



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE SALUD  
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA



Maestría en Epidemiología 2005-2007

**Comportamiento Epidemiológico de la Leucemia Linfoide Aguda  
en niños atendidos en el Hospital Infantil "Manuel de Jesús  
Rivera –La Mascota" de enero 1996 a diciembre 2006**

**Tesis para optar al título de Master en Epidemiología**

**Autora:** Ligia Lorena Ortega Valdés

**Tutora:** Martha Azucena González Moncada  
MD. MSc. PhD.

Managua, Nicaragua  
Septiembre 2007

# ÍNDICE

Dedicatoria	<i>i</i>
Agradecimientos	<i>ii</i>
Resumen	<i>iii</i>

<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
I. Introducción .....	1
II. Antecedentes .....	4
III. Justificación .....	6
IV. Planteamiento del Problema .....	7
V. Objetivos .....	8
VI. Marco de Referencia .....	9
VII. Diseño Metodológico .....	34
VIII. Resultados .....	40
IX. Análisis de Resultados .....	52
X. Conclusiones .....	61
XI. Recomendaciones .....	63
XII. Referencias Bibliográficas .....	63
Anexos	

## **DEDICATORIA**

A los pacientes del hospital “Manuel de Jesús Rivera” razón de este estudio, quienes día a día esperan una nueva oportunidad de vida.

A mi familia, quienes con su apoyo y amor incondicional me han motivado hacia la superación, con el fin de poder servir mejor a los demás.

Al personal del Departamento de Estadísticas del Hospital Infantil “La Mascota” quienes me brindaron amablemente su apoyo y servicio a fin de cumplir con esta investigación y son un pilar fundamental en la atención y conocimiento de las patologías que ahí se atienden.

A los estudiantes de la Carrera de Bioanálisis Clínico quienes encontrarán en estas páginas además del contenido científico un móvil para continuar investigando en el área de Hematooncología.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por haberme brindado la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos y acompañarme durante todos los momentos de mi vida.

Al Director y personal docente del Centro de Investigaciones y Estudios de la Salud, por brindarme la opción de adquirir nuevos conocimientos, especialmente a la Dra. Martha González por su entrega y calidad humana durante todo el período de estudios.

Al personal del Departamento de Estadísticas, Laboratorio de Hematooncología y Autoridades del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, que facilitaron la realización de la investigación.

A las Autoridades de la Universidad Autónoma de Nicaragua UNAN Managua, Autoridades del Instituto Politécnico de la Salud, especialmente al Director de Bioanálisis Clínico por ser Facilitadores del aprendizaje de sus docentes.

A mis amigas y compañeros de trabajo, por su cooperación, principalmente a Aleyda Pavón, Marlen Oporta y Edelma Miranda por ser entusiastas y eficaces en sus asesorías durante todo el período de estudio.

## RESUMEN

El presente estudio tuvo como propósito determinar el comportamiento epidemiológico de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera – “La Mascota” a través de la determinación de la distribución geográfica y temporal de las mismas, identificando las características biológicas y clínicas predominantes de los pacientes leucémicos y los factores familiares ambientales o sociales presentes en estos los pacientes.

Por medio de un diseño descriptivo de Series de Casos, se tomó como unidad de análisis a los niños diagnosticados con LLA bajo los criterios estandarizados internacionales y nacionales durante el período 1996 al 2006. Basado en los registros existentes se analizó su procedencia, grupo étnico, sexo y egreso, se efectuó análisis detallado de variables biológicas, clínicas y factores presentes al momento del diagnóstico al subgrupo de pacientes del período 2005-2006. La investigación demostró que de 587 diagnosticados con LLA, existiendo un leve predominio de varones (53%). El 34.9% tenían de 1 a 4 años al diagnóstico y el 58.6% entre 5 y 14 años. En el departamento de Matagalpa a nivel rural se concentró el mayor número de casos diagnosticados en el período con 65 y en el urbano Managua con 162. Los hospitalizados experimentaron altos porcentajes de altas como egreso (90.8%) y se reportó el 3.9% de casos fallecidos para ambos sexos. Se encontró predominio de las citopenias con blastemia, hemorragias, hepatomegalia/esplenomegalia.

El ambiente higiénico sanitario encontrado en los hogares fue precario con déficit y grados de contaminación cercanos a las casas. En el aspecto social se encontró incidencia de problemas socioeconómicos y culturales los que afectan negativamente la recuperación y monitorización de los pacientes, así como deficiencias en los hábitos culturales que menoscaban profundamente la evolución de los niños con leucemia linfocítica aguda.

# I. INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas son trastornos de la célula progenitora caracterizados por una proliferación neoplásica maligna y acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea. Las leucemias agudas representan el 35% de las neoplasias en los niños, y la leucemia linfocítica aguda (LLA) comprende el 85% de ellas.

Se define una leucemia linfocítica aguda como una enfermedad caracterizada por proliferación descontrolada y detención de maduración de células progenitoras linfocíticas en la médula ósea resultando un exceso de células malignas.

Existen factores genéticos ligados a las LLA (*Cuevas, 2002*), se ha mencionado la activación de protooncogenes como consecuencia de mutaciones o rearrreglo de genes, lo que altera la expresión del gen o la actividad/estructura de su producto proteínico. En el estado celular normal los protooncogenes dirigen el crecimiento la proliferación y la diferenciación celular al codificar proteínas implicadas en cada nivel de regulación del crecimiento.

Los factores medio ambientales son también muy importantes en la aparición de leucemias en el humano: exposición a radiaciones, explosiones atómicas, radiografías y radioterapia amplia, exposición a agentes alquilantes. El papel de los virus se sospecha con evidencias, *Gallo* demostró que el retrovirus HTLV es el responsable de una proliferación linfocítica en personas de islas japonesas. Las leucemias secundarias son precedidas por una anomalía molecular no maligna.

El diagnóstico se sospecha con los datos clínicos iniciales y se completa con el hemograma, mielograma, análisis de factores de riesgo inicial, principalmente inmunológicos y citogenéticos, esto permite curar dos de cada tres infantes.

La incidencia a nivel internacional (*Plasschaert, 2004*) refiere una alta frecuencia en

edades de 2-5 años (5.7 anual por cada 100,000 niños).

Los progresos en el tratamiento han mejorado la supervivencia, a nivel internacional es cerca del 95% hasta remisión completa y supervivencia libre de eventos (*Peris, 1994*) en 5 años es de 63-83%.

En EEUU, Europa y México se llevan registros generales por raza, por sexo y edad, tipo de tumor, supervivencia y pronóstico.

En España específicamente la Fundación de Leucemia y linfoma tuvo la iniciativa de promover el registro de Leucemia, también llamado Libro Blanco (*Cuevas, 2002*) en toda España, simultáneamente reflejaron la situación de las leucemias con relación a parámetros como mortalidad, prevalencia, incidencia y recursos existentes, este registro es uno de los más completos y actualizados.

En Nicaragua se guarda registro activo de todas las leucemias, almacenándose la información necesaria a través de medios físicos, expedientes clínicos completos, que contienen el seguimiento y monitoreo hematológico, existe una base de datos brutos que permite al personal médico analizar e interpretar las leucemias infantiles, sin embargo no se había creado hasta el momento un registro epidemiológico que llenara los criterios recomendados internacionalmente y que facilitara a los investigadores y personal de salud, de información estadística y que orientara fácilmente sobre el comportamiento de dicha enfermedad.

En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, se han hecho grandes esfuerzos estableciendo convenios con Italia, vinculándose con la red de hematología de otros países y asociaciones contra el cáncer, a pesar de ello todavía falta establecer un sistema procesado estadístico epidemiológico que brinde la información por años, grupo etáreo, sexo, que muestre en gráficos de fácil comprensión de manera longitudinal, los ascensos y descensos en la frecuencia diagnóstica, etc. es decir que presente con mayor profundidad la epidemiología de la leucemia linfocítica aguda.

Es importante destacar que en la medida que en Nicaragua, se disponga de registros nacionales y estadísticas apropiadas acerca de la frecuencia y comportamiento de sobrevivencia de la leucemia, se podrá contar con información precisa que brinde las condiciones idóneas de interpretación y conocimiento epidemiológico sobre la enfermedad, a su vez se podrá mejorar la perspectiva de vida infantil, proponiendo nuevas maneras y enfoques terapéuticos basados en el conocimiento de las leucemias en Nicaragua.

Las Normas para el abordaje de las enfermedades hemato-oncológicas pediátricas (*Báez, 2001*) citan que de acuerdo a estimaciones realizadas en los países desarrollados para el año 2000 se diagnosticaron alrededor de 33,000 niños con diferentes tipos de neoplasias malignas, en los países en vías de desarrollo se diagnosticaron 177,000 niños con algún tipo de cáncer o sea cinco veces mas casos que en los países desarrollados. Por lo tanto cita *Báez*, no es de extrañar que en Nicaragua se estén diagnosticando cerca de 200 casos anuales y que el cáncer ocupe el quinto lugar como causa de muerte en los niños mayores de 4 años. Uno de los principales problemas que Nicaragua enfrenta es el diagnóstico tardío, la referencia no oportuna y por lo tanto los niños presentan enfermedades avanzadas con el consecuente pronóstico desfavorable, así como la falta de un manejo intrahospitalario mas uniforme y adecuado cuando el paciente acude al Centro Infantil Manuel de Jesús Rivera.

Con el presente estudio se contribuye con conocimientos y monitoreo de las leucemias al brindar información concerniente al comportamiento de las principales variables epidemiológicas, su relación con los factores socioculturales, económicos y ambientales, que permitan al personal de salud, afectando la esperanza y calidad de vida de los niños y niñas leucémicos. Al equipo de investigadores en el área de hematooncología le permitirá generar hipótesis y dirigir estudios analíticos partiendo de los conocimientos básicos que este trabajo le brinde.

## II. ANTECEDENTES

*Wertheimer y Leeper* en un estudio epidemiológico realizado en 1979 comunicaron una vinculación entre la leucemia infantil y ciertas particularidades relativas a los cables que conectaban sus viviendas a la línea de distribución eléctrica. Desde entonces, se han realizado numerosos estudios para profundizar en este importante resultado. El análisis realizado en 1996 por la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos indicaba que la circunstancia de habitar cerca de una línea eléctrica pudiera estar asociada a un alto riesgo de leucemia infantil (riesgo relativo: RR =1.5), aunque no de otros cánceres. No se apreció en esos estudios ninguna relación semejante entre el cáncer y la exposición de los adultos en sus domicilios.

En el período 1983 – 2006, *Marsán y Sánchez* en Cuba, encontraron una mayor incidencia de LLA (52.9 %) en el grupo de edad entre 2-5 años. Los niños varones blancos fueron los más afectados. El 98,8 % de los enfermos presentó la variedad L1. En el 79.3 % los leucocitos fueron de  $< 20 \times 10^9/L$  y no se demostraron adenopatías mediastínicas al inicio de la enfermedad. El 4.6% de los enfermos presentó infiltración del sistema nervioso central (SNC) al inicio. Se encontró hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías en el 47.1 %, 24.1 y 31 %, respectivamente.

*Cuevas-Urióstegui (2002)* plantea que en el ámbito mundial, es en la etapa de la adolescencia donde hay más dificultad de registro de leucemias y cánceres, ya que es muy difícil tener un registro poblacional efectivo. Aunque la OMS señale estructuras etareas recomendadas, la mayoría de países no han podido establecerlo eficazmente. En muchos países que no se cuenta con un registro poblacional adecuado para cánceres ni se lleva vigilancia, inclusive hay dificultades serias en cuanto a la clasificación y diferenciación por grupo etáreo infantil y adolescente, ésto obviamente complica el análisis que sobre morbilidad y mortalidad se pueda efectuar respecto al tema.

En los últimos años se han efectuado investigaciones encaminadas a determinar la incidencia de las leucemias infantiles y su respuesta al tratamiento (*Peris, 1994*). Encontrándose en estos estudios una incidencia de 4 casos por cada 100,000 niños , en cuanto al mejor tratamiento se ha señalado por Peris donde mas del 60% de pacientes responden bien a los fármacos lo cual se relaciona con la identificación biológica adecuada del grupo al cual pertenece el paciente ,según FAB y el tipo de riesgo determinada por los factores inmunológicos.

Estudio realizado por *Solisdo et al* (1999) en la República de Costa Rica acerca de la citogenética y citoquímica de pacientes con leucemia en dos hospitales nacionales, refiere que las leucemias linfoides agudas representaron el 98% de los casos del total de leucemias agudas (1993-1996). Las clases más frecuentes de leucemia fueron en orden decreciente: LAL (70%) y LANL (27%). El mayor número de casos de LAL se presentaron entre los tres y nueve años de edad. Dentro de la LAL, el subtipo LAL-1 (84%) fue prevalente sobre el LAL-2 (16%). No se presentó ningún caso de L3. En la LAL el 85% de las leucemias fueron del tipo B y más frecuentes en mujeres; mientras que el 15% fueron de tipo T y predominaron en hombres.

En Nicaragua, sobre incidencia de leucemia linfóide aguda (*Pacheco, 1996*) y la clasificación de leucemias agudas por *Muñoz y Murillo* en el año 2005 encontraron 186 casos de leucemias linfoides agudas, el grupo etáreo mas afectado fue de 2–5 años (43.5%). El subtipo de leucemia linfóide 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. El 81% de los pacientes revelaron la Mieloperoxidasa y Esterasa negativa coincidiendo con la literatura internacional y con la experiencia nacional.

Todos las evidencias brindadas en los estudios realizados anteriormente en Nicaragua son semejantes a los informados según la clasificación FAB (*Miller et al. 1981*).

### **III. JUSTIFICACIÓN**

En Nicaragua el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera atiende a los niños que son remitidos por sintomatología de afección hematológica, provenientes de otras unidades asistenciales de todas las regiones del país. Este es el único hospital de referencia hematológica para los niños de todo el país. Durante décadas en este centro se ha venido diagnosticando y estableciendo mejorías en el diagnóstico de las leucemias infantiles. La información epidemiológica que brinda este estudio permitirá al personal interesado contar con información actualizada (cifras y gráficos) de comportamiento de las leucemias linfoides agudas, se podrá valorar las cifras hematológicas de clasificación clínica y de laboratorio, conocer acerca de la respuesta al tratamiento en el grupo muestreado, facilitando la profundización de estas enfermedades y emitir recomendaciones al respecto.

De acuerdo al análisis de los criterios aplicados y concertados para el diagnóstico de leucemia infantil que se están aplicando en Nicaragua, con este estudio se brindan conocimientos en cuanto a la metodología empleada para detectar, identificar y clasificar las leucemias linfoides agudas, los subtipos encontrados, así como las variantes atípicas, apoyando al personal de salud en el conocimiento y manejo de la enfermedad, al personal de laboratorio se enfatizará con relación a la metodología de trabajo y resultados obtenidos .

En Nicaragua es importante contar con un modelo de vigilancia que permita acceder de manera rápida y confiable a la información sobre cáncer (específicamente sobre leucemias linfoides agudas) que oriente las nuevas pautas en cuanto a diagnóstico, monitoreo, tratamiento y supervivencia de los niños con leucemia.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Cuál es el comportamiento epidemiológico de las leucemias infantiles atendidas en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota en el período de 1996 a 2006?

- Cuáles características socio demográficas predominan en los pacientes con leucemia linfocítica aguda?
- Cuál es el patrón de distribución geográfico y temporal de los niños afectados según el tipo de leucemia?
- Qué metodología diagnóstica se está utilizando hasta el momento en el diagnóstico de las leucemias agudas?
- Cuáles son los factores familiares, ambientales y socioculturales que se encuentran en los pacientes con leucemia linfocítica aguda?

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Describir el comportamiento epidemiológico de la leucemia linfoide aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil, de enero 1996 a diciembre 2006.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar las características biológicas, temporales y geográficas de los casos de leucemias linfoides agudas en el período de enero de 1996 a diciembre de 2006.
2. Describir las características clínicas de casos de niños con leucemia linfoide aguda diagnosticados entre enero 2005 a diciembre 2006.
3. Reconocer los factores familiares, ambientales y sociales presentes en los niños con leucemia linfoide aguda del período enero 2005 a diciembre 2006.

## **VI. MARCO DE REFERENCIA**

Según Harmening, la leucemia es una enfermedad maligna de los tejidos hematopoyéticos caracterizada por reemplazo de los elementos de la médula ósea normal con células sanguíneas anormales (neoplásicas).

Es por lo tanto que el concepto de leucemia agrupa diversas enfermedades que tienen en común la transformación neoplásica de las células hematopoyéticas. Fue reconocida como patología individualizada hace 150 años y, debido a la relativa frecuencia en niños y a la gravedad de su pronóstico, esta enfermedad ha sido objeto de importante actividad de investigación tanto clínica como biológica. Gracias a este esfuerzo, la leucemia constituye la primera neoplasia generalizada en la que se ha podido demostrar la curación con agentes farmacológicos, sirviendo esta experiencia como referencia para el tratamiento de otras neoplasias infantiles.

### **6.1 Epidemiología**

Según *Marsan y Sánchez (2000)* hematólogos de Barcelona, la LLA-común (LLA-c) es la variedad más frecuente en la infancia, se plantea que puede ser la consecuencia de una respuesta anómala a una infección común, probablemente viral, que ocurre relativamente tardía en la infancia en los países más desarrollados.

La leucemia representa alrededor del 35% de las neoplasias en pacientes con edad inferior a 15 años (*Peris, 1994*). La incidencia anual en países desarrollados se estima en 4 casos por cada 100.000 niños, lo que representa unos 2.000 casos nuevos anuales en E.E.U.U., 400 en Francia y 250 en España. Los datos españoles están tomados del Registro Nacional de Tumores Infantiles.

### **Tipos de leucemia**

La leucemia es una entidad heterogénea debido a que puede desarrollarse a partir de células en diferente estadio de diferenciación. Por su evolución clínica, las leucemias

se clasifican en agudas y crónicas. Las leucemias agudas, según su estirpe, se clasifican en linfoblásticas y no linfoblásticas o mieloblásticas.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) constituye la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica y representa el 80% de las leucemias infantiles. Del resto de las leucemias infantiles, un 15% son leucemias agudas mieloblásticas (LAM) y un 5% son leucemias crónicas.

### **Leucemia Linfoblástica Aguda**

Se observa un pico de mayor incidencia entre los 3 y 6 años de edad (*Ruiz, 2002*), siendo algo más frecuente en niños, con una relación de incidencia niño/niña de 1,2. Los factores genéticos juegan un papel importante en la presentación de esta enfermedad en niños. Esta teoría se apoya en la observación de casos familiares de Leucemia, en la mayor incidencia de esta enfermedad en gemelos así como en la frecuente asociación de la leucemia con algunas alteraciones citogenéticas constitucionales, como el síndrome de Down, o en síndromes de inestabilidad genética o también en determinadas enfermedades genéticas.

Es muy útil considerar que la desregulación de los genes que participan en la proliferación celular debido a translocaciones o deleciones cromosómicas adquiridas en las células leucémicas, apoya aunque sea de forma indirecta la importante influencia que ejercen los factores genéticos en la aparición y evolución de la LLA en niños.

Esta leucemia se observa con una mayor incidencia en pacientes con síndrome de Down y en pacientes con síndromes de fragilidad cromosómica como la Aplasia de Fanconi o el Síndrome de Bloom.

Un subgrupo español de hematólogos investigadores plantea en una revista científica, publicada en 2002, sobre estudios anuales realizados en los Hospitales que además de las clasificaciones FAB, hay subgrupos de LLA infantil.

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

- LLA de células T
- LLA positiva para el cromosoma Filadelfia
- LLA diagnosticada en un lactante

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

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

- Tener un hermano o hermana con leucemia.
- Ser blanco o mestizo.
- Estar expuesto a los rayos X antes del nacimiento.
- Estar expuesto a radiación.
- Haber tenido un tratamiento anterior con quimioterapia u otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario.
- Padecer de ciertos trastornos genéticos como síndrome de Down.

## **6.2 Patogenia**

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

La exposición a radiaciones ionizantes se basa en la observación de un mayor riesgo de desarrollar leucemia entre los supervivientes de exposición a radiaciones, como ocurrió con los supervivientes de la segunda guerra mundial en Japón. Se observó una incidencia hasta doce años después de la exposición a las bombas atómicas, de 1 por cada sesenta individuos expuestos, con un pico máximo de incidencia de LAL infantil a los ocho años (*Molones, 1990*).

En la actualidad se cree que la exposición intraútero a bajas dosis de irradiación incrementa muy ligeramente el riesgo de padecer leucemia. Estudios actuales europeos no encuentran hasta el momento una clara relación entre el accidente nuclear de Chernobyl y el aumento de incidencia de leucemia. En un trabajo realizado en Grecia se constató un ligero aumento en este país de la incidencia de leucemia en lactantes desde que ocurrió dicho accidente.

Sin embargo se necesita un mayor tiempo de seguimiento para emitir conclusiones definitivas. También se ha debatido la posibilidad de que los campos electromagnéticos de alto voltaje y su aplicación doméstica pudieran tener alguna relación con un aumento del riesgo de presentar leucemia, pero no se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa (*Linnet, 1997*).

En un trabajo escandinavo se ha asociado un mayor riesgo de leucemia en hijos de madres que fueron fumadoras durante el embarazo (*Jernfeldt, 1990*) también en México se propuso en 2002 un estudio dado que se observó un incremento en la incidencia de LLA en ciertas zonas de la república tratando se asociarse con tabaquismo, el cual no fue totalmente demostrado.

Este hecho no ha sido confirmado por otros autores. Los niños que reciben drogas antineoplásicas en especial las alquilantes, podofilinas y antraciclínas son niños con mayor riesgo de padecer leucemia (*Ribiero, 2000; Mc Kenzie, 2000*).

También lo son los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor con fármacos como la ciclosporina o la gammaglobulina antilinfocitaria. La administración de hormona de crecimiento se relacionó con aumento de riesgo de presentar leucemia, si bien estudios recientes no apoyan esta hipótesis.

Las infecciones, especialmente las víricas, se han implicado también en la patogenia de la leucemia (*Knudson 2000,* ). El virus de Epstein-Barr se ha asociado con el desarrollo del Linfoma de Burkitt. Se ha demostrado que la proteína de la membrana LMP del virus de Epstein-Barr puede inducir la expresión de bcl-2 que inhibe la apoptosis de las células linfoides B. Interacciones complejas entre el virus de Epstein-Barr y el Plasmodium han sido demostradas y parece que tienen gran importancia en el desarrollo del Linfoma de Burkitt africano.

### **6.3 Factores implicados**

Según *Harmening, 2002* de Baltimore las condiciones epidemiológicas que se debían estudiar relacionadas al paciente son:

- Herencia (observándose una predisposición familiar), Anormalidades cromosómicas congénitas (El síndrome de Klinefelter, Turner, aumenta de 18 a 20 veces la posibilidad en pacientes con Síndrome de Down)
- Inmunodeficiencias (en pacientes con ataxia telangiectasia, agammaglobulinemia ligada al sexo se observa una alta incidencia de leucemias agudas)
- Disfunción crónica medular (presencia de síndrome mielodisplásico, desórdenes mieloproliferativos, anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Factores Ambientales: como radiación ionizante, aunque la radiación electromagnética se ha considerado y está en investigación.

- Químicos y drogas: Benceno, cloranfenicol, fenilbutazona, algunos agentes quimioterapéuticos citotóxicos como drogas alquilantes son asociados a la transformación leucémica y el riesgo se incrementa por radiación terapéutica.
- Virus: el Virus I del linfoma – leucemia de células T Humanas (HTLV-I) se ha implicado como causante del linfoma-leucemia del adulto de Células T (ATL), Esta rara forma de leucemia tiene un fenotipo de células T que actúa como un inductor en la célula que va madurando. Es endémico en el Suroeste de Japón, El Caribe, África, el Suroeste de Estados Unidos. Algunos casos de Leucemia-Linfoma en niños se han relacionado etiológicamente con la infección por el virus HTLV-1 (*De Castro, 1997*). El retrovirus humano de células T del adulto (HTLV-I) es endémico en Brasil con una prevalencia alrededor de 0.4% asociándose mas con leucemia de linfocitos T del adulto. Existe el virus HTLV-II aislado de pacientes con la leucemia de células vellosas y el virus de Epstein Barr (Tan común en el mundo y sobre todo a temprana edad en niños menores de 12 años en países en desarrollo) se ha relacionado al Linfoma de Burkitt Africano que coincide con la LLA- 3.

### **Infecciones relacionadas a la aparición de LLA en niños**

Las infecciones, especialmente las víricas, se han implicado también en la patogenia de la leucemia (*Knudson, 2001*) . El virus de Epstein-Barr se ha asociado con el desarrollo del Linfoma de Burkitt. Se ha demostrado que la proteína de la membrana LMP del virus de Epstein-Barr puede inducir la expresión de bcl-2 que inhibe la apoptosis de las células linfoides B. Interacciones complejas entre el virus de Epstein-Barr y el *Plasmodium* han sido demostradas y parece que tienen gran importancia en el desarrollo del Linfoma de Burkitt africano.

Algunos casos de Leucemia-Linfoma en niños se han relacionado etiológicamente con la infección por el virus HTLV-1.

De acuerdo a la referencia *Mondaca*, quien labora actualmente para el Servicio de Radiología Hospital Roberto del Río. Servicio de Radiología Clínica Dávila la radiación juega un papel importante en la incidencia de leucemias en niños. Estudios efectuados en madres que recibieron dosis de 50 mSv sobre el feto por procedimientos diagnósticos, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, demostraron que podía duplicarse el riesgo de leucemias de estos niños, hasta los 10 años. De aquí que la radiación materna debe ser bien argumentada y justificada.

La tabla I relaciona la dosis recibida en diferentes procedimientos diagnósticos a un número similar de radiografías de tórax y radiación por fuentes naturales.

**Cuadro 1 Comparación entre dosis efectivas recibidas por razones diagnósticas versus radiación por fuentes naturales.**

Procedimiento diagnóstico	Dosis efectiva (mSv)	Nº Rx de tórax	Radiación natural
<b>Radiología</b>			
Tórax	0,02	1.0	3 días
Extremidades	0,01	0,5	1.5 días
Cráneo	0,07	3,5	11 días
Columna Dorsal	0,70	35	4 meses
Columna Lumbar	1,30	65	7 meses
Abdomen	1,00	50	6 meses
Pelvis	0,70	35	4 meses
Urografía	2,50	125	14 meses
Rx EED	3,00	150	16 meses
Enema opaco	7,00	350	3,2 años
TC de cráneo	2,30	115	1 año
TC de tórax	8,00	400	3,6 años
TC de abdomen	10,00	500	4,5 años
<b>Cintigrafía</b>			
Renal	1,00	50	6 meses
Tiroidea	1,00	50	6 meses
Oseo	4,00	200	1,8 años

Nota: Se usa la radiología de torác como referencia por ser más frecuente y por requerir baja dosis de radiación.

Fuente: Mondaca, 2000

## Efectos de las radiaciones ionizantes

1. Efectos determinísticos (previsibles o no estocásticos). Dependen de la dosis administrada y pueden producir daño celular por sobre la dosis umbral, ejemplo,

alteraciones digestivas, anemia, caída del cabello, esterilidad, radiodermatitis, cataratas, etc.

2. Efectos estocásticos (imprevisibles o probabilísticos). Estos dependen únicamente del azar, independientes de la dosis; de esta forma, si solo un fotón de rayos X impacta en un punto de una célula especialmente sensible, podría ser capaz de provocar lesiones como malformaciones hereditarias o generar el desarrollo de un cáncer.

Afortunadamente, la posibilidad de que se produzcan efectos estocásticos es bajísima, pero existe y aumenta con las sucesivas exposiciones a los rayos X, ya que las dosis son acumulativas de por vida. Por lo tanto, por escasa que sea la dosis, no hay radiación sin riesgo. Al respecto, cabe señalar que una pequeña parte de las mutaciones genéticas y de las neoplasias malignas pueden atribuirse a la radiación natural de fondo.

### **Fuentes de radiaciones**

1. Fuentes naturales: Aportan aproximadamente el 82% de la radiación recibida: a) Radiación cósmica: 8%. b) Radiación terrestre: 8%. c) Radón: 55%. d) Radiación interna: 11%.

2. Fuentes artificiales: Aportan menos del 18% del total: a) Rayos X médicos: 10%. b) Medicina nuclear: 4%. c) Productos de consumo: 3%. c) Otros: 0,3%.

Luego de mencionar las diferentes fuentes de radiaciones, el efecto de factores ambientales generales y la participación de los virus en la génesis y detonación de los procesos leucémicos se abordará como se procede técnicamente a clasificar las leucemias linfoides agudas tanto desde su morfología como desde el punto de vista celular.

Entre los compuestos carcinogénicos de acción directa están los agentes físicos y los agentes químicos, los que pueden estar presentes en el ambiente o en compuestos químicos utilizados en la industria (los padres son vehículos que los llevan al hogar),

muchos de estos compuestos son liposolubles y pueden pasar fácilmente a través de la piel. Los compuestos carcinogénicos de acción indirecta son originalmente inactivo sobre el material genético que al ser metabolizados por enzimas del organismo, se convierten en potentes agentes mutantes: naftilamina, benzopireno, aflatoxinas y el binilcloruro.

Entre otros elementos negativos que causan alteraciones biológicas importantes y A finales del siglo pasado se determinó que el benceno era un tóxico laboral que producía anemia aplásica (*Goldstein, 1988*). Existen pruebas concluyentes de que el responsable de esta toxicidad hematológica no es el propio benceno, sino uno o varios de sus metabolitos, aunque todavía no se han identificado claramente esos metabolitos y sus objetivos subcelulares (*Snyder, Witz, y Goldstein 1993*).

#### **6.4 Clasificación de las leucemias linfoides agudas**

La clasificación morfológica FAB (French-American-British/Francesa-Americana Británica) sigue siendo válida, con la estratificación en tres grupos L1, L2 y L3, según su aspecto. La clasificación FAB tiene actualmente escaso valor pronóstico, exceptuando la L3 que suele correlacionarse con la leucemia Burkitt.

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

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

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

## **6.5 Grupos de Riesgo**

La clasificación de la LAL infantil en grupos de riesgo comporta una adaptación del protocolo terapéutico a las características biológicas de la leucemia. Siguiendo los criterios más actuales, en el protocolo de la LLA de las Sociedades de Hematología y Oncología de la Asociación Española de Pediatría, se establecen tres grupos de riesgo, con las siguientes características:

Riesgo estándar: los pacientes que presenten edad entre 1 y 9 años, cifra de leucocitos inferior a  $20.000/\text{mm}^3$  inmunofenotipo de pre-B inmadura con expresión del antígeno común de la LAL (calla +) y ausencia de cadenas m citoplasmáticas, ausencia de alteración citogenética o molecular desfavorable, ausencia de afectación extramedular y presencia de blastos en médula ósea en un porcentaje inferior al 5% en el día 14<sup>o</sup> de tratamiento.

Alto riesgo: los pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios como la edad igual o superior a 10 años, leucocitos entre  $20.000$  y  $200.000/\text{mm}^3$ , inmunofenotipo distinto al definido en el grupo de riesgo estándar, citogenética o molecular desfavorable, afectación extramedular o los pacientes que en el día 14<sup>o</sup> de tratamiento presenten cifra de blastos en el examen medular superior al 5%.

Muy alto riesgo: los pacientes que presenten alguno de estos criterios como cifra de leucocitos superior a  $200.000/\text{mm}^3$ , presencia de las alteraciones citogenéticas t (9;229 o t (4;11) o bien su expresión molecular BCR/ABL o MLL respectivamente y la

casi haploidía (24-29 cromosomas). También se incluyen en este grupo los pacientes de alto riesgo que en el día 14º de tratamiento presenten cifra de blastos superior al 5% en el aspirado medular.

## **6.6 Diagnóstico clínico y desde el laboratorio**

La clínica de la leucemia aguda está en relación con el fallo de la hematopoyesis que está desplazada por la infiltración blástica, síntomas derivados de la disminución de hemoglobina, de plaquetas y de neutrófilos como palidez, hemorragia e infección, son los más frecuentes.

El diagnóstico se establece por el examen microscópico de sangre periférica y medular complementado con el estudio citoquímico, el inmunofenotipo, la citogenética y la biología molecular. Hay que tener presente la posibilidad de afectación extramedular por lo que debe realizarse al diagnóstico un examen del líquido cefalorraquídeo, radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética craneal.

### *6.6.1 Aspectos clínicos*

a) Por infiltración de la médula ósea: disminución en la producción de células normales ya que la médula ha sido sustituida por elementos malignos por lo que se da anemia, hemorragias por la trombocitopenia y fiebre (infecciones) debidas a la neutropenia.

b) Por infiltración a otros órganos: se dan problemas a nivel de: SNC, mucosas y encías, hueso, ojo, hígado, bazo, ganglios, piel, cloromas (acúmulos en piel de células tumorales y parecen pequeños tumores en piel).

### 6.6.2 Métodos usados en la clasificación

- a) Microscopía de luz : es el más importante y el primero en realizar y cuando se sabe que es una leucemia aguda se utilizan las demás técnicas para identificar la estirpe y el estadio de diferenciación para un correcto diagnóstico y pronóstico.
- b) Citoquímica
- c) Inmunofenotipo
- d) Citogenética
- e) Biología molecular
- f) Hibridación *in situ*

Sobre la clasificación de las LLA la clasificación diagnóstica de las leucemias ha sufrido cambios constantes en un intento de estandarizarla (*Sáenz, 2003*).

### 6.6.3 Diagnóstico de laboratorio (*Sáenz, 2003*)

Sangre: Anemia arregenerativa (sin respuesta reticulocitaria): >90% de los pacientes normo-normo

- Leucocitos normales o disminuidos..... » 50%
  - Pacientes con leucocitosis:
    - >20.000/microlitro..... » 33%
    - >100.000/microlitro..... » 20%
  - Trombocitopenia (hallazgo + importante) debe monitorearse al paciente porque puede anteceder a una leucemia) » 95%
- Blastos » 30 - 40% de los pacientes no los presentan en sangre periférica (leucemia aleucémica)

Médula ósea: para hacer un diagnóstico se deben cuantificar morfológicamente al menos 20% blastos o más.

*Sáenz* clasificó los siguientes factores como de mal pronóstico, Identificando a los niños menores de 2 años y mayores de 9 años con mal pronóstico, no se sabe porque, pero podría deberse a que entre los 2-9 años hay una mejor capacidad para responder a la enfermedad regenerando tejido tisular medular y tolerar la quimioterapia.

#### *Importancia de los estudios:*

Respecto a los estudios que se deben realizar en la investigación de las LLA los estudios inmunogenotípicos corresponden a una metodología nueva y necesaria para los protocolos diagnósticos.

En un estudio realizado en Barcelona por *Vives-Corróns, 1992* indica que la monoclonalidad de la población tumoral pudo establecerse en la práctica totalidad de las leucemias linfoblásticas y síndromes linfoproliferativos crónicos y se observó una concordancia entre el fenotipo y el genotipo en el 67 % de las leucemias agudas y en el 90-100 % de los síndromes crónicos. Estos resultados corroboran la utilidad de los estudios inmunogenotípicos en la catalogación de síndromes linfoproliferativos.

La mayoría de leucemias linfoides y de linfomas B tienen reordenados de forma clonal los genes de las inmunoglobulinas, mientras que los genes T permanecen en su estado germinal. En los procesos más inmaduros, leucemias pre-B, se reordenan los genes de las cadenas pesadas y en un tanto por ciento variable de casos también los genes de las cadenas ligeras. En los síndromes más diferenciados (leucemias y linfomas) generalmente están reordenados tanto los genes de las cadenas pesadas como los de las cadenas ligeras (kappa o lambda).

En los síndromes T, son los genes del receptor T (a, b, d y t) los que presentan reordenamientos monoclonales y los genes B permanecen en línea germinal. En las leucemias linfoblásticas T con fenotipo muy inmaduro sólo se observan

reordenamientos en los genes d, mientras que en las linfoblásticas T más diferenciadas se reordenan los genes a, b y t y los genes d se seleccionan.

Los estudios inmunogenotípicos realizados hasta el momento en estos procesos demuestran que, en la mayoría de ellos, hay reordenamientos clonales T y en menor proporción B.

Recientemente, se ha desarrollado una nueva técnica denominada reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite detectar reordenamientos clonales con una gran sensibilidad, por lo que es muy útil tanto en el tipaje de síndromes linfoproliferativos como en el estudio de población tumoral residual. La detección de celularidad neoplásica residual es fundamental en el seguimiento de pacientes con leucemia o linfoma. Un aspecto interesante del trabajo de Vives et al es la presencia de reordenamientos simultáneos de los genes. Los estudios genotípicos son especialmente útiles para diferenciar los procesos reactivos (policlonales) de los tumorales (clonales). Sin embargo, hay que tener presente que estas equivalencias no son ciertas en el 100% de los casos y que los términos clonal, neoplásico y maligno corresponden a conceptos diferentes y no deberían utilizarse como sinónimos de las inmunoglobulinas y del receptor T en el 30% de las leucemias linfoblásticas. Es importante conocer la existencia de tales reordenamientos anómalos porque interfieren en la utilización de los estudios inmunogenotípicos como marcadores de estirpe.

La frecuencia de reordenamientos B en las leucemias linfoblásticas de serie T es de alrededor del 15 %, mientras que en las linfoblásticas de serie B el porcentaje de reordenamientos T es relativamente alto: los genes a están reordenados en el 30-50 % de los casos, los b en el 30 %, los t en el 50 % y los d en el 70-80 %.

Según *Badell & Cubells , 2002* la disregulación de los genes que participan en la proliferación celular debido a translocaciones o deleciones cromosómicas adquiridas en las células leucémicas, apoya aunque sea de forma indirecta la importante

influencia que ejercen los factores genéticos en la aparición y evolución de la LAL en niños. Estudios efectuados por estos investigadores en España vinculan las radiaciones a la mayor incidencia de leucemias, lo que los ha hecho revisar los datos acerca de la exposición a radiaciones ionizantes se basa en la observación de un mayor riesgo de desarrollar leucemia entre los supervivientes de exposición a radiaciones, como ocurrió con los supervivientes de la segunda guerra mundial en Japón. Se observó una incidencia hasta doce años después de la exposición a las bombas atómicas, de 1 por cada sesenta individuos expuestos, con un pico máximo de incidencia de LAL infantil a los ocho años.

## **6.7 Tratamiento**

Es en la enfermedad neoplásica en la que se ha conseguido la mejoría más importante en cuanto a supervivencia libre de enfermedad. En el año 1965, sólo el 1% de los niños con LAL presentaba supervivencia prolongada. En la actualidad el 60-70% de los pacientes con LAL infantil presentan supervivencia libre de enfermedad superior a cinco años, con la posibilidad de estar curados, tal como se expone en la tabla adjunta.

Esta mejoría en la supervivencia se debe principalmente a los avances conseguidos en los últimos años en lo que respecta a la mejor definición de los grupos biológicos, a la adaptación del tratamiento según el riesgo y a la mejoría en el tratamiento de soporte en sus diferentes aspectos tanto transfusional, como antiinfeccioso y nutricional.

Los grupos terapéuticos norteamericanos y europeos que más han influenciado el tratamiento actual de la LAL infantil son por un lado el grupo del Hospital St Jude de Memphis en las décadas de los años 1960-70 con un investigador pionero como Pincel y por otro lado el grupo terapéutico alemán BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) que inició su trabajo en la década de los 1970 con Riehm como coordinador del mismo.

Al establecer el tratamiento de una leucemia aguda linfoblástica se tienen en cuenta los factores de riesgo de recidiva que presente el paciente. Así en un paciente con bajo riesgo de recidiva, se le aplica un protocolo de menor intensidad que en el paciente de alto riesgo, intentando obviar la radioterapia. Se intenta con ello conseguir el máximo beneficio con el menor riesgo de secuelas, en lo que se llama tratamiento adaptado al riesgo.

El tratamiento es más intensivo en los pacientes de alto riesgo y de muy alto riesgo que en los de riesgo estándar. El grupo de pacientes de muy alto riesgo constituye un grupo de pacientes candidatos a intensificación con un trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión.

Las fases de tratamiento de una leucemia aguda linfoblástica son: inducción a la remisión, consolidación, intensificación, profilaxis/tratamiento de la afectación del sistema nervioso central y mantenimiento.

El tratamiento de inducción a la remisión en la leucemia aguda linfoblástica se inicia de inmediato, junto con las medidas de hiperhidratación, alcalinización, profilaxis de la nefropatía úrica y control de problemas metabólicos, hemorrágicos e infecciosos.

El objetivo es conseguir la remisión lo más pronto posible. En esta fase se administran 3 o 4 drogas, siendo las más frecuentemente utilizadas: Vincristina, Prednisona, Daunorrubicina y Asparraginasas, con adición de Ciclofosfamida en algunos protocolos. Al mismo tiempo se inicia la profilaxis o tratamiento de afectación del sistema nervioso central con administración de quimioterapia triple intratecal con Hidrocortisona, Methotrexate y Arabinósido de Citosina.

Se obtiene la remisión, es decir infiltración de blastos en médula ósea inferior al 5% en el 95% de los pacientes pediátricos. Los fallos de respuesta a la inducción lo constituyen los pacientes que no alcanzan la remisión al final de la inducción y los

que fallecen de complicaciones de la leucemia o de toxicidad del tratamiento, antes de una posible evaluación.

La fase de consolidación incluye fármacos que aparte de que actúen a nivel medular, pero que también tengan acción sobre sistema nervioso central y testículos. Incluye en general la administración de altas dosis de Arabinósido de Citosina y de Methotrexate, así como Mercaptopurina y quimioterapia triple intratecal. En pacientes de alto riesgo tiene importancia la fase de intensificación que se realiza después de la consolidación y con drogas similares a las utilizadas en la fase de inducción.

En algunos pacientes con alto riesgo de recidiva en sistema nervioso central se indica la radioterapia holocraneal a dosis baja de 12 Gy, aparte del tratamiento intratecal que reciben todos los niños. En pacientes con afectación del sistema nervioso central se procede a radioterapia craneoespinal en dosis de 24 Gy, una vez normalizado el líquido cefalorraquídeo con el tratamiento intratecal y consolidada la remisión medular.

El tratamiento de mantenimiento prolongado durante 2-3 años es esencial para el mantenimiento de una remisión completa prolongada. Habitualmente se utiliza la asociación de Mercaptopurina oral y Methotrexate intramuscular, realizando un ajuste de dosis en función de la cifra de leucocitos del paciente. Las reinducciones realizadas sobretodo durante el primer año con Vincristina y Prednisona mensuales contribuyen a obtener una mejor supervivencia libre de enfermedad.

## **6.8 Resultados con los protocolos LAL / Sociedades de Hematología y oncología pediátricas (SHOP) SHOP-89 y SHOP-94**

A continuación se expone a manera de comparación literal los resultados encontrados por investigadores del tema y el comportamiento de las leucemias ante los mismos protocolos. Esto es de gran importancia ya que facilita conocer las pautas que prosiguen en otros países con mayores éxitos terapéuticos.

En el primer protocolo de LAL de las Sociedades de Hematología y Oncología Pediátricas de la Asociación Española de Pediatría, el protocolo LAL/SHOP-89, fueron incluidos 259 pacientes procedentes de diecinueve centros. El grupo estaba constituido por 141 niños y 118 niñas con una edad media de 6 años. Pertenecían al grupo de riesgo estándar 139 pacientes y al de alto riesgo 120 pacientes.

En la actualidad, la supervivencia actuarial libre de evento de la totalidad de pacientes es del 57% a 11 años, con un 62% en el grupo de riesgo estándar y un 51% en el grupo de alto riesgo ( $p=0,03$ ). La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes es de siete años.

En el segundo protocolo de LAL de las Sociedades de Hematología y Oncología Pediátricas de la Asociación Española de Pediatría, el protocolo LAL/SHOP-94, fueron incluidos 431 pacientes procedentes de veinticinco hospitales. Se creó un protocolo especial para el grupo de muy alto riesgo. Pertenecían al grupo de riesgo estándar 174 pacientes, al de alto riesgo 188 y al de muy alto riesgo 69 pacientes.

La supervivencia actuarial libre de evento de la totalidad de los pacientes a 6 años es del 69%, con un 80% en el grupo de riesgo estándar, un 74% en el grupo de alto riesgo y un 32% en el grupo de muy alto riesgo. La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes es de 32 meses.

Expresado por *Molinés 2001*, para efectuar el diagnóstico de la enfermedad es muy importante la realización de una historia clínica detallada atendiendo a historia familiar de enfermedades oncológicas, exposición a tóxicos medulares, y atención a signos y síntomas propios de anemia, neutropenia y trombocitopenia. En el examen físico hay que valorar grado de palidez, evidencia de sangrado, signos de focalidad infecciosa. Es muy importante la exploración de linfadenopatías en territorios no usuales en niños (supraclaviculares, epitrocleares y auriculares posteriores); también presencia o no de masas y megalias abdominales.

Tras la sospecha clínica hay que realizar estudio hematimétrico donde existirán alteraciones en un 90% de los casos, principalmente: leucocitosis o leucopenia con neutropenia, anemia normocítica y normocrómica con reticulocitos disminuidos, y trombopenia  $<100.000/\text{mcl}$  en tres cuartas partes de los pacientes.

Grupos de riesgo y factores pronósticos :

- Edad  $<1$  año ó  $>10$ .
- Sexo masculino.
- Leucocitos  $> 50 \times 10^9/\text{l}$ .
- Grandes visceromegalias, masa mediastínica ("Sd. Linfomatoso").
- Infiltrado SNC al diagnóstico.
- Morfología L2 y L3.
- Fenotipo inmunológico: B, T, "null".
- Estudios cromosómicos con hipoploidías, y  $t(9;22)$ ,  $t(4;11)$
- Respuesta temprana al tratamiento: MO +14, blastos en sangre periférica en el día +7.

Para distribuir a los pacientes en grupos de riesgo se utilizan tablas o puntuaciones que valoraban estos factores. Pero los distintos criterios a la hora de utilizar estos factores dan lugar a que sea muy dificultoso conseguir resultados fiables.

Los distintos grupos cooperativos se establecían dos o tres grupos de riesgo, los cuales se diferencian, en cuanto al tratamiento, en el uso de quimioterapia más intensiva en la inducción. En Nicaragua (*Baez,2001* ) los factores pronósticos son : Cuenta leucocitaria ,por arriba de  $50,000$  leucocitos  $/\mu\text{L}$  (mal pronóstico) ,menor de un año y por encima de 10 años se considera alto riesgo, el sexo femenino es de mejor pronóstico, inmunofenotipo (CALLA) de mejor pronóstico y la masa leucémica extramedular (linfadenomegalia y/o hepatoesplenomegalia tiene peor pronóstico), Alteraciones cromosómicas con peso desfavorable  $t(9;22)$ , la  $t(4;11)$  ,  $t(1;19)$ .

## **6.9 Tratamiento de soporte y de recidivas**

A la vez que se han desarrollado nuevos esquemas terapéuticos y procedimientos más agresivos en el tratamiento de pacientes oncohematológicos, han mejorado ostensiblemente una serie de medidas de soporte generales, sin las cuales hubiera sido imposible llevar a cabo estos tratamientos. El tratamiento de soporte comprende todas aquellas medidas dirigidas a la prevención y tratamiento de las complicaciones inherentes al tratamiento específico de estas enfermedades, y de la propia enfermedad.

A pesar de la mejoría en la supervivencia, un 20-30% de los pacientes recaen. Estos pacientes tienen posibilidad de conseguir una segunda remisión prologada e incluso de curarse con un tratamiento de segunda línea que suele incluir el trasplante de progenitores hematopoyéticos. La mayoría de recidivas ocurren en el primer año de finalizado el tratamiento y mayoritariamente se localizan en médula ósea, seguido del sistema nervioso central.

En algunas ocasiones son combinadas como afectación medular y de sistema nervioso central o testes. La recidiva puede ocurrir por la existencia de una barrera anatómica para la quimioterapia, como puede ser en los casos de recidiva aislada extramedular bien por aparición de resistencia primaria o secundaria a la quimioterapia.

El pronóstico de la recidiva leucémica está en relación principalmente con el momento de presentación, el tipo de recidiva y la respuesta al tratamiento de inducción en la misma recidiva. Así las recidivas tardías, es decir que se presentan tras 6-12 meses de finalizado el tratamiento, presentan un mejor pronóstico que las precoces. La recidiva extramedular aislada también presenta una mejor evolución. Los pacientes que adquieren una segunda remisión antes de 6 semanas de tratamiento también presentan un mejor pronóstico.

El tratamiento de elección en las recidivas precoces medulares consiste en una poliquimioterapia intensiva seguida de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico a partir de un familiar o de un donante no emparentado. En las recidivas tardías existe mayor controversia ya que hay grupos partidarios de quimioterapia, mientras que otros autores defienden la consolidación de la remisión con un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico o autólogo. En las recidivas aisladas de sistema nervioso central o testes, aparte del tratamiento local, debe intensificarse el tratamiento sistémico con poliquimioterapia. También en esta situación hay grupos partidarios de aplicar sólo quimioterapia y otros partidarios de consolidar con un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### **6.10 Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

En la LAL infantil el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se reserva principalmente para el tratamiento de pacientes en segunda o sucesiva remisión. En primera remisión sólo se indica cuando un paciente presenta alguno de los factores de alto riesgo de recidiva, como son la cifra de leucocitos superior a  $300.000/\text{mm}^3$ , presencia de citogenética desfavorable como la t(9;22) o la t(4;11) y la pobre respuesta al tratamiento de inducción.

El TPH alogénico presenta una mayor mortalidad pero tiene la ventaja, sobre el TPH autólogo, del efecto injerto contra leucemia que puede ir ligado o no a la presencia de enfermedad del injerto contra huésped aguda o crónica.

### **6.11 Secuelas del tratamiento**

Con la mejoría de la supervivencia, existe más posibilidad de observar secuelas del tratamiento. Con los protocolos de quimioterapia aplicados en los grupos de riesgo estándar no suelen observarse secuelas importantes, observándose un normal desarrollo pondoestatural, desarrollo gonadal y ausencia de efectos importantes neurocognitivos. En pacientes que reciben regímenes de tratamiento más intensivos

que puede incluir radioterapia del sistema nervioso central o un trasplante de progenitores hematopoyéticos, estas secuelas pueden adquirir más importancia.

Las secuelas más descritas en esta enfermedad son: hipotiroidismo, insuficiencia gonadal con infertilidad, alteración del crecimiento, hepatopatía crónica, trastornos neurocognitivos.

Otras secuelas menos frecuentemente observadas son leucoencefalopatía, tubulopatía y cardiomiopatía. El riesgo de desarrollar segunda neoplasia es baja, del orden de 2,5% a los 15 años. Se han descrito presentación de tumores cerebrales y tumores tiroideos en relación con la radioterapia y leucemia mieloblástica secundaria en relación con administración de podofilinas.

Otras Consideraciones necesarias al analizar el tema de las leucemias linfoides agudas se concentran en los componentes cotidianos que pueden actuar como protectores a la evolución negativa del paciente o que verdaderamente representan factores predisponentes y estuvieron siempre presentes en los progenitores jugando un papel desencadenante en la enfermedad.

Los pacientes con enfermedades oncohematológicas precisan, en ocasiones, de apoyo nutricional debido a los intensos tratamientos quimioterápicos que reciben con alta toxicidad gastrointestinal y a la disminución de la ingesta y pérdida de peso relacionadas con la propia enfermedad y el tratamiento. Este problema se hace más importante en los niños. En los últimos años ha habido un creciente interés en el estudio del estado nutricional de estos pacientes y en el desarrollo de determinadas medidas dietéticas y preparación de soluciones de nutrición enteral y parenteral.

## **6.12 Factores Ambientales y familiares**

Según *Raydel, 2001* el humo de tabaco también causa problemas, aunque han sido poco caracterizados en la región latinoamericana. Se ha demostrado que el humo de

tabaco contiene una gran cantidad de productos químicos entre los que destacan al menos 40 carcinógenos reconocidos y cantidades importantes de monóxido de carbono.

Según investigación realizada por *Mejía et al, 2000* sobre tendencias de leucemias en la Ciudad de México la LLA en niños es un padecimiento que forzosamente debe ser atendido en un hospital de tercer nivel.

Las maniobras diagnósticas y el inicio de la quimioterapia no pueden ser instaurados en un nivel de atención distinto. Este es un padecimiento agudo, por lo general, es un proceso con amplias manifestaciones, equimosis, petequias, linfadenopatías, pérdida del apetito, dolor de huesos, fiebre sin aparente foco infeccioso, etc. Datos que finalmente conducen a que el paciente tenga que visitar un hospital de tercer nivel, ya que de no recibir ningún tipo de tratamiento en el transcurso de aproximadamente seis meses moriría.

Estos aspectos son lo que permiten suponer que calcular las tasas de incidencia de este padecimiento en hospitales de tercer nivel es un procedimiento correcto. Es real que algunos pacientes puedan morir antes de que se les haya realizado el diagnóstico y quizá nunca hayan llegado a un tercer nivel, pero afortunadamente no existe ningún argumento para señalar que ocurra en la mayoría de ellos.

En los casos que pudieran fallecer antes de ser diagnosticados no existe forma de identificarlos como LA y por consiguiente, no habría forma de tener algún registro de ellos, aun teniendo registros de LA en el ámbito poblacional en lugar de los registros hospitalarios que si bien un registro hospitalario puede tener diferentes limitaciones, en la ciudad de México no existe ninguna otra fuente que permita hacer alguna inferencia sobre la incidencia de este fenómeno.

En Nicaragua es fundamental destacar el importante papel que juega el personal médico y paramédico en el monitoreo y la recuperación del paciente leucémico, sobre

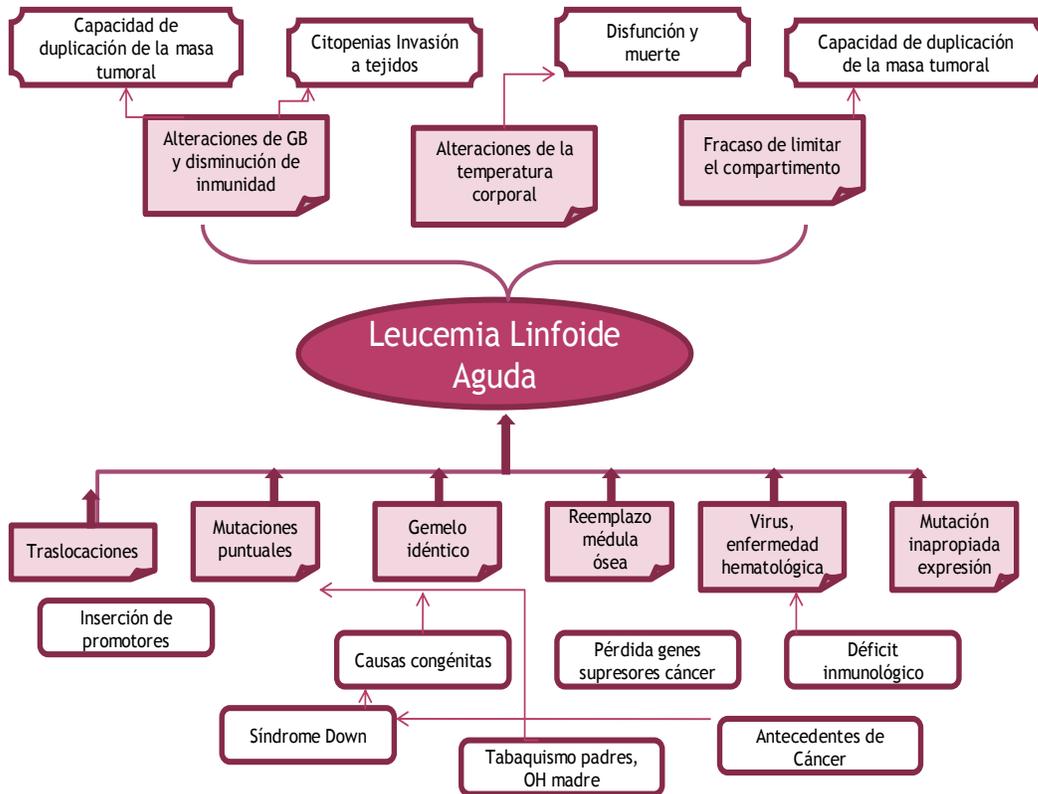
todo el personal de enfermería quien realiza diversas actividades tales como participar en la educación del paciente y el familiar acompañante para protegerse de las infecciones, así como sobre aquellos temas que contribuyan a una mejor comprensión y aceptación de su enfermedad, la importancia de cumplir con el tratamiento y demás necesidades educativas en pro del paciente.

El Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSAL), en los años 80 organizó por especialidades los centros hospitalarios existentes entre ellos el Hospital de la Mujer "Bertha Calderón", Hospital Roberto Calderón para la atención de adultos y se construyó el Hospital La Mascota para la atención exclusiva de niños, paulatinamente este hospital con ayuda de diversos organismos extranjeros se ha ampliado en infraestructura y en la capacitación del personal que labora en el Departamento de Hemato-Oncología principalmente.

Este hospital capta niños procedentes de todo el territorio nacional que son remitidos según criterio médico con diversas patologías para su adecuado diagnóstico y tratamiento.

Actualmente el Departamento de Hemato-oncología en colaboración con COOPERAZIONE ITALIANA, el PNUD/UNOPS. Proyecto NIC/98R51 han elaborado las normas para el abordaje de las enfermedades Hemato-Oncológicas pediátricas con el fin de fortalecer y facilitar la labor del personal médico de este departamento.

# Modelo teórico explicativo de las Leucemias



## VII. DISEÑO METODOLÓGICO

### a) **Área de Estudio**

El estudio se realizó en el Hospital "Manuel de Jesús Rivera - La Mascota", de atención exclusivamente Infantil, ubicado en la zona central de Managua, Nicaragua. El área de hematooncología del hospital está destinada para la atención especial de niños en edades comprendidas desde neonatología, infantes, hasta jóvenes de 16 años, generalmente a éste acuden todos los pacientes con complicaciones hematológicas referidos de otros sitios (unidades de salud a nivel interdepartamental privados de todo el país, etc.). Es el principal servicios de referencia nacional en donde se atiende un promedio de 67 leucemias linfoides agudas por año, con un promedio de 5- 6 casos por mes, se aplica estándar terapéutico en el 100% de los casos. 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.

### b) **Tipo de Estudio**

Este estudio es descriptivo, de serie de casos (*Ruiz, 2005*).

### c) **Universo y muestra**

Todos los pacientes con LLA atendidos entre enero de 1996 y diciembre de 2006, totalizando 587 expedientes. Por tener el Hospital la mascota todos los recursos necesarios para clasificar y tratar, las leucemias infantiles son referidos a este centro todos los casos detectados a nivel nacional, debido a esto toda la población fue disponible para realizar el estudio.

#### **d) Unidad de Análisis**

La unidad de análisis la representaron los casos que según archivos en expedientes clínicos, coincidieron con los criterios establecidos para la leucemia linfocítica aguda. Se tomaron dos grupos de pacientes, el primero representado por todos los expedientes de los casos de leucemias en las edades de 15 años a menor de un año, desde el período 1996 al 2006 obteniéndose para estos la información referente al número de expediente, procedencia (por departamento y municipio así como urbano, rural), grupo étnico, sexo y egresos con el fin de conocer el comportamiento de la leucemia con los datos epidemiológicos generales.

También se seleccionó un segundo grupo a lo interno del primero, correspondiente a los pacientes leucémicos, del período 2005 – 2006 , a los que se les revisaron sus historias clínicas seleccionando las siguientes variables: edad, sexo, raza, variante morfológica de leucemia, fecha de diagnóstico, fecha de ingreso, parámetros clínicos, esto con el objetivo de profundizar en el conocimiento de las variables clínicas y biológicas, condiciones y estilos de vida, factores ambientales relacionado con sus progenitores y encontrar factores relacionados con los pacientes leucémicos que incidieron en la presentación y evolución de la leucemia a lo largo de todo el período de la enfermedad hasta la fecha del estudio.

#### **e) Criterios de Selección**

Se seleccionaron para el estudio todos los pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica aguda (LLA) por el servicio de hematología, que tenían menos de 16 años, independientemente de su trayectoria clínica, es decir si recuperaron, abandonaron tratamiento o murieron.

## **f) Definición de Casos**

Se definió como Casos de leucemia a todos los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Ingresan con hemorragia, anemia o fiebre.
- Con infiltración a otros órganos: hígado, bazo, ganglios, testículos, sistema nervioso central.
- Cuadro sanguíneo leucoeritroblástico, con blastemia linfoide, leucocitos alterados en aumento, disminución, normal ( $\cong 50\%$ ), anemia arregenerativa ( $> 90\%$  de pacientes), trombocitopenia ( $\cong 90\%$ ).
- Médula ósea:  $> 30\%$  Blastos.
- Inmunofenotipo y Citoquímica completa positiva a leucemia linfoide aguda.

## **g) Variables**

Características biológicas de los niños con LLA

- Edad
- Sexo
- Peso al nacer
- Lactancia
- Raza
- Edad al diagnóstico
- Respuesta al tratamiento
- Orden de nacimiento
- Causa del ingreso

Características clínicas de los niños con LLA

- Leucocitos
- Blastos
- Marcador inmunológico
- Hemoglobina

- Plaquetas
- Histoquímica
- Investigaciones complementarias
- Tipo de protocolo y respuesta al tratamiento
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico conclusivo por inmunofenotipo y citoquímica mas FAB
- Condición de egreso

Distribución geográfica temporal de las Leucemias.

- Departamento (el dato con que se maneja es el del municipio y departamento en la cual el paciente residía al momento del diagnóstico de LLA por primera vez)
- Distribución anual

Factores familiares, ambientales y sociales relacionados a los niños con LLA.

- Antecedentes de cáncer familiar
- Edad de la madre al embarazo
- Situación socioeconómica
- Calidad de la vivienda
- Presencia de animales dentro del hogar
- Religión
- Hábitos alimenticios y adictivos

## **h) Recolección de Datos**

La recolección de los datos fue obtenida de fuente secundaria, para el grupo de pacientes de 1996-2006 mediante información suministrada por el departamento de Estadísticas del Hospital Infantil La Mascota (587 pacientes en 11 años), para el grupo de pacientes (121) atendidos en 2005- 2006 se revisaron los expedientes clínicos, y de los libros de registro del laboratorio de hematooncología, se verificó

información como diagnóstico citoquímico, morfológico y de inmunofenotipo , fechas de diagnóstico por primera vez y número de expediente.

### **i) Instrumento de Recolección**

Para la obtención de la información se diseñó una ficha de recolección de datos que contiene las variables con las que se cumplieron los objetivos del estudio. (Ver ficha en Anexos)

Se realizó pilotaje del 10% de fichas para la captura de datos por parte de la investigadora. Una vez mejorada la ficha se efectuó la recolección de información por parte de la investigadora.

### **j) Análisis de Datos**

Para el análisis de la información se introdujeron previamente los datos de los pacientes período 2005 y 2006 en una base de datos creada en EpiInfo versión 3.3.2. Los datos procesados generaron estadísticas descriptivas de posición y dispersión, así como de frecuencia en porcentajes. Se generaron tablas de datos cruzando las variables por cada objetivo y elaborando gráficos que permitieran la mejor interpretación de la información obtenida. Los datos emitidos por el departamento de estadísticas del hospital infantil La Mascota, fueron agrupados para su análisis empleando el programa Excel lo que facilitó la generación de gráficos apropiados para su adecuada interpretación.

### **k) Control de Sesgos de información**

Para minimizar los sesgos de información relacionado a la calidad del registro, se efectuó una revisión detallada de las fuentes originales de datos secundarios, así mismo se revisó detalladamente cada ficha introducida, con un control de calidad de ingresos de datos en el 20 % de las fichas seleccionadas aleatoriamente.

## MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**Objetivo 1. Características biológicas, temporales y geográficas de la leucemia linfocítica aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota"**

Variable	Definición operacional	Indicadores	Valores	Escala
Edad	Edad del niño-a, reportada en meses o años desde la fecha de nacimiento al momento de la consulta.	Registro en expediente	Número de años desde menor de 1 hasta menor de 16.	Menor de 1 año 1 – 4 años 5 – 14 años 15 años.
Peso	Medida del peso en Kilogramos o en libras, según edad.	Registro en expediente	Eutrófico Desnutrido Obeso	Normal Bajo peso Sobrepeso
Sexo	Características sexuales fenotípicas del paciente.	Registro en expediente	Masculino Femenino	
Tipo de Leucemia	Clasificación realizada mediante el laboratorio basada en sus características celulares de maduración y antígenos expresados en la membrana.	Registro en expediente	Morfológica  Inmunológica	L-1 L-2 L-3 Ag CALLA CD10 Ag CD19 Ag CD13
Lactancia	Práctica de amamantamiento al recién nacido.	Registro en expediente	Períodos	- Ninguno - Menor de tres meses - Seis meses - Mayor de seis meses
Raza	Grupo étnico a que corresponde fenotípicamente el paciente	Registro en expediente	Negra Blanca Mestiza	

Variable	Definición operacional	Indicadores	Valores	Escala
Respuesta al tratamiento	Grado de curación, resistencia o recaída ante el esquema general del diseño del protocolo según riesgo y etapa del mismo.	Registro en expediente	Respuesta buena Resistencia Recaída Muerte	- Remisión: infiltración de blastos en médula ósea inferior al 5% - Recidiva: Recaída 20-30%. -Supervivencia actual libre de evento: Buena respuesta a reinducción.
Causa de Ingreso	Motivo de hospitalización por condición hematológica o biológica delicada.	Registro en expediente	-Sospecha clínica de LLA -Complicación infecciosa -Fiebre y neutropenia -Sangrado	- Linfoblastos periféricos. - Leucocitosis extrema. -Neutrófilos menor de 500/uL trombocitopenias severas.

**Objetivo 2.** Identificar las características clínicas de niños con leucemia linfocítica aguda de enero 2005 a diciembre 2006.

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valores</b>	<b>Escala</b>
- Hemograma -Histoquímica  - Exámenes bioquímicos	- Examen de sangre que describe los valores sanguíneos - Tinción especial que evidencia componentes citoquímicos en blastos.  -examen sanguíneo de medición componentes bioquímicos	Registro en expediente  Registro en expediente  Registro en expediente	Leucocitarios Eritrocitarios Plaquetarios - Mieloperoxidasa Negro Sudan TdT - Glucosa -Urea -Creatinina	Normal Disminuido Aumentado -Positivo -Negativo  Normal Anormal
- Protocolos	-Modelos terapéuticos que incorporan las experiencias de grupos internacionales y nacionales en la propia realidad socioeconómica	Registro en expediente	Protocolo LLA 2000	Riesgo Standard Alto Riesgo Alto Riesgo infiltración SNC
-Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas evidentes de enfermedad	Registro en expediente	Manifestaciones hematológicas No hematológicas	Sangrado Infeccion, fiebre Organomegalias Hematomas
- Diagnostico - Egreso	Criterio médico conclusivo de la enfermedad	Registro en expediente	Leucemia Otro tipo de leucemia	Linfoide aguda Pre-pre B .común, Pre B,B

3.- Reconocer los factores familiares, ambientales y sociales presentes en los niños con leucemia linfocítica aguda del período enero 2005 a diciembre 2006.

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valores</b>	<b>Escala</b>
-Antecedentes cáncer familiar	Factores genéticos o biológicos vinculados como elemento de riesgo para pacientes con Leucemia específicamente cáncer	Registro en expediente	Presente Ausente	
-Edad materna al embarazo	Mujer mayor de 35 años entraña un riesgo para engendrar hijos con alteraciones cromosómicas	Registro en expediente	Número de años cumplidos	< de 16 años 17 a 25 años 26 a 35 años Mayor de 35 a Mayor de 40 a
- Condición socioeconómica	Ingresos y capital disponible en la familia vinculando el estado social actual	Registro en expediente	Ingresos mensuales	< de 1500\$C 1500 a 2500 2501 a 5000 > de 5000 Desempleado
-Calidad de la vivienda	Edificio cuya principal función es ofrecer refugio y habitación a las personas, protegiéndolas de las inclemencias climáticas y de otras amenazas considerando agua y saneamiento y otros	Registro en expediente	Adecuada Inadecuada	
-Presencia de animales dentro del hogar	Presencia de animales como mamíferos , y aves,etc	Registro en expediente	Presentes Ausentes	
- Religión	Explicación racional de los misterios de la naturaleza, sistema de creencias.	Registro en expediente	Tipo de Culto definido	Católico Evangélico Testigo Jehová Otro

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valores</b>	<b>Escala</b>
<p>- Hábitos alimenticios y adictivos</p>	<p>Impulso irreprimible por consumir una droga en forma continua o periódica, a fin de experimentar sus efectos psíquicos. Desorden cultural o no en el consumo de alimentos no nutritivos.</p>	<p>Registro en expediente</p>	<p>Adecuados Inadecuados</p>	

## **I) Consideraciones éticas**

Para la realización del presente estudio se solicitó el permiso a las autoridades del centro. Durante la obtención de la información no se efectuó ningún tipo de procedimiento a pacientes, la información obtenida fue procesada en la más absoluta discrecionalidad sin emplear datos personales del paciente ni referirlos al momento del estudio. Todos los datos presentados no contienen información personal.

## VIII. RESULTADOS

Fueron revisados 587 expedientes de pacientes con el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA), registrado entre 1996 y 2006.

La descripción de los resultados para el objetivo tiene como base los 587 casos de LLA, y para el objetivo tres en base a 121 casos diagnosticados entre 2005 y 2006.

### 8.1 Características biológicas y distribución temporal-geográfica

La revisión de los expedientes de los 587 casos diagnosticados con LLA, muestra un paulatino pero discreto incremento a lo largo de los once años, a excepción del año 2001 en donde el diagnóstico sólo se realizó en 18 casos.

El acumulado de casos durante el período de once años muestra que el 53% (311) fueron hombres y el 47% (276) mujeres, sin embargo se observó que un diagnóstico mayor oscilante en mujeres cada cuatro años, representando éstas para el 2006 el 51.6% (33). (Ver en Anexos Tabla 1)

El registro de la edad de los casos de leucemias linfocíticas agudas en el período, mostró que el grupo menor de un año acumuló sólo el 2.6% (15) de los casos, entre 1 y 4 años el 24.9% (205), el grupo de 5 a 14 el 58.6% (344) y de 15 años el 3.9% (23). (Ver en Anexos Tabla 2)

La distribución de los casos de LLA según edades en los últimos 2 años mostró diferencias con comportamiento de diagnóstico incrementado en menores de 1 año. (Ver en Anexos Tabla 5)

La distribución temporal-geográfica de los casos de leucemia linfocítica aguda evidencian que al inicio del período la mayor frecuencia del diagnóstico de casos se hacia en niños procedentes del área urbana (80% y 81.5%), hecho que cambió a

partir de 1999 en donde los casos son de procedencia eminente rural (75%) manteniéndose así hasta 2006 (76.6%). (Ver en Anexos Tabla 3)

Hasta 1998 casi la mitad de los casos procedían de Managua, la capital (41.6%), y aunque predomina en el acumulado de casos, al incrementar los diagnósticos de casos procedentes de zonas rurales, los casos de procedentes de otros departamentos se han incrementado. Para 1999 los casos de Managua representaron el 20.3% del total, en el año 2000 el 25.4%, en el año 2001 el 26.3%, en el 2002 se registró el 28%, en el año 2003 el 22.2%, en el 2004 el 18.8%, en el 2005 el 26.1% y en el 2006 el 23.4%. La segunda mayor frecuencia de casos a lo largo del período provenían del departamento de Matagalpa. (Ver en Anexo Tabla 3 y 4)

La respuesta de los casos al tratamiento a la quimioterapia mostró un predominio de egresos como altas, las cuales variaron de 91% en 1996, 94.4% en 1997, 86% en 1998 uno de los de menor porcentaje registrado en los once años analizados, 91.5% en 1999, 95% en 2000 y 2001, 93% en el 2002, disminuyendo nuevamente a 85.2% en el 2003, nuevamente incrementando a 91.3% en el 2004 se obtuvo un 91.3% de altas, 88.4% en el 2005 y finalmente las altas en 2006 representaron el 89% de los egresos.

Respecto a los fallecimientos fueron registrados en todos los años excepto el 2001; en el periodo que ocurrieron 46 defunciones para un 7.8%, lo que hace un promedio de 4 casos por año, sin diferencias de sexo, ni de respuesta al tratamiento.

La edad encontrada al momento del diagnóstico de la leucemia de los casos registrados 2005 y 2006, fue de 9 pacientes menores de un año (8.1%), 38 pacientes en las edades de 1 a 4 años (34.2%), 33 pacientes en las edades de 5 a 9 años (29.7%), 31 pacientes en edades de 10 a más años (27.9%). (Ver en Anexos Tabla 5) No se encontró información sobre raza, más que en 5 hojas de referencia y 15 expedientes de los 121 revisados para ambos años.

De los 121 casos diagnosticados en 2005 y 2006, en su mayoría (72.8%) tuvieron un peso adecuado al nacer. (Ver en Anexo Tabla 6) Sin embargo, a pesar de que 93.4% (113) recibieron lactancia materna, el 34.7% recibió menos de 3 meses, el 39.7% seis meses y el 19% más de 6 meses. (Ver en Anexo Tabla 6 y 7).

## **8.2. Características clínicas según los atributos biológicos de casos de LLA**

Para el abordaje de este objetivo, se tomaron los registros de casos de leucemias linfocíticas aguda de los años 2005 y 2006.

En cuanto a las variables clínicas de los pacientes con LLA, se encontró presencia de infecciones post-natales, de curación tardía y de naturaleza repetitiva, que se presentaron antes del diagnóstico en 44 casos para un 36.4%. Entre los síntomas más importantes al diagnóstico e ingreso al hospital, se destacaron fiebre con 94.2 (114), neumonía en el 37.2% (45), el 83.5% (101) cursaron con hepatomegalia y el 75.2% (91) con esplenomegalia. (Ver en Anexo Tabla 8).

Durante el curso y evolución de la leucemia 13 pacientes (10.7%) reportaron infección de vías urinarias y 36 (29.8%) presentaron tiflitis.

Al analizar los resultados de los valores leucocitarios reportados por el equipo automatizado durante el hemograma para el diagnóstico de LLA, se encontraron con leucopenia (Menor de 4000 leucocitos/uL) 29 casos (24%), con valores normales (de 4,000 a 10,000/uL) 18 casos (14.8%); con leucocitosis moderada (mayor de 10,000 Lc/uL) 37 casos (30.6%) y con leucocitosis intensa (mayor de 50,000/uL) 37 casos (30.6%). El 61% del total de pacientes presentó leucocitosis al momento del diagnóstico (Ver en Anexo Tabla 9).

Para la interpretación de la línea granulocitaria al evaluar el comportamiento de los neutrófilos segmentados el hemograma revelo por sexo lo siguiente:

104 pacientes, distribuidos en 49 del sexo femenino y 55 del sexo masculino reportaron neutropenia (cifras inferiores a 30%) 10 pacientes reportaron neutrófilos normales (entre 30 y 60%) y solamente 7 pacientes reportaron neutrofilia (cifras superiores a 60%). (Ver en Anexo Tabla 10)

La blastemia (linfoblastos en sangre periférica ) y la linfocitosis encontrada es muy relevante distribuyéndose así: Se clasificó de acuerdo al comportamiento celular en blastemia asociada a linfocitosis, linfopenia y linfocitos normales encontrándose que 52 pacientes presentaron linfopenia (menor a 25% de linfocitos periféricos) sin linfoblastos 6 casos, con linfoblastos periféricos menores de 50% 43 casos y con linfoblastos superiores al 50% 3 casos, con valores linfocíticos entre 25 a 50% (normales) se encontró 18 casos de los cuales 5 fueron sin linfoblastos periféricos , 4 casos tenían menos de 50% de linfoblastos y 9 presentaron mas de 50% de linfoblastos, para los valores de linfocitosis con linfoblastos mayores a 50% se hallaron 22 casos sin linfoblastos, 22 casos menores a 50% de linfoblastos y 7 casos con linfoblastos superiores a los 50% .Denotándose un total de 19 pacientes con blastemia agresiva superior a los 50% en sangre periférica. (Ver en Anexo Tabla 11)

El 100% de los pacientes presentaron anemia al momento del diagnóstico, de los cuales el factor trombocitopenia incidió en la presencia de diátesis hemorrágica en el 30% de casos.

De los pacientes estudiados se encontró relación con la literatura referente a la trombocitopenia como un factor presente en el 70% de casos, distribuyéndose así: Sólo 6 casos presentaron más de 301,000 plaquetas (5%), 24 casos (19.8%) presentaron entre 101,000 pq/uL a 300,000/uL, 21 casos (17.4%) presentaron entre 51,000 a 100,000 plaquetas, 16 casos (13,2%) mostraron entre 30,000a 50,000 plaquetas/uL ,29 casos( 24%) mostraron menos de 30,000 plaquetas/uL y 25 casos (20.7%) mostraron menos de 10,000 plaquetas/uL.

Para la buena clasificación inmunológica de las leucemias se realizó a todos los pacientes el inmunofenotipo obteniéndose los siguientes datos: 1 paciente (0.83%) reportó estirpe B el cual falleció. Ochenta y dos casos (68%) reportaron LLA común (positiva al Ag CALLA) con un 12.2% de mortalidad; Se registraron 2 casos de leucemias indiferenciadas (1.65%). A dos 2 pacientes (1.65%) no se les estableció el diagnóstico ya que fallecieron inmediato a su ingreso se encontró que era LLA pero no dio tiempo de hacerle inmunofenotipo (este no apareció en el expediente). La estirpe Pre - Pre B (CD-19 positivo) se adjudicó a 28 pacientes (23.14%) y 6 pacientes (5%) fueron de estirpe T. (Ver en Anexo Tabla 12).

### **8.3. Factores familiares, ambientales y sociales de casos de LLA**

Al analizar los factores familiares que están presentes como elementos de riesgo para el paciente leucémico se encontró que en los 121 pacientes estudiados para el período 2005 -2006 se observó: que la edad de la madre durante el embarazo fue que 93 madres (76.9%) se encontraban entre los rangos menores de 35 años y sólo 12 casos (10%) estaban en el rango etéreo mayor de 35 años, 16 madres no reportaron dato etéreo (13,2%). Donde 10 madres (8.3%) eran menores de 16 años ,57 madres (47.1%) estaban entre las edades de 17 a 25 años, 26 madres (21.5%) estaban entre los 26 y 35 años, 10 madres (8,3%) fueron mayores de 35 años ,2 madres (1.7%) fueron mayores de 40 años, en 16 madres (13.2%) se desconocía ese dato por no estar reflejado en el expediente.

Se encontró información sobre antecedentes de hábitos maternos en 117 madres, de las cuales 6 madres (5.1%) manifestaron el consumo de tabaco habitual pero no consumían alcohol y solo 3 madres (2.6%) admitieron consumir alcohol pero no fumaban, 109 madres no admitieron ninguno de estos hábitos. El resto que son 4 madres (3.3%) no respondieron a estos datos de la entrevista. (Ver en anexo Tabla 13)

Los factores familiares disponibles encontrados en el expediente clínico fueron antecedentes de cáncer y edad de la madre durante el embarazo, ofrecieron valores tan pequeños que no representan información significativa para abordar a conclusiones, de manera que debe realizarse un estudio dirigido a encontrar la presencia y el peso de estos factores en la aparición de leucemia linfocítica aguda.

**Factores Ambientales:** el expediente no reveló datos importantes como exposiciones a sustancias tóxicas, medicamentos o la presencia de radiaciones de cualquier tipo (domésticas, grandes antenas de servicio en el ámbito peri domiciliario) ni radiación terapéuticas dado que no aparecen preguntas destinadas a este factor de exposición en la ficha, sin embargo si mostró la ocupación de los padres la cual puede generar hipótesis asociativas de probable exposición.

**Factores Socioeconómicos y culturales:** los factores socioeconómicos y culturales juegan un rol importante en cuanto a la evolución del paciente leucémico desde el punto de vista sociocultural, religioso, cultura nutricional (hábitos alimenticios o adictivos) ya que numerosos autores expresan la incidencia de estos sobre la evolución curativa o restaurativa a la quimioterapia.

La información obtenida referente a los factores socioculturales revela lo siguiente: De las 121 viviendas de casos diagnosticados en 2005 y 2006, el 37.2% (45) tiene paredes de concreto, el 38.8% (47) de adobe, el 8.3% (10) de otro material y el resto desconocía el material. El piso de tierra predominó en el 54.5% de éstas, el 39.7% (48) era de ladrillo, el 5% (6) de madera y el resto desconocía el material. El techo fue predominantemente de zinc en un 76.9% (93). (Ver en Anexo Tabla No 14).

Respecto a los servicios básicos sólo el 65.3% de estas viviendas (79) tenían luz eléctrica, el 60.3% (73) agua entubada, el 30.6% (37) de pozo; la deposición de excretas se hacía según lo referido, en letrina en el 57% (69) de los hogares, en el 27.3% (33) en inodoros, el 7.4% (9) en Suelo y el resto 8.3% lo desconocían.

Respecto a la presencia de animales se encontró que en 69 casas (57.1%) se cohabita con animales, donde en 21 viviendas (17.4%) hay mas de tres animales (mamíferos y aves) en 29 viviendas (24%) habían 2 o mas animales , en 19 viviendas (15.7) había un animal (ave o mamífero, con predominancia de perro o cerdo) en 34 viviendas (28.1%) no se reportó presencia de animales y en 18 viviendas (14.8%) este dato fue desconocido. (Ver en Anexo Tabla 15)

Los ingresos económicos de los hogares de los niños con leucemias fueron equivalentes a Menores de 1500 córdobas en 6 hogares (5%), de 1500 a 2500 córdobas en 71 hogares (58.6%), de 2501 a 5000 córdobas en 12 hogares (9.9%) , en 10 hogares(8.3%) los padres estaban en el desempleo recibiendo ayuda económica de las familias y en 22 casos (18.2%) no respondieron este dato (Ver en Anexo Tabla 16).

La ocupación de los padres de los niños fue la siguiente: 44 núcleos familiares (36.4%) reportaron ser agricultor y ama de casa; en 19 hogares (15.7%) reportaron que ambos trabajaban informalmente, ventas ambulantes; en otros 19 hogares (15.7%) los padres eran obrero y ama de casa; en 5 hogares (4.1%) estaban desempleados; en 3 hogares (2.5%) ambos trabajaban y eran profesionales; en 5 hogares (4.1%) el padre era profesional y la madre ama de casa; en 4 hogares (3.3%) eran subcontratados ambos y en 22 hogares (18.4%) este dato no fue obtenido. (Ver en Anexo Tabla 16).

Se analizaron datos de forma cualitativa los que arrojaron que las muertes fueron reportadas por afectación al SNC, falla hepática fulminante con sepsis y shock séptico, paro cardíaco, neumonía grave caracterizada por factores de mal pronóstico y malas condiciones socioeconómicas.

Los abandonos se caracterizaron por ser en familias numerosas, con graves problemas económicos que a pesar de existir un programa de Trabajo social

encargado de apoyar incondicionalmente a estos pacientes, se les brinda consejería y ayuda económica, para el pago de los pasajes de ida y regreso para el tratamiento y monitoreo del niño, son familias ampliadas en profundas condiciones de pobreza, hacinamiento y malas condiciones higiénico sanitarias.

Influyeron en tres pacientes las creencias, hábitos culturales y religiosos puesto que en la entrevista realizada por la trabajadora social un paciente de Ticuantepe, su padre expone que no volvieron a llegar por que le dejan el problema a Dios esto en el II bloque de consolidación, el otro padre de familia de San Ramón concluyó que es por razones económicas y la madre esta embarazada cerca de dar a luz, no tienen quien cuide a los otros 4 hijos que están pequeños. En cuanto a los factores culturales que impulsan al abandono una madre (Jinotepe) respondió que esta actitud se debe a que el tratamiento pone al niño en peores condiciones de salud y se ven influidos por sus creencias religiosas, se apoyarán en medicina tradicional. Se presentó un caso con ausentismo marcado, proveniente de Somoto lo que indujo una mala respuesta al fármaco, es decir no se obtuvo el resultado deseado por falta de cumplimiento del esquema. Un caso del Rama abandonó tratamiento durante un año, porque la familia carece de red de apoyo familiar ni amigos que le ayuden con el cuidado del resto de hijos, también acudieron a medicina naturista. Paciente regreso con recaída medular presentando epistaxis, gingivorragia, dolor óseo, hepatosplenomegalia y adenopatías cervicales.

En general se observó que además de los factores de mal pronóstico como son subtipo leucémico y conteo de leucocitos aunado a la blastemia agresiva, se repercute desfavorablemente por los otros factores socioculturales y religiosos, nivel de escolaridad de los padres de los pacientes. En los pacientes fallecidos se manifestó que la aparición de la enfermedad fue de forma abrupta , con afectación al sistema nervioso central ,procedían de Managua (urbano marginal) en familias numerosas con un promedio de 6 hijos por familia, en el cual los progenitores por sus ocupaciones abandonaban el tratamiento o no seguían las indicaciones medicas a cabalidad , encontrándose que en la mayoría de hogares (habitaban con numerosos animales en

el entorno doméstico generando infecciones a repetición lo que complica la evolución y buena respuesta al tratamiento.

Es importante mencionar el sesgo de no registro entre las variables epidemiológicas relacionadas con los factores familiares, antecedentes de cáncer, y otros datos no registrados en la ficha del expediente. Las infecciones posnatales y los factores familiares como la edad materna durante el embarazo son variables que deben aparecer en toda ficha de recolección de datos para asegurar la adecuada información que permita al investigador abordar a conclusiones satisfactorias minimizando el sesgo.

Entre las limitaciones del estudio las principales encontradas fueron: Debilidad en los sistemas de Información debido a que en los datos internos del departamento de hemato-oncología del Hospital Infantil "La Mascota" se encontró una discrepancia en el número de pacientes puesto que en los expedientes que son resguardados por los médicos hematólogos hubo mayor cantidad de pacientes.

Al momento de procesar los datos ciertos expedientes no fueron accesibles a estudio debido a que se encontraban en consulta al momento de la revisión de expedientes.

El llenado de las hojas que contienen los datos primarios del paciente cuando ingresa por primera vez ,no son del todo adecuadas para brindar la información necesaria en el aspecto epidemiológico , se brindarán sugerencias respecto a datos que son de gran importancia llenar pues contienen elementos que son de gran importancia al momento de valorar la evolución del paciente y permitan el mayor conocimiento y comportamiento de las leucemias linfoides agudas en Nicaragua.

## IX ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Al analizar los resultados obtenidos en la investigación se encontró que hay incremento en el número de casos de leucemia linfocítica aguda en el período comprendido de enero 1996 a diciembre del 2006. Este incremento se puede asociar al aumento en la población infantil vinculado al crecimiento demográfico natural que ocurrió durante el período en estudio, más la calificación y mejoría de los métodos diagnósticos utilizados y la mejoría en la captación de estos pacientes con el apoyo de programas especiales que están dirigidos a remitir y derivar a los sospechosos de tener esta enfermedad hacia el Hospital Infantil.

El comportamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) encontrado en Nicaragua de acuerdo a la literatura referida por *Shirlyn McKenzie 2002* y *Ruiz Argüelles -2001* es similar a la encontrada en México, Estados Unidos y Costa Rica que aumenta después del primer año de vida, con una incidencia incrementada alcanzando un máximo antes de los 5 años de edad y después disminuye. Se observó un ligero incremento del sexo masculino con una relación varón/mujer de 1.13. Estos mismos autores manifiestan un valor de 1.3 casos en varones por cada mujer.

Al interpretar los datos referente 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 mejicano *Mejia-Aranguré (2002)* quien afirma que en las ciudades de mayor concentración demográfica se facilita el segundo hit estimulante que funciona como un detonante para la iniciación de la leucemia linfocítica aguda. Por otro lado el departamento de Chontales, Boaco, Jinotega; Matagalpa fueron los más prevalentes lo cual se relaciona con las condiciones socioeconómicas y sanitarias de esta población. Sin embargo, no se puede dilucidar si estos niños viven en dichas zonas en años cercanos a su diagnóstico o anteriormente, sobretodo antes del 2005 pues el dato fue tomado del expediente, en base a lo registrado. Esto también facilita el segundo hit de iniciación citado por *Plasschaert Sabine* y comprobada por *Knudson*

(2001) de que hay niños en los cuales ocurren fenómenos que provocan inestabilidad genómica generando clones inmortales de emergencia (eventos como infecciones virales). La respuesta inmune en este caso puede estimular la proliferación de células preleucémicas e incrementar el riesgo para un segundo evento de tipo genético que concluirá en LLA .

En el caso de Managua, además de la aglomeración poblacional la exposición a contaminantes se da por otras causas, sobretodo industriales y por aguas residuales, industriales y desechos sólidos peligrosos. Los contaminantes biológicos, físicos y químicos están presentes en variados compartimentos ambientales, suelo, agua, aire, alimentos e intrauterinos. Los departamentos de donde son de origen los casos de LLA, incluyendo Managua, Matagalpa, Jinotega, Chontales y Chinandega presentan serios problemas ambientales ocasionados por plaguicidas, enfermedades infecciosas, y al igual que muchas zonas del país deterioro en sus condiciones de vida. En las zonas rurales de los departamentos ha habido alteración del ecosistema, el agro utiliza gran cantidad de químicos para maleza y plagas.

Sin embargo, a pesar de la evidencia existe, el diseño de series de casos no permite la asociación de factores, ni el establecimiento de causa-efecto, por lo que basados estas hipótesis geográficas, en donde LLA es mayor en unos departamentos más que en otros, futuros estudios podrán verificar esta hipótesis.

En cuanto a las características biológicas y clínicas particulares de los niños con LLA los estudios realizados en otros países como Costa Rica, Cuba, España señalan cuatro aspectos mayores de la leucemia que se deben estudiar la edad, sexo , raza y defectos constitucionales.

De los pacientes en estudio el 31.4% (38 pacientes) correspondientes al 2005-2006 estaban entre los 2 a 5 años, el grupo etáreo sugerido por *Mc Kenzie* como edad predominante de presentación inicial al momento del diagnóstico, esta etapa pediátrica se asocia con mayor número de infecciones a repetición sobre todo si las

condiciones medio ambientales (higiénico sanitarias) y nutricionales del paciente no son satisfactorias, se aúna a esta hipótesis el hecho de que los progenitores celulares de los linfocitos B, en este grupo etéreo están extensamente proliferando y rearreglando sus genes de inmunoglobulinas. Esto se facilita o estimula en mayor proporción si ocurre un stress proliferativo como una recombinación extensiva de inmunoglobulinas. Entre los niños hasta los 9 años, lo que complejiza la teoría definida por *Knudson* pero que se relaciona con las condiciones socioeconómicas y culturales presentes en Nicaragua donde el período (duración) de las infecciones y las condiciones nutricionales e inmunológicas de los niños son precarias, lo que permitiría hipotéticamente la aparición de las LLA mediante un evento que ocurre in útero y potencializado por el segundo evento mediado tras las infecciones; según expresa *Sabine L.A. Plasschaert, Willem A. Kamps 2004*. Debe enfatizarse que en 36.4 % (44 pacientes) con LLA sus padres refirieron a la entrevista el primer día de diagnóstico de la misma que los niños padecían infecciones post natales tardías, de muy difícil recuperación y se complicaron durante su recuperación.

Respecto al sexo existe un ligero predominio masculino en los datos globales durante los once años, la literatura consultada explica que el varón es más susceptible que la mujer a las infecciones y ésto juega un rol en la mayor incidencia en varones. En el año 2000 *Gaynon PS, Trigo M.* señalan que además las niñas responden mejor al tratamiento que los niños aunque esta diferencia no siempre es demostrada, y en este estudio no marcó diferencias.

De acuerdo a la extensión de la enfermedad observada en los 121 pacientes del periodo 2005-2006 la leucocitosis, la hepatomegalia y esplenomegalia, la infiltración meníngea, el inmunofenotipo encontrado (predominante L1), la trombocitopenia y la anemia (100% de pacientes) concuerda a gran escala con el comportamiento y la historia natural de esta enfermedad, sobre todo porque la masa de células leucémicas se relaciona con factores de riesgo donde el agrandamiento de hígado y bazo se correlacionó con el pronóstico. La leucemia meníngea fue infrecuente y la concordancia con la citoquímica (100% mieloperoxidasas negativas) fueron las

esperadas. A pesar de la elevada cifra de pacientes con LLA, el registro de estadísticas revela que la mortalidad global fue de 3.9% en mujeres y en varones. Tomando en consideración el elevado costo que representan estas enfermedades para el sistema de salud y la carga familiar, es importante destacar el peso del área de Hematooncología (en su aspecto administrativo, organizativo, atención individualizada y pertinente que cuenta con presupuesto independiente del Ministerio de Salud) ha facilitado a través de su personal médico y paramédico el adecuado manejo, evaluación, tratamiento y recuperación de los pacientes.

El análisis inmunológico permitió a los médicos valorar la evolución del paciente y el tratamiento que iban a instaurarle, lo que representó en este estudio un hallazgo de gran valor en el pronóstico de los pacientes. Según la *Dra. Vianed Marsán Suárez* investigadora de Cuba, la existencia de una asociación entre el fenotipo leucémico con el resto de los factores implicados en la evolución de la enfermedad, pudiera considerar a este como un posible predictor positivo o negativo de la enfermedad.

Respecto a los factores familiares, ambientales y sociales presentes en los pacientes con LLA en el período 2005-2006 en el ámbito familiar, se destacaron entre los factores familiares la ausencia de familiares cercanos y lejanos con cáncer, una frecuencia relativamente baja de madres que en el embarazo del paciente reportaron edades superiores a los 35 años ,grupo etáreo que se ha asociado como un factor de riesgo para procrear un hijo(a) con leucemia, no se observó predominio del hábito de tabaquismo ni alcoholismo , en solo 5 % tabaco y 2,5% alcohol. Esta información no se considera generalizable debido al sesgo de registro.

Referente a los factores ambientales partiendo de el hecho de que el 36.4% de núcleos familiares revelaron dedicarse a la agricultura y se encontró un dato prevalente en el área rural (39.7%) con relación a la prevalencia del área urbana (19.9%) se considera esta información como muy importante, pues permite generar hipótesis relacionadas a agentes químicos a los que la familia se expone y juegan un papel carcinogénico, según *De la Peña et al. 2002*, existen agentes que originan

daño al ADN y se denominan genotoxinas es muy poco probable que un único daño genético produzca cáncer así que se menciona a su vez el otro rol de los factores no genotóxicos también los agentes no genotóxicos (conocidos también como epigenéticos) que pueden contribuir al desarrollo del cáncer, aunque no son capaces de originarlo por sí solos. Los agentes epigenéticos afectan indirectamente a la carcinogénesis al aumentar la probabilidad de que otros agentes causen un daño genotóxico, o que el daño genotóxico causado por otros agentes desemboque en el desarrollo del cáncer. Esto último se vincula con el resto de progenitores y entorno familiar, pero esta investigación no permite asociar factores de riesgo ni encontrar causalidad por su limitación descriptiva.

También dentro de los factores de riesgo ambientales, han sido referidas influencias tales como la radiación ionizante y la electromagnética, los productos químicos en el entorno que aumentan las probabilidades de contraer enfermedades como la leucemia, en este estudio no se puede afirmar pero si sugerir la sospecha de la presencia de un tipo específico de agente químico como los fertilizantes y los insecticidas comúnmente utilizados en el campo para las labores agrícolas, en Nicaragua es una conducta usual asistir a las labores agrícolas con los hijos y aun por parte de la madre en estado de gravidez, así como la posibilidad de factores químicos presente antes y después del embarazo.

Dentro de los principales factores etiológicos de riesgo mencionados por la literatura y capaces de generar hipótesis mediante esta investigación están los factores etiológicos de la susceptibilidad individual, expresados como antecedentes de padecer síndrome de Down, cáncer en familiares en línea directa (ceranos) y en línea lejana; exposición durante el embarazo a arsénico, fertilizantes, insecticidas y humo del tabaco en el hogar; virus de la hepatitis B, asistencia a centros de desarrollo infantil, nivel socioeconómico (dado en el número de equipos electrodomésticos en la vivienda y la habitación) y campos electromagnéticos por líneas de alta tensión, redes eléctricas interiores desprotegidas y transformadores. Es posible que la población en

estudio y los casos que en Nicaragua ocurren de Leucemia linfocítica aguda se vean afectados por algunos de estos factores.

Las tasas de prevalencia en Cuba son similares a las encontradas en este estudio, la mayor frecuencia de casos y tasas de leucemia infantil aguda se concentra en los municipios de Playa, *Marianao* y *Cerro* (con 32, 24 y 20 %, respectivamente).

En Cuba encontraron en el período 1996-2000 lo siguiente que los CEM (exposición a campos electromagnéticos) actúan como factores de riesgo de leucemia infantil. Constituyen también factores de riesgo la densidad territorial de líneas de alta tensión, el campo eléctrico de la red primaria, los campos electromagnéticos en la vivienda, la exposición a humo de tabaco en el embarazo, los antecedentes de cáncer en familiares lejanos, los tóxicos ambientales, las afecciones respiratorias y la exposición a redes eléctricas descubiertas. En este caso se conoce que no existe la posibilidad de exposición a campos de frecuencia industrial por parte de los niños.

Un aspecto cualitativo, pero no menos importante que el resto de resultados, lo representan los abandonos o irregularidades al tratamiento. Los abandonos de tratamiento representan una preocupación muy importante para el sistema de salud pues se realiza una gran inversión en el paciente, desde el momento de su primer diagnóstico hasta el final del tratamiento, lo que implica un seguimiento riguroso por parte del personal médico, de enfermería y laboratorio de hematología del hospital Infantil, cuenta con la participación de todo el personal de salud en cuanto a la participación del departamento de nutrición, infectología, la disposición del albergue, etc. por lo que un solo abandono significa demasiado para el programa se espera siempre que no ocurra ninguno. La cifra de abandono fue en promedio de 1.4% encontrándose el mayor éxito terapéutico sin ningún abandono en el período 1998, 1999, 2000 y 2004, pero en el año 2003 hubo 3.7% de abandono.

Siendo que los determinantes de la salud son el comportamiento y estilo de vida personal, las condiciones de tipo económico, sociocultural y medioambiental, los factores endógenos y las influencias que pueden reforzar la salud o dañarla es muy importante destacar la presencia de estos factores en los pacientes en estudio y encontrarlos estimula a realizar estudios analíticos que puedan demostrar las fuerzas de asociación de cada uno sobre la aparición y evolución de este tipo de leucemias.

## **X. CONCLUSIONES**

1. La Distribución geográfica y temporal de las leucemias linfoides agudas revela que gran parte de éstos (61.2%) provienen de la zona rural, con un ligero predominio en el sexo masculino y en edades de diagnóstico mayores entre los 2 y 5 años acorde a las referencias internacionales. Esto sugiere por tanto la presencia de factores facilitadores (infecciones a repetición) y desencadenantes (elementos ambientales y carcinógenos) presentes en la zona rural, aunados a la situación socioeconómica de las familias de los pacientes que empeora el pronóstico de los mismos.
2. Clínicamente, los casos de LLA se caracterizaron por un predominio de las citopenias con blastemia, hemorragias, hepatoesplenomegalia, infecciones post-natales tardías 44 pacientes (36.4%), buena respuesta al tratamiento 83 pacientes (69%). El subtipo L1 – Común fue el más frecuente y dado que los fenotipos leucémicos no siempre son perfectas réplicas de sus contrapartes normales ocurre la hepatoesplenomegalia con blastemia agravando el manejo clínico de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de las características biológicas y clínicas son similares a los patrones reportados en diversas partes del mundo.
3. Respecto a los factores familiares y ambientales, no se encontraron antecedentes de cáncer, ni se reportó radiación quimioterapéutica, el ambiente higiénico sanitario en la mayoría de viviendas fue precario con déficit sanitario y con contaminación cercanos a la casa. Estas condiciones son desfavorables para la evolución de los pacientes los cuales son dados de alta en buen estado de salud y retornan al hospital complicados y con infecciones secundarias, muchas veces severas las que interrumpen el ciclo de tratamiento y agravan la sintomatología clínica, lo que induce a un mayor gasto para el hospital y la familia.

4. En el aspecto social se encontró gran incidencia de problemas socioeconómicos y culturales, los que afectaron negativamente la recuperación y monitorización de los pacientes, si bien es cierto esta situación es generalizada en Nicaragua tiene implicación particular en estos niños porque influye en la curación de los mismos, sobre todo en los de los departamentos alejados de la capital quienes muchas veces no se presentan a la atención terapéutica interrumpiendo los esquemas de tratamiento.

## **XI. RECOMENDACIONES**

### **Al personal del servicio de Hematooncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera:**

- Continuar con el desarrollo e implementación del manejo intrahospitalario uniforme y con la unificación del diagnóstico temprano ya que estas enfermedades presentan diagnóstico tardío, referencias no oportunas lo que desfavorece el pronóstico clínico de los pacientes.
- Brindar por parte del departamento de Hematooncología del Hospital Infantil al personal de Estadísticas los datos necesarios concernientes a la clasificación clínico biológica y de laboratorio de las leucemias linfoides agudas para tener información mas completa acerca del comportamiento de esta patología.
- Diseñar por parte del equipo de trabajo de Hematooncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera una ficha de captación de datos del paciente de nuevo ingreso que contenga elementos de investigación para los factores biológicos, clínicos y sociodemográficos relacionados con la etiología y evolución de la leucemia linfocítica aguda.
- Efectuar por parte del equipo multidisciplinario del Hospital Manuel de Jesús Rivera y profesionales interesados en este tema, investigaciones analíticas destinadas a la búsqueda de factores de asociación causal que permitan profundizar en la dinámica y manejo de la LLA del niño Nicaragüense.

## **A los funcionarios del Ministerio de Salud encargados de velar por los programas dirigidos a la Niñez y el Cáncer Infantil.**

- Que el MINSA y Redes de apoyo del Hospital Infantil MJR "La Mascota" junto a organismos gubernamentales como la Casa de la Presidencia refuercen acciones como derivación de tratamientos, monitoreos para favorecer el apoyo y adherencia al tratamiento , disminuyendo a su vez los abandonos.
- Establecer coordinación con la Presidencia de la Comisión Nicaragüense de Ayuda al Niño con cáncer (CONANCA) para fortalecer acciones dirigidas a apoyar a los familiares de los niños con leucemia, sobre todo para garantizar la adherencia al tratamiento y reducir los abandonos.
- Crear un registro de Cánceres para Nicaragua, que puedan reflejar la situación epidemiológica de importancia para el país.

## **A los padres de familia y/o tutores de los niños con Leucemia**

- Documentarse, informarse sobre lo que es la leucemia para poder sensibilizarse ante la realidad que viven los niños antes, durante el diagnóstico y tratamiento.
- Fomentar relaciones afectivas que permitan al niño tener calidad de vida en un entorno tranquilo.
- Facilitar un ambiente saludable donde el niño desempeñe actividades propias de su edad acorde a su situación de salud.
- Asegurar la asistencia del niño a las consultas médicas.

## **XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Ambinder RF. Human lymphotropic viruses associated with lymphoid malignancy: Epstein-Barr and HTLV-1. *Hematol Oncol clin North am* 1990, 4. 821-833.

Allen DB, Rundle AC, Graves DA, et al. Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: review and reanalysis. *J Pediatr* 1997; 131 (part 2): S32-S36.

Bastida P, Ortega JJ, González ME, et al. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica en niños. Resultados del protocolo PETHEMA 89. *Sangre* 1996; 41: 94.

Báez Lacayo Fulgencio /Pacheco Carlos, Ocampo Enrique et Al .Normas para el abordaje de las enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas . , Gráfica Editores Managua Nicaragua. Marzo , 2001.PNUD/UNOPS.Proyecto NIC/98/R51

Cuevas Urióstegui – Libro Blanco Leucemias . España 2002.

Cave H, Van der Werff J, Suciú S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 591-598

Campion EW. Power lines, cancer and fear. *N Engl J Med* 1997; 337: 44-46. (GETMON o Grupo Español de Trasplante de Médula Osea en el Niño).

Murillo R-Muñoz L. Clasificación de leucemias Agudas.2002

Mc Kenzie Shirlyn B. Hematología Clínica San Antonio Texas, Editorial manual Moderno, II Edición , 2000.

Pacheco Carlos ; Incidencia de Leucemia Linfoide Aguda. 1996. Nicaragua

Rodak Bernadette F; Hematología Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. Segunda Edición. Editorial medica Panamericana , 2004 .

Sáenz Renauld Germán . Hematología Analítica .IV Edición 2003 , Editorial nacional de Salud y Seguridad Social. San José Costa Rica.

Vives Lluís Joan- Lluís Aguilar Joseph; Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología , Editorial Masson , II Edición. Barcelona, 1997.

## Referencias Electrónicas

Centro Médico Organización Mundial de la salud ,Nota descriptiva N° 205; Los campos electromagnéticos y la salud pública: las frecuencias extremadamente bajas (ELF), <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs205/es/index.html>

Registro Nacional de Tumores Infantiles. Conselleria de Sanitat i Consum de la Generalitat Valenciana, 1994. España Peris R. (comunicación personal) [www.Tumores](http://www.Tumores)

Leukemia in survivors of atomic bombing. Moloney W.N Engl J Med 1995; 253: 88-90. [www .Radiaciones](http://www.Radiaciones) vinculados a Tumores

Cancer in Japanese exposed as children to atomic bombs. Lancet 1971; i: 927-932. Jablon S, Tachikawa K, Belsky JL, et al. WWW. Revista electrónica sobre exposición a radiaciones.

Infant leukemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. Nature 1996; 382: 352-356. Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, et al. [www.Frecuencia](http://www.Frecuencia) leucemias en pediatría.

Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med 1997; 337: 1-7. Linet MS, Hath EE, Kleinerman RA, et al. [www.frecuencia](http://www.frecuencia) de radiación y campo magnético en Leucemias infantiles. -

Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. Lancet 1986; i. 1350. Revista Lancet

Acute myeloid leukemia in children treated with epidophyllotoxins in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1991; 325: 1682-1687. Pui CH, Ribiero RC, Hancoks MI, et al. Google ¿Qué son las efidiçofilotoxinas?

An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood?.  
Leukemia 1993; 7: 349-360. Greaves MF, Alexander FE. Revista Medica.España .LLA  
Fenotipo Comun.

Resultados del protocolo de estudio y tratamiento de la Leucemia aguda Linfoblástica  
SHOP 89 en 259 pacientes. Sangre 1995; 40 (sup 4): 52. Torras A, Cubells J, Muñoz  
A, et al. www. Tratamiento sobre Leucemias-Protocolo Shop

Epigenetic carcinogens: evaluation and risk assessment. Expert Toxicol Pathol. 1996.  
Williams GM, Whysner J.

Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 2002. Moulder JE, Foster KR,

Prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia: a question of  
maturation? CANCER TREATMENT REVIEWS (2004) 30, 37–51, Sabine L.A.  
Plasschaert, Willem A. Kamps , [www.elsevierhealth.com/journals/ctrv](http://www.elsevierhealth.com/journals/ctrv).

Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22):a paradigm for  
understanding leukaemogenesis? Molecular Haematology Unit, Division of Molecular  
and Genetic Medicine, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK. John T. Reilly, British  
Journal of Haematology, 128, 18-34

# **ANEXOS**

**ANEXO 1**  
**INTRUMENTOS DE COLECTA DE DATOS**  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD

COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLOGICO DE LAS LEUCEMIAS INFANTILES  
DIAGNOSTICADAS EN EL HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA  
LA MASCOTA. PERÍODO ENERO 1996 A DICIEMBRE 2006.

## INFORMACIÓN GENERAL

1. Nombre y apellidos(o codigo)\_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_  
Sexo:\_\_\_\_\_
3. Dirección  
\_\_\_\_\_
4. Comunidad o Barrio: \_\_\_\_\_ 5.Municipio:  
\_\_\_\_\_
6. Departamento \_\_\_\_\_ 7. Edad actual  años
8. Edad al momento del diagnóstico  años
9. Fecha del diagnóstico /\_\_/\_/\_\_\_\_\_/
10. Orden de nacimiento entre sus hermanos:\_\_\_\_\_

## CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

11. Raza:( mestiza  , blanca  , negra , otra )
12. Peso al nacer (Bajo , normal , alto )
13. Periodo de Lactancia : Ninguno  Menor de tres meses  Seis meses   
Mayor de Seis meses
13. Radiacion Ionizante post- natal (terapeutica):

14. Infecciones post- natales tardias

12. Resultados de Citometria Hematica Completa al ingreso:

Parámetro	Resultados		
	Celulas/ $\mu$ L	%	gr/dL
Leucocitos			
Neutrofilos			
Linfocitos			
Blastos			
Monocitos			
Basofilos			
Eosinofilos			
Hematocrito			
Hemoglobina			

11. Mielograma:

Serie eritroide (%)	Serie Mieloide (%)	Serie Megacariocitica(%)

12. Citoquimica

ANAE	PAS	MPO

Nota:ANAE: Alfa-acetato esterasa inespecifica/PAS:Acido periódico de Schiff.

MPO: Mieloperoxidasa.

12.Inmunofenotipo:

CD-10	CD-13	CD-19	CD-20	CD-33	CD-45

13. Clasificacion FAB:

L1	L2	L3

14.Exámenes complementarios

US	TAC	LCR	CULTIVOS	OTROS

Nota: US: Ultrasonido , TAC: Tomografía Axial Computarizada, LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

- **Tipo de Protocolo de tratamiento asignado:**

Protocolo A

Protocolo B

Protocolo C

- **Respuesta al tratamiento:**

Remisión Parcial

Remisión completa

Recaidas

Muerte

**III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Signos de Ingreso

Anemia

Hepatomegalia

Esplenomegalia

Fiebre

Infección de vías urinarias

Diatesis Hemorrágica activa

Hipertensión Arterial.

Afectación Renal.

Cardiomegalia

Neumonía

Otros

## FACTORES FAMILIARES

Edad de la madre al momento del embarazo:

Consumo de alcohol en el embarazo:

Tabaquismo durante embarazo

Consumo de drogas durante embarazo

Exposición a radiación terapéutica en el embarazo

Alteraciones citogenéticas constitucionales en padres

Consumo de fármacos (alquilantes..)

Antecedentes familiares de Cáncer

## FACTORES AMBIENTALES

Exposición laboral a hidrocarburos  fertilizantes  insecticidas

Exposición a radiación ambiental en entorno.(campos electromagnéticos de alto voltaje)

Antenas base de telefonía celular

Equipos electromagnéticos

Casa cerca de Cables de distribución eléctrica de alta tensión

## FACTORES SOCIOECONÓMICOS Y CULTURALES

Ocupación de los padres

Nivel socioeconómico de los padres:

Ingresos mensuales < 1500 cordobas

1501 a 2500 cordobas

2501 a 5000 cordobas

> 5000 cordobas

**- Habitos alimenticios:**

Consumo de los siguientes alimentos:

Frutas:  Verduras  Carnes  Café  Gaseosas  Lacteos

**- Calidad de la vivienda**

Techo de zinc  nicalit  Otro material

Piso de tierra  ladrillo  madera

. Servicios basicos: Luz  Agua potable intradomiciliar

. Letrina  Inodoro

Paredes de concreto  madera  Otro material  No de habitaciones

Presencia de animales

## ANEXO 2

### TABLAS DE RESULTADOS

**Tabla 1.** Distribución temporal de casos de Leucemia Linfoide Aguda. Nicaragua Enero 1996- Diciembre 2006

Año	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
1996	32	64.0	18	36.0	50	100
1997	28	51.9	26	48.1	54	100
1998	17	47.2	19	52.8	36	100
1999	26	44.0	33	56.0	59	100
2000	32	54.2	27	45.8	59	100
2001	12	63.1	7	38.9	19	100
2002	30	55.6	24	44.4	54	100
2003	26	48.1	28	51.9	54	100
2004	36	52.2	33	47.8	69	100
2005	41	59.4	28	40.6	69	100
2006	31	48.4	33	51.6	64	100
<b>Total</b>	<b>311</b>	<b>53.0</b>	<b>276</b>	<b>47.0</b>	<b>587</b>	<b>100</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 2.** Distribución de casos de Leucemia Linfoide Aguda según Grupos de edad. Enero 1996 - Diciembre 2006

Grupo de edad	Número	Porcentaje
Menor 1 año	15	2.6
1 - 4 años	205	24.9
5 – 14 años	344	58.6
15 y más años	23	3.9
<b>Total</b>	<b>587</b>	<b>100.0</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 3.** Distribución de casos de Leucemia Linfoide Aguda según procedencia y año de diagnóstico. Enero 1996 - Diciembre 2006

Año	Procedencia					
	Rural		Urbano		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
1996	10	20.0	40	80.0	50	100
1997	10	18.5	44	81.5	54	100
1998	9	25.0	27	75.0	36	100
1999	44	75.0	15	27.8	59	100
2000	41	69.5	18	30.5	59	100
2001	13	72.2	6	33.3	19	100
2002	35	64.8	19	35.2	54	100
2003	42	77.8	12	22.2	54	100
2004	55	79.7	14	20.3	69	100
2005	51	73.9	18	26.1	69	100
2006	49	76.6	15	23.4	64	100
<b>Total</b>	<b>359</b>	<b>61.2</b>	<b>228</b>	<b>38.8</b>	<b>587</b>	<b>100</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 4.** Distribución porcentual de casos de Leucemia Linfoide Aguda por departamento. Enero 1996 - Diciembre 2006

Departamento	No.	%
Chontales	40	6.81
Boaco	25	4.30
Rivas	22	3.74
Jinotega	46	7.54
Matagalpa	65	11.0
Madriz	17	2.9
Managua	162	28.0
Granada	20	3.4
Carazo	19	3.24
Nueva Segovia	22	3.74
Masaya	29	4.90
Chinandega	36	6.13
León	29	4.90
Rio San Juan	8	1.40
RAAN	19	3.24
RAAS	11	1.9
Estelí	17	2.9
<b>Total</b>	<b>587</b>	<b>100.0</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 5.** Distribución de casos de Leucemia Linfoide Aguda según Grupos de edad diagnosticados en 2005 y 2006

Grupo de edad	Número	Porcentaje
Menor 1 año	3	2.5
1 - 4 años	39	32.2
5 – 9 años	38	31.4
10 a más años	41	33.9
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 6.** Distribución del peso al nacer de casos de Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

Peso al nacer para edad gestacional	Número	Porcentaje
Alto	10	8.3
Normal	78	64.5
Bajo	3	2.5
No registrado	30	24.7
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

## CASOS DIAGNOSTICADOS EN 2005 y 2006

**Tabla 7.** Distribución del tiempo de lactancia materna de casos de Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

Tiempo LM	Número	Porcentaje
Más de 6 meses	23	19.0
6 meses	48	39.7
Menos de 3 meses	42	34.7
No recibió	8	6.6
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 8.** Distribución de características clínicas de casos de Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

Aspectos clínicos	Número	Porcentaje
Infecciones posnatales tardías	44	36.4
Fiebre al diagnóstico	114	94.2
Neumonía al diagnóstico	45	37.2
Cursaron con hepatomegalia	101	83.5
Cursaron con esplenomegalia	91	75.2
	n= 121	

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 9.** Distribución de rango de leucocitos de pacientes con Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

Recuento	Número	Porcentaje
< 4,000 / $\mu$ L	29	24.0
4,000 a 10,000/ $\mu$ L	18	14.8
Mayor de 10,000/ $\mu$ L	37	30.6
Mayor de 50,000/ $\mu$ L	37	30.6
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 10.** Distribución de rango de neutrófilos de pacientes con Leucemia Linfoide Aguda según sexo diagnosticados en 2005 y 2006

Porcentaje de neutrófilos	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Menos del 30%</b>	55	88.7	49	83.1	104	85.9
<b>Entre 30 y 60%</b>	2	3.2	8	13.6	10	8.3
<b>Más del 60%</b>	5	8.1	2	3.4	7	5.8
<b>Total</b>	62	100.0	59	100.0	121	100.0

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 11.** Distribución de la línea linfoide al diagnóstico de la Leucemia Linfoide Aguda según sexo diagnosticados en 2005 y 2006

Linfoblastos	Linfocitos en cuenta diferencial							
	Menos 25%		25-50%		Más 50%		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Cero %</b>	6	11.3	5	27.8	22	43.1	33	27.3
<b>Menos de 50%</b>	43	82.7	4	22.2	22	43.1	69	57.0
<b>50 a mas%</b>	3	5.8	9	50.0	7	13.7	19	15.7
<b>Total</b>	52	100.0	18	100.0	51	100.0	121	100.0

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 12.** Distribución de la respuesta al tratamiento según diagnóstico por inmunofenotipo, citoquímica y FAB, en pacientes con Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

Diagnóstico	Respuesta al Tratamiento											
	Buena		Muerte		Reactivación		Recaída		Resistente		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Leucemia B</b>	0	-	1	100.0	0	-	0	-	0	-	1	100.0
<b>LLA Común</b>	60	73.2	10	12.2	1	1.2	6	7.3	5	6.1	82	100.0
<b>Indiferenciada</b>	1	50.0	0	-	0	-	0	-	1	50.0	2	100.0
<b>Otro</b>	0	-	1	50.0	0	-	0	-	1	50.0	2	100.0
<b>Pre Pre B</b>	18	64.3	5	17.9	0	-	3	10.7	2	7.1	28	100.0
<b>Leucemia T</b>	4	66.7	0	-	0	-	1	16.7	1	16.7	6	100.0
<b>Total</b>	83	66.6	17	14.0	1	0.9	10	8.3	10	8.3	121	100.0

Fuente : Ficha de Recolección de datos.

**Tabla 13.** Distribución de antecedentes de hábitos de alcoholismo y tabaquismo de madres de niños con Leucemia Linfocítica Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

Hábitos en madres	Número	Porcentaje
Tabaquismo	6	5.1
Alcoholismo	3	2.6
Sin hábitos no saludables	109	93.2
		n= 117

Fuente : Ficha de Recolección de datos

**Tabla 14.** Distribución de los materiales de la vivienda en que viven los niños Leucemia Linfocítica Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

Características de vivienda	Número	Porcentaje
<b><u>Material de pared</u></b>		
Concreto	55	45.4
Madera	47	38.8
Otro material	10	8.3
Desconoce	9	7.4
<b>Total</b>	121	100.0
<b><u>Material del Piso</u></b>		
Ladrillo	48	39.7
Madera	6	5.0
Tierra	55	45.4
Desconoce	12	9.9
<b>Total</b>	121	100.0
<b><u>Material del Techo</u></b>		
Chaguite	1	0.8
Paja	1	0.8
Nicalit	4	3.3
Zinc	76	62.8
Otro material	11	9.1
Desconoce	28	23.1
<b>Total</b>	121	100.0

Fuente : Ficha de Recolección de datos

**Tabla 15.** Distribución de existencia de servicios básicos vivienda de niños Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

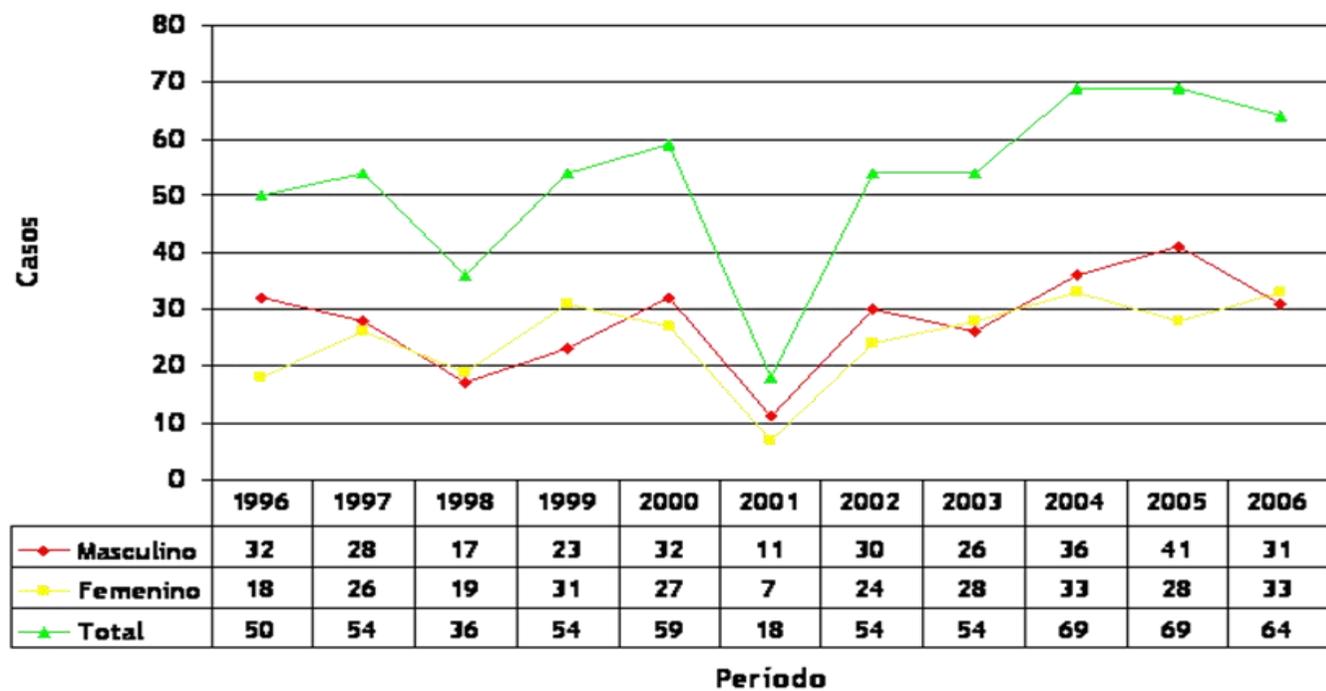
Servicios básicos	Número	Porcentaje
<b><u>Luz eléctrica</u></b>		
SI	79	65.3
No	42	34.7
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>
<b><u>Fuente de agua</u></b>		
Potable entubada	73	60.3
Pozo	37	30.6
Río	4	3.3
Desconoce	7	5.8
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>
<b><u>Deposición excretas</u></b>		
Suelo	9	7.4
Inodoro	33	27.3
Letrina	69	57.0
Desconoce	10	8.3
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>
<b><u>Presencia de animales</u></b>		
1 animal	19	15.7
2 animales	26	21.4
3 animales	3	2.4
4 y más animales	21	17.3
Desconoce	18	14.8
No había	34	28.0
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>

Fuente : Ficha de Recolección de datos

**Tabla 16.** Distribución de la ocupación e ingreso económicos de niños Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados en 2005 y 2006

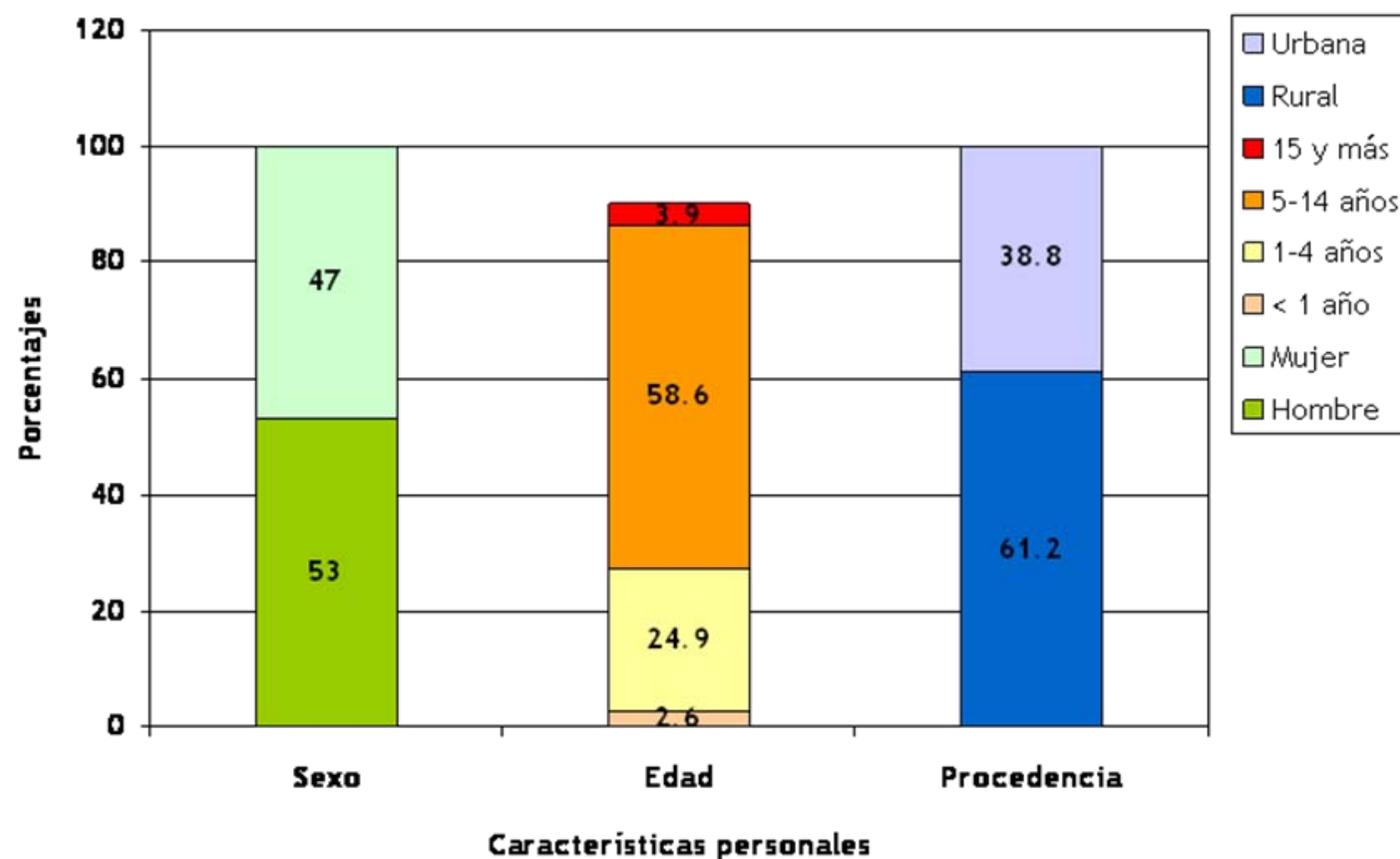
Servicios básicos	Ingresos en córdobas											
	<1500		1500-2500		2501-5000		Desconocido		Desempleado		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No.	%
Agricultor/ama casa	3	2.5	37	30.6	0	-	4	3.3	0	-	44	36.40
Ambos informal	1	0.83	12	9.9	5	4.1	1	0.8	0	-	19	15.70
Ambos profesional	0	-	0	-	2	1.65	1	0.8	0	-	3	2.50
Desconocido	0	-	1	0.83	1	0.83	12	9.90	3	2.50	17	14.0
Desempleado	0	-	0	-	0	-	1	0.83	4	3.30	5	4.10
Obreros/ama casa	0	-	19	15.7	0	-	0	-	0	-	19	15.7
Otros	1	0.83	0	-	0	-	0	-	3	2.50	4	3.30
Comercio ambos	0	-	1	0.83	0	-	0	-	0	-	1	0.83
Profesional/ama casa	1	0.83	0	-	2	1.65	2	1.65	0	-	5	4.10
Subcontratado	0	-	1	0.83	2	1.65	1	0.83	0	-	4	3.30
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>5.0</b>	<b>71</b>	<b>58.6</b>	<b>12</b>	<b>9.9</b>	<b>22</b>	<b>18.2</b>	<b>10</b>	<b>8.3</b>	<b>121</b>	<b>100.0</b>

**Gráfica 1** Distribución temporal de casos de LLA por sexo.  
Nicaragua, Enero 1996-Diciembre 2006



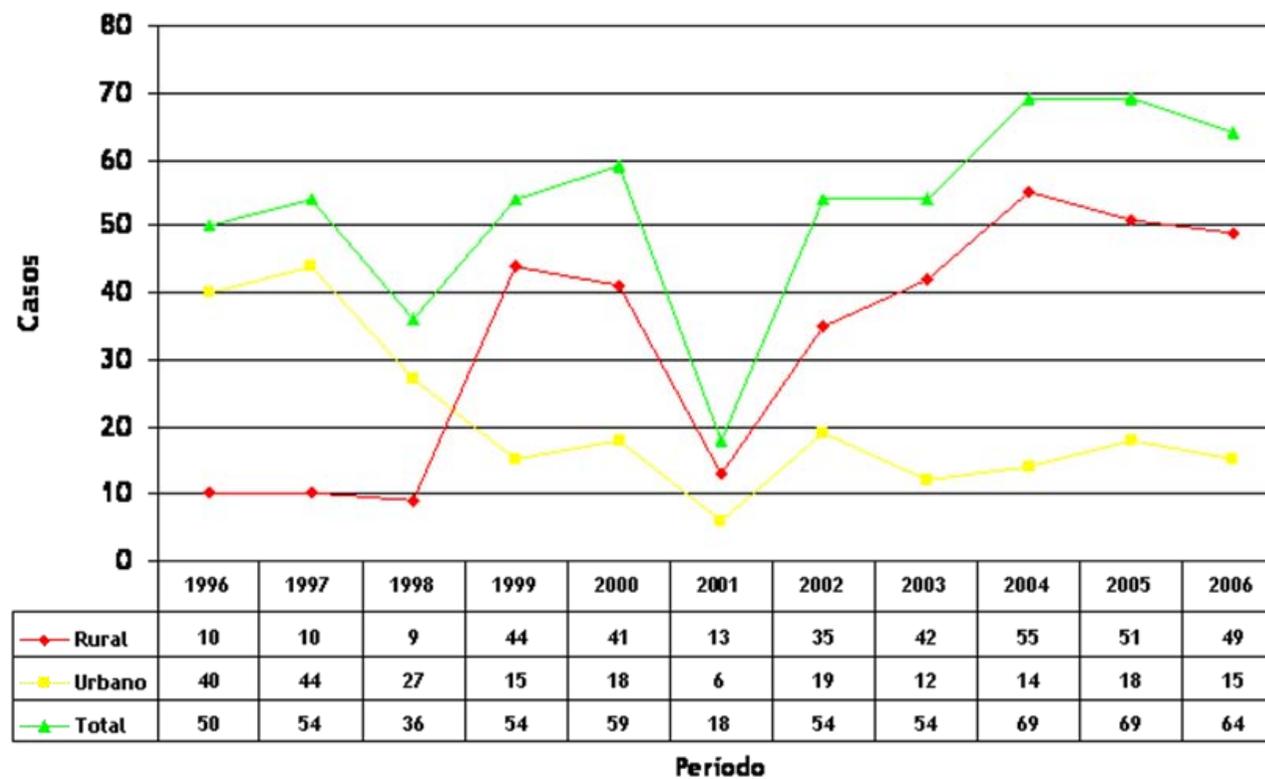
Fuente: Tabla 1

**Gráfica 2** Distribución de casos de LLA por sexo, edad y procedencia. Nicaragua, Enero 1996 - Diciembre 2006



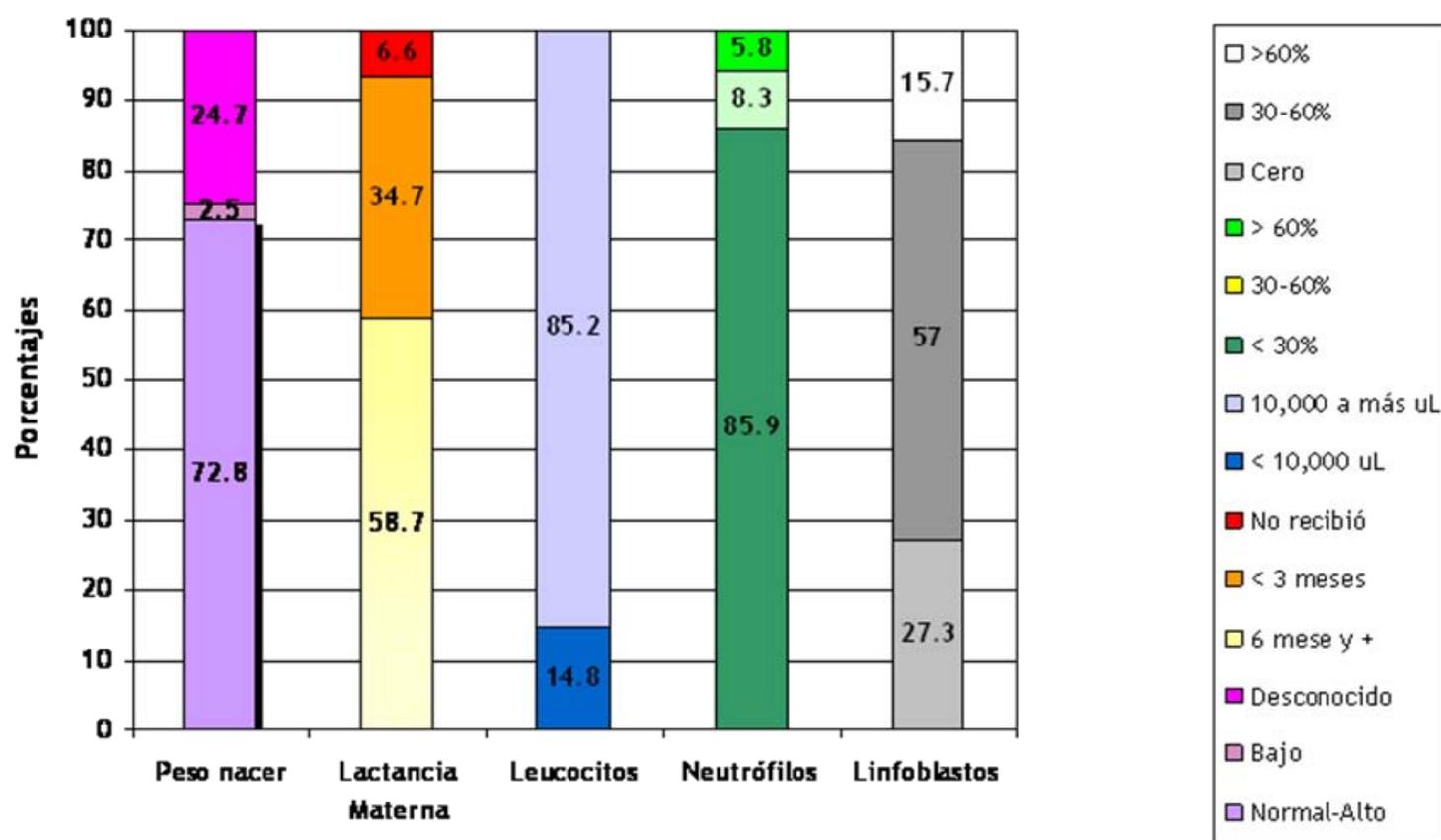
Fuente: Tablas 1, 2 y 3

**Gráfica 3** Distribución por procedencia de casos de LLA.  
Nicaragua, Enero 1996-Diciembre 2006



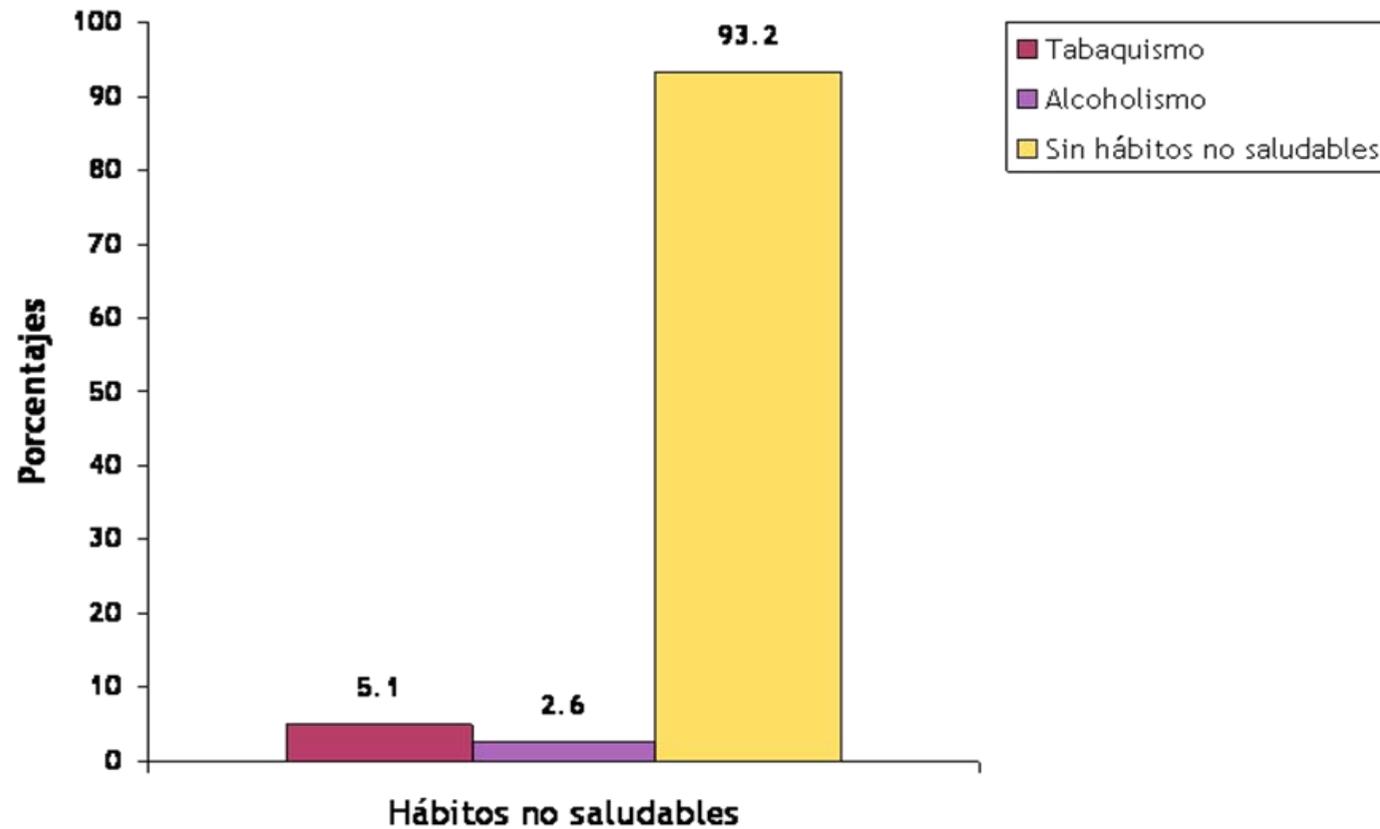
Fuente: Tabla 3

**Gráfica 4** Distribución de casos de LLA características de 121 casos diagnosticados 2005 y 2006



Fuente: Tablas 6, 7, 9, 10 y 11

**Gráfica 5.** Distribución de antecedentes de hábitos de alcoholismo y tabaquismo de madres de niños con Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados en 2005 y 2006



Fuente: Tablas 13

Mapa de casos de Leucemia Linfoide Aguda 2005-2006

