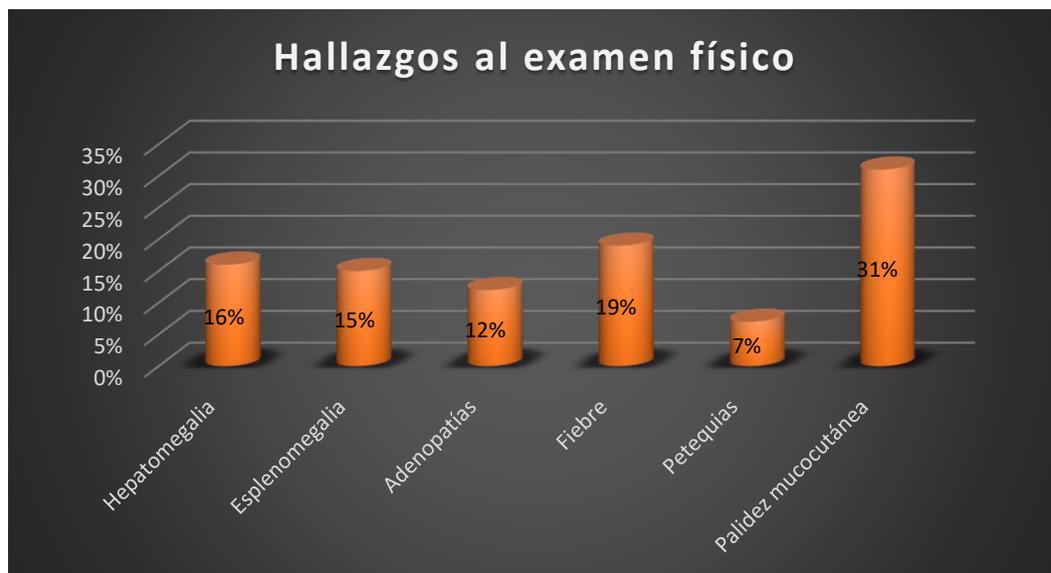
Tabla. 7 Hallazgos al examen físico

Hallazgos al examen físico	Frequency	Percent
Hepatomegalia	40	16%
Esplenomegalia	36	15%
Adenopatías	30	12%
Fiebre	46	19%
Petequias	17	7%
Palidez mucocutánea	74	31%
Total	243	100%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Grafico. 7 Hallazgos al examen físico de los infantes.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera



Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla 8. Valores de Hemoglobina

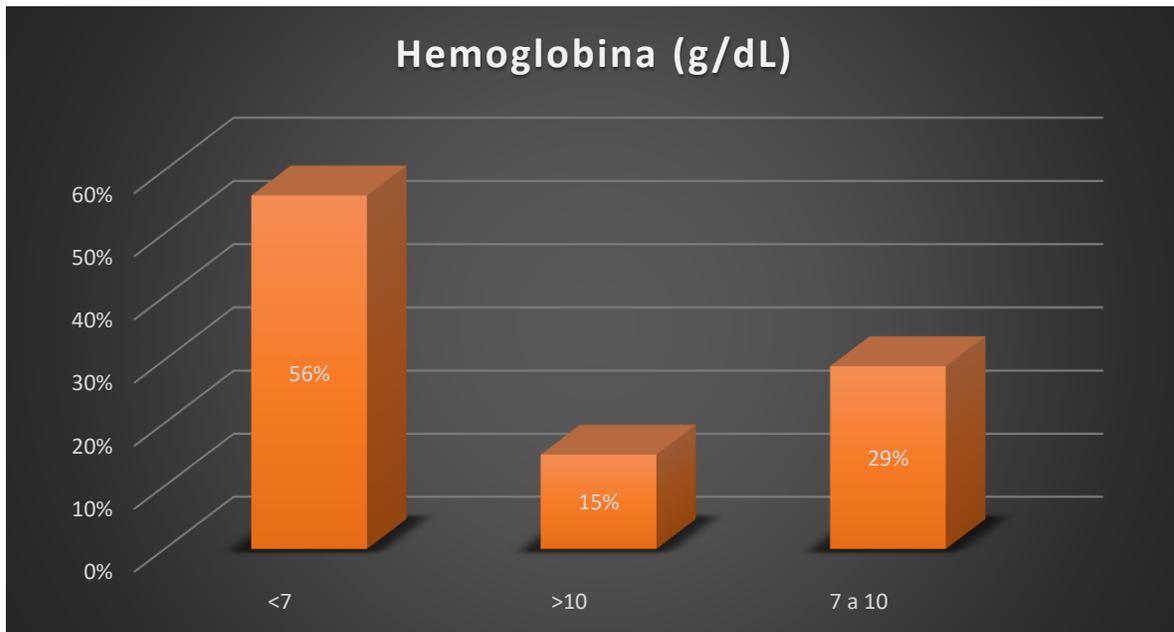
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016- 1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera

Hemoglobina (g/dL)	Frequency	Percent	Cum. Percent
<7	56	56.00%	56.00%
7-10	29	29.00%	85.00%
>10	15	15.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico.8 Valor de hemoglobina.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla.9 Valor de plaquetas

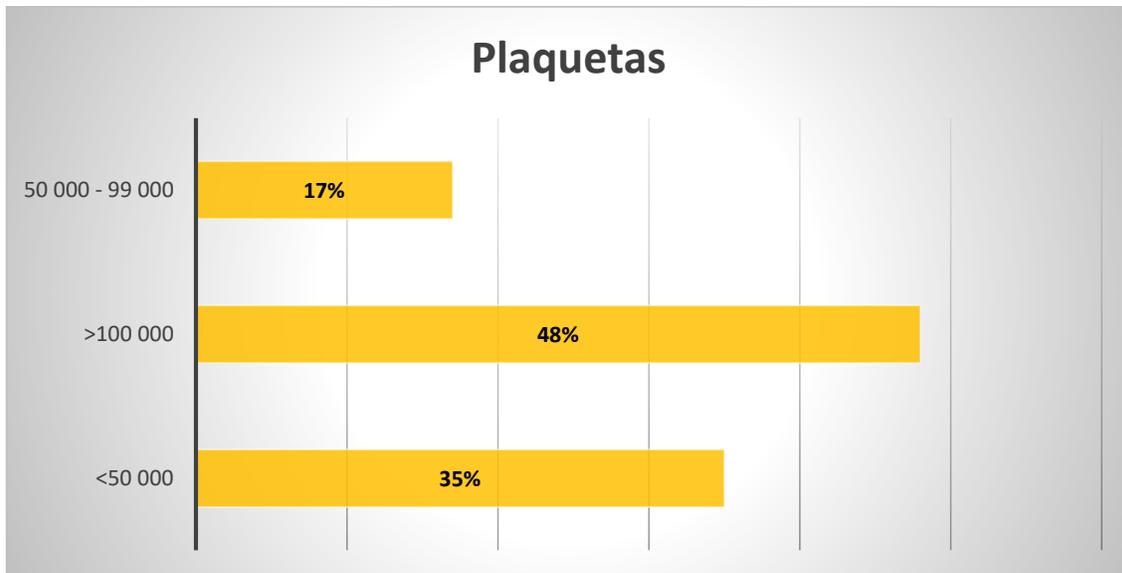
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera

Plaquetas	Frequency	Percent	Cum. Percent
<50 000	35	35.00%	35.00%
50 000 - 99 000	17	17.00%	52.00%
>100 000	48	48.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfico.9 Valor de Plaquetas

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla.10 conteo de leucocitos

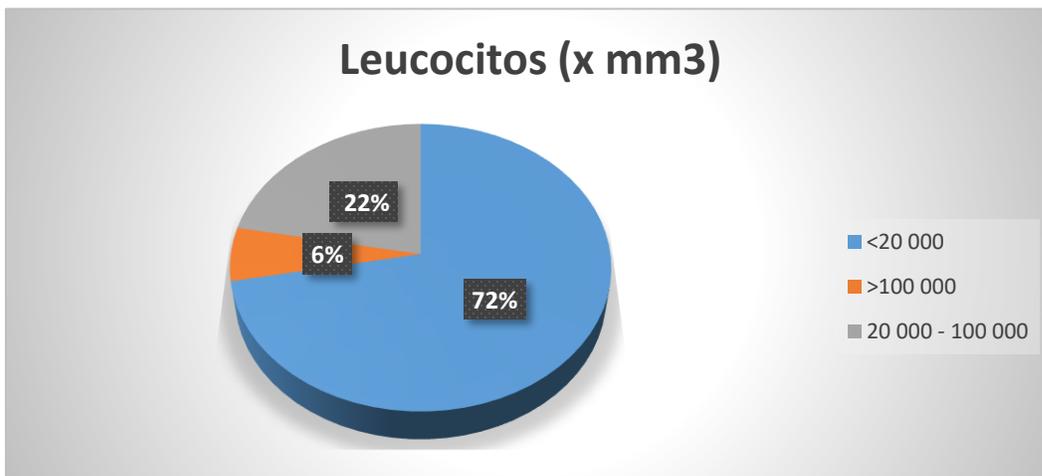
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera

Leucocitos (x mm ³)	Frequency	Percent	Cum. Percent
<20 000	72	72.00%	72.00 %
20 000 - 100 000	22	22.00%	94.00 %
>100 000	6	6.00%	100.00 %
Total	100	100.00 %	100.00 %

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfico.10 conteo de Leucocitos.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera



Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla.11 Conteo de neutrófilos

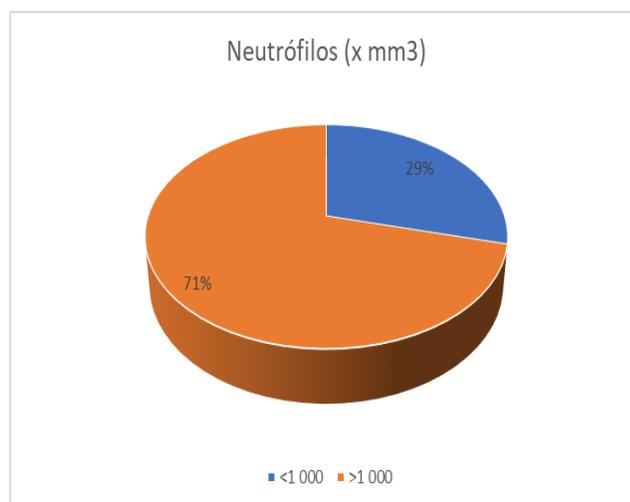
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera

Neutrófilos (x mm ³)	Frequency	Percent	Cum. Percent
<1 000	29	29.00%	29.00%
>1 000	71	71.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfico.11 Conteo de neutrófilos.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016- 1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera



Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla.12 Presencia de Blastos en extendido periférico.

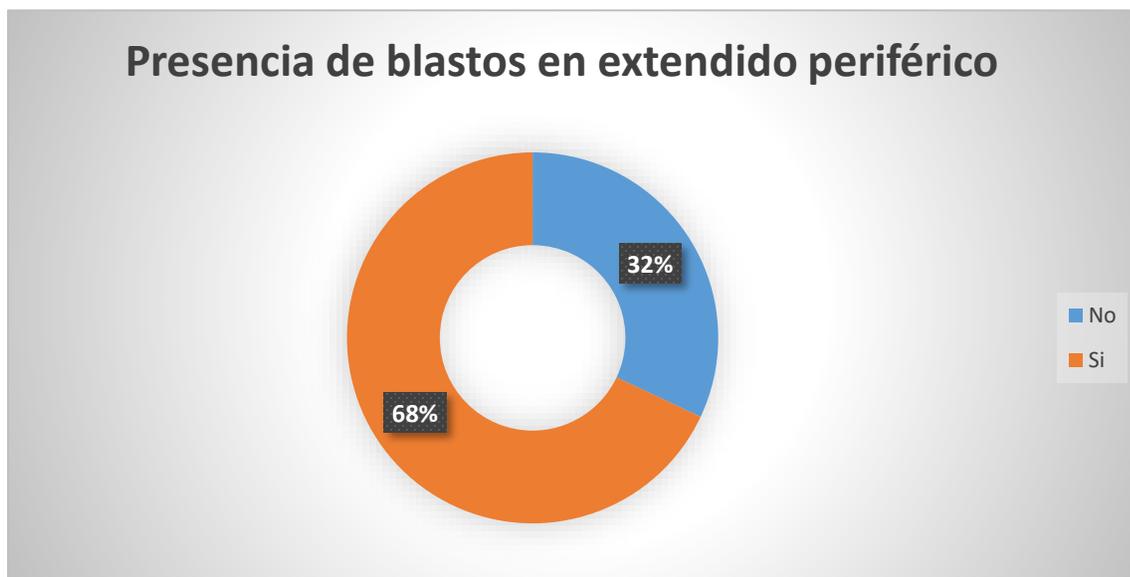
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.

Presencia de blastos en extendido periférico	Frequency	Percent	Cum. Percent
No	32	32.00%	32.00%
Si	68	68.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfico.12 Blastos en extendido periférico de los infantes.

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de 1 de enero 2016-1 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera.



Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla 13: Clasificación inmunofenotípica

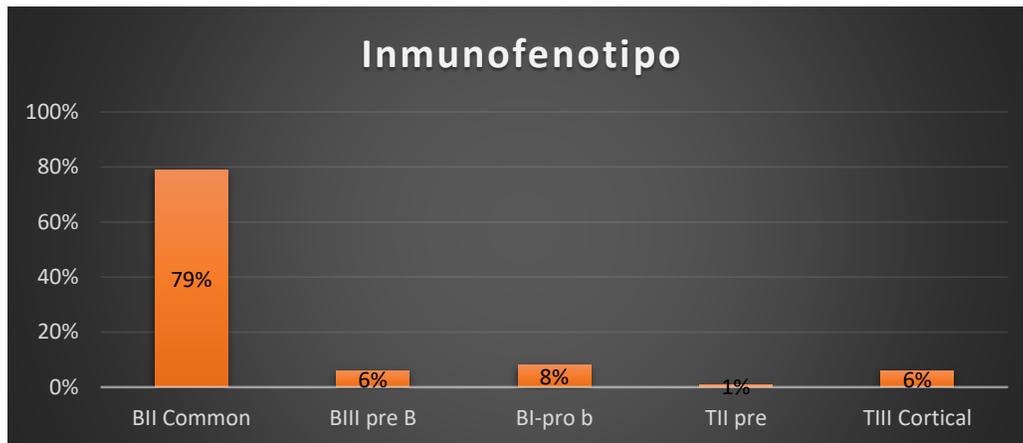
Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de enero 2016- enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera

Inmunofenotipo	Frequency	Percent	Cum. Percent
BI-pro B	8	8.00%	8.00%
BII Common	79	79.00%	87.00%
BIII pre B	6	6.00%	93.00%
TII pre	1	1.00%	94.00%
TIII Cortical	6	6.00%	100.00%
Total	100	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Gráfico.13 Clasificación inmunofenotípica

Características Clínicas-Epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia Linfocítica Aguda en el periodo de enero 1 de 2016-1 de enero 2019



Fuente: ficha de recolección de datos.

Cruce de variables
Tabla.14 EDAD / SEXO

	Edad				
Sexo	1 a 6 años	11 - 15 años	7 a 10 años	Menor de 1 año	Total
Femenino	30	3	10	3	46
Row%	65.22%	6.52%	21.74%	6.52%	100.00%
Col%	51.72%	25.00%	40.00%	60.00%	46.00%
Masculino	28	9	15	2	54
Row%	51.85%	16.67%	27.78%	3.70%	100.00%
Col%	48.28%	75.00%	60.00%	40.00%	54.00%
TOTAL	58	12	25	5	100
Row%	58.00%	12.00%	25.00%	5.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos

Tabla.15 EDAD/PROCEDENCIA

	Edad				
Procedencia	1 a 6 años	11 - 15 años	7 a 10 años	Menor de 1 año	Total
Rural	24	7	11	3	45
Row%	53.33%	15.56%	24.44%	6.67%	100.00%
Col%	41.38%	58.33%	44.00%	60.00%	45.00%
Urbano	34	5	14	2	55
Row%	61.82%	9.09%	25.45%	3.64%	100.00%
Col%	58.62%	41.67%	56.00%	40.00%	55.00%
TOTAL	58	12	25	5	100
Row%	58.00%	12.00%	25.00%	5.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla 16. SEXO/PROCEDENCIA

	Sexo		
Procedencia	Femenino	Masculino	Total
Rural	21	24	45
Row%	46.67%	53.33%	100.00%
Col%	45.65%	44.44%	45.00%
Urbano	25	30	55
Row%	45.45%	54.55%	100.00%
Col%	54.35%	55.56%	55.00%
TOTAL	46	54	100
Row%	46.00%	54.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla 17. SEXO / SÍNDROME ANÉMICO

	Sexo		
Síndrome anémico	Femenino	Masculino	Total
Yes	37	44	81
Row%	45.68%	54.32%	100.00%
Col%	80.43%	81.48%	81.00%
No	9	10	19
Row%	47.37%	52.63%	100.00%
Col%	19.57%	18.52%	19.00%
TOTAL	46	54	100
Row%	46.00%	54.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos

Tabla 18. SEXO / SÍNDROME HEMORRÁGICO

Síndrome hemorrágico	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
Yes	4	7	11
Row%	36.36%	63.64%	100.00%
Col%	8.70%	12.96%	11.00%
No	42	47	89
Row%	47.19%	52.81%	100.00%
Col%	91.30%	87.04%	89.00%
TOTAL	46	54	100
Row%	46.00%	54.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos

Tabla 19. SEXO / SÍNDROME INFECCIOSO

Sexo	Síndrome infeccioso		Total
	Yes	No	
Femenino	23	23	46
Row%	50.00%	50.00%	100.00%
Col%	48.94%	43.40%	46.00%
Masculino	24	30	54
Row%	44.44%	55.56%	100.00%
Col%	51.06%	56.60%	54.00%
TOTAL	47	53	100
Row%	47.00%	53.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos

Tabla 20. SEXO / SÍNDROME INFILTRATIVO

	Sexo		
Síndrome infiltrativo	Femenino	Masculino	Total
Yes	15	20	35
Row%	42.86%	57.14%	100.00%
Col%	32.61%	37.04%	35.00%
No	31	34	65
Row%	47.69%	52.31%	100.00%
Col%	67.39%	62.96%	65.00%
TOTAL	46	54	100
Row%	46.00%	54.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: ficha de recolección de datos