

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN-MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA

“LA MASCOTA”



Tesis para optar al título de

Especialista en Pediatría

Respuesta en sangre periférica al octavo día del tratamiento, en niños con leucemia linfoblástica aguda, ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo del 1 enero al 31 de diciembre del 2016.

Autor: Dra. Judith Suarez Hurtado

Médico Residente

Tutor: Dr. Darrel Espinoza

Pediatra Hematooncologo

Junio, 2017

ÍNDICE

I- Introducción.....	1-2
II- Antecedente.....	3-4
III- Planteamiento del problema.....	5
IV- Justificación.....	6
V- Objetivos.....	7
VI- Marco teórico.....	8-15
VII- Diseño Metodológico.....	16 -20
VIII- Resultados.....	21-22
IX- Análisis de los resultados.....	23-24
IX- Conclusiones.....	25
X- Recomendaciones.....	26
XI- Bibliografía.....	27-28
ANEXOS.....	29-39

Dedicatoria

A mis hijos, Diego y Santiago, que iluminan mi vida con sus sonrisas...

Agradecimiento

A Dios quien me ha permitido vivir para alcanzar un peldaño más de crecimiento personal, laboral y académico.

A mi familia que me ha brindado su apoyo y comprensión en los momentos más difíciles durante estos años.

A mi tutor, Dr. Darrel Espinoza por su enseñanza médica, disposición y por incentivar me a la realización de este estudio.

A los médicos docentes que me instruyeron a lo largo de la residencia en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

Opinión del Tutor

La Leucemia Linfoblástica Aguda, constituye el tipo de cáncer más frecuente, no solo en nuestro medio sino internacionalmente, así lo refiere la literatura médica. Managua se ubica como la primera ciudad del país, donde se diagnostica mayor cantidad de niños con Leucemia Linfoblástica.

El Hospital Manuel de Jesús Rivera, es el hospital de referencia nacional, y único centro en el que se atienden a niños con problemas hematológicos, por lo que estamos obligados a profundizar en este campo de investigación y generar estudios descriptivos como este y posteriores analíticos para formar parte de estudios que generen información para establecer protocolos sobre esta patología.

La presente monografía constituye un esfuerzo para determinar los resultados de la fase de inducción en nuestra unidad, a fin de ser la base para estudios posteriores que nos permitan la búsqueda de factores que puedan estar influenciando en la respuesta de estos niños al tratamiento inicial de inducción.

RESUMEN

El presente estudio tuvo como propósito determinar el comportamiento de la leucemia linfoblástica aguda, al octavo día del tratamiento con esteroide, en niños atendidos en el hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “la mascota”, a través de la realización de una Biometría Hemática Completa, posterior al tratamiento, determinando de esta forma si hay una buena o mala respuesta, estableciendo así el protocolo a seguir para mejorar el pronóstico del paciente.

El estudio es descriptivo, retrospectivo, tomando como unidad de análisis a los niños diagnosticados con LLA bajo los criterios estandarizados internacionales durante el periodo de enero a diciembre del 2016.

Los resultados obtenidos fueron que el mayor porcentaje de niños diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en nuestra unidad, son del sexo masculino, procedentes en su mayoría del departamento de Managua, con un estado nutricional adecuado para la edad al momento del diagnóstico, estratificándolos de riesgo intermedio y con un mayor porcentaje de leucemias linfoides con un fenotipo Leucemia Linfoblástica Aguda común.

De la totalidad de pacientes en estudio el 86% tuvo una buena respuesta al esteroide, y el 14% una mala respuesta, con un retraso del inicio del esteroide en un 11% de los pacientes.

Lo encontrado se corresponde con lo reportado en la literatura internacional consultada, y permitirá establecer medidas con el objetivo de reducir el número de malos respondedores y mejorar estrategias para categorizar el riesgo al momento del diagnóstico.

I. INTRODUCCIÓN

La historia del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica, dentro del espectro de patologías malignas de la infancia es una historia de éxitos escalonados que llevaron a que en la actualidad aproximadamente el 80% - 85% de los niños tuvieran posibilidades de curación².

Los grandes avances fueron: la concepción de la poliquimioterapia de inducción, el reconocimiento de grupos pronóstico, la prevención temprana de la enfermedad en sistema nervioso central (SNC), el concepto de re-inducción (protocolo II), y últimamente la adecuación del tratamiento a la respuesta medida con la enfermedad residual mínima (ERM).

Con la implementación de tratamientos adecuados, terapias de soporte confiables y definición correcta de factores pronóstico, es posible que se haya llegado a una meseta en la curva que expresa la sobrevida global de la enfermedad.

La recaída continúa siendo la causa más común de fracaso del tratamiento, que ocurre aproximadamente en el 15% - 20% de los pacientes, lo que representa una incidencia tan elevada de casos que la convierte como patología independiente en el cuarto cáncer más común en los niños¹¹.

La terapia se divide en dos fases, inducción de la remisión y la terapia después de la remisión. La quimioterapia de inducción de remisión se administra para producir una remisión completa (desaparición completa de la leucemia que se puede detectar) en la medula ósea. Se dice que una remisión completa se presenta cuando menos del 5% de los "blastos" de la leucemia permanece en la medula ósea y se ha presentado el retorno del conteo sanguíneo normal.

En la actualidad, más del 95% de los niños logra una remisión completa después del tratamiento inicial con quimioterapia².

El presente estudio pretende determinar la respuesta en sangre periférica en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, al octavo día de tratamiento, ya que se ha

demostrado que los pacientes con una reducción rápida de células leucémicas en un plazo de 7 a 14 días después de iniciarse una quimioterapia múltiple, tienen un pronóstico más favorable que los pacientes que desechan las células leucémicas más lentamente. Este factor pronóstico "respuesta al tratamiento", es utilizado por el Children Cancer Group para estratificar los pacientes en categorías pronósticos antes de ser asignados a un tratamiento.

Determinando que porcentaje de niños responde bien o mal al tratamiento al 8vo día, se pueden desarrollar estrategias que permitan disminuir la mortalidad de estos pacientes en el Hospital Infantil de Nicaragua

II. ANTECEDENTES

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 más del 60% de pacientes responden bien a los fármacos lo cual se relaciona con la identificación biológica adecuada del grupo al que pertenece el paciente, según la clasificación Franco-Americana- Británica (FAB) y el tipo de riesgo determinado por los factores inmunológicos ¹⁵ .

Estudio realizado por Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, et al en Tokio, acerca de la depuración de las ráfagas periféricas, después de 7 días de tratamiento con prednisona en niños con leucemia linfoblástica aguda, se encontró que de los 249 pacientes en estudio, el 33% no tenían recuento de blastos a día 8, un 52% tenían un recuento de blastos entre 1 y 999, y el 15 % un recuento de Blastos mayor de 1000, la supervivencia libre de eventos para los que no tenían recuento e Blastos al día 8, fue del 91%, para el segundo grupo fue del 80% y para el último grupo del 74% ⁹ .

Estudio realizado en Cuba por Gonzales Otero (2015) acerca de los resultados alcanzados en el tratamiento de la LLA con el protocolo del grupo ALLICBFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología, en donde se estudiaron a 125 pacientes, encontrando que Predominó el sexo masculino, relación 5:1. La frecuencia de la LLA B fue del 81,3 %. La respuesta a la profase con prednisona fue favorable en el 95,2 % y se alcanzó remisión inicial en el 91,6 % de los enfermos, con 4,0 % de muertes en la inducción. La sobrevida global y libre de eventos a los 7 años fue del 74,3 %¹³.

En Nicaragua, existe un estudio sobre la incidencia de leucemia linfocítica aguda (Pacheco, 1996) en donde encontraron 186 casos de leucemias linfocíticas agudas, el grupo etareo más afectado fue de 2 – 5 años (43.5%). El subtipo de leucemia El subtipo de leucemia linfocítica aguda más frecuente fue la L1 con 149 casos y el Inmunofenotipo fue la “Común o Calla” 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 ¹³.

Todos las evidencias brindadas en los estudios realizados anteriormente en Nicaragua son semejantes a los informados según la clasificación FAB, Como podemos observar todos los estudios van encaminados a determinar las características epidemiológicas de los pacientes con LLA, y no se cuenta con estudios que valoren la respuesta al tratamiento con corticoide en la profase de inducción, he ahí la importancia de este estudio.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la respuesta en sangre periférica al octavo día del tratamiento, en niños con leucemia linfoblástica aguda, ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo del 1 enero al 31 de diciembre del 2016?

IV. JUSTIFICACIÓN

En Nicaragua el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera atiende a los niños que son remitidos con sintomatología hematológica, provenientes de unidades asistenciales de todas las regiones del país. Durante décadas en este centro se ha venido diagnosticando y estableciendo mejorías en el manejo y tratamiento de las leucemias infantiles.

El objetivo de este estudio es analizar qué porcentaje de pacientes en este Hospital responde bien o mal al tratamiento en la prefase de inducción, mediante el análisis de una BHC al octavo día de tratamiento, al conocer la respuesta de estos pacientes en la primera fase, se puede establecer estrategias de forma temprana, que nos permitan lograr una importante mejoría en la sobrevida de estos pacientes, ya que es bien sabido que a pesar de la alta supervivencia alcanzada, en un porcentaje de pacientes la evolución es desfavorable en relación a determinados factores. Uno de los factores pronósticos importantes en la LLA es la respuesta de la sangre periférica a la fase esteroide inicial, en base a esto podemos readecuar los protocolos de tratamiento de acuerdo a las características particulares de los pacientes que son atendidos en esta unidad, sobre todo en aquellos pacientes que no responden adecuadamente.

No hay Estudios previos en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera acerca de la respuesta de estos pacientes al tratamiento de prefase de inducción.

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la respuesta en sangre periférica al octavo día del tratamiento, en niños con leucemia linfoblástica aguda, ingresados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo del 1 enero al 31 de diciembre del 2016

Objetivos específicos:

1. Identificar las características socio demográficas relevantes de los pacientes en estudio.
2. Describir las características clínicas, de laboratorio e inmunológicas, al momento del diagnóstico de LLA.
3. Identificar la respuesta a la prednisona al día 8 mediante el recuento de blastos en sangre periférica.

VI. MARCO TEÓRICO

Las leucemias son procesos neoplásicos en los que la médula ósea normal es invadida y desplazada por células malignas pertenecientes a diferentes líneas celulares parcialmente diferenciadas o indiferenciadas. El tipo de célula afectada constituye la base para la clasificación inicial de los procesos leucémicos en leucemia aguda linfoblástica (LLA), leucemia aguda no linfoblástica (LANL), leucemia granulocítica crónica (LGC) y leucemia linfocítica crónica (LLC) ¹.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común que se diagnostica en los niños y representa 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años. La LLA se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón. Anualmente, se diagnostica la LLA a aproximadamente 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos, y ha habido un aumento gradual de la incidencia de LLA en los últimos 25 años. Se observa un aumento marcado de la incidencia en niños de 2 a 3 años de edad (>80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón en niños de 8 a 10 años. La incidencia de LLA en niños de 2 a 3 años de edad es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años ².

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LLA

Los factores de riesgo descritos en la literatura para desarrollar LA son controversiales y habrá que ser cautelosos para aceptarlos como causales de LA, excepto por la exposición a radiación ionizante y los factores leucemógenos bien definidos, como el benceno, los plaguicidas e insecticidas clorados como el 1, 3- dicloropropano, el ácido 2,4-diclorofenoxiacético, los fenoles clorados usados para conservar madera como el pentaclorofenol, los colorantes para el pelo y algunos derivados del petróleo. Sin

embargo, se ha criticado la actitud pasiva para disminuir la exposición a factores de riesgo no plenamente aceptados por lo que se recomienda tomar una postura enérgica para disminuir la exposición a los mismos¹.

Los factores primarios de riesgo de LLA incluyen los siguientes:

- Exposición prenatal a rayos X.
- Exposición posnatal a dosis altas de radiación (por ejemplo, radiación terapéutica como la que se usó previamente para afecciones tales como la tiña del cuero cabelludo y el agrandamiento del timo).
- Síndrome de Down y otras afecciones genéticas ³.
- Polimorfismos genéticos heredados.

FACTORES PRONÓSTICOS Y CLÍNICOS EN PACIENTES CON LLA

Los factores descritos se agrupan en las siguientes categorías:

- Característica del paciente al momento del diagnóstico
- Características de las células al momento del diagnóstico
- Respuesta inicial al tratamiento

Como en cualquier exposición de los factores pronósticos, el orden relativo de importancia y la interrelación de las variables dependen a menudo del tratamiento y es necesario un análisis multifactorial para determinar qué factores operan independientemente como variables pronósticas. Dado que los factores pronósticos dependen del tratamiento, las mejoras en la terapia pueden disminuir o abolir la importancia de cualquiera de estos presuntos factores pronósticos ¹⁶ .

1. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

1.1 Edad:

Fuerte importancia pronóstica. Los niños pequeños (1 a 9 años) tienen una mejor supervivencia sin enfermedad (SSE) que los niños mayores, los adolescentes o los lactantes ³.

1.2 Recuento de Glóbulos blancos (GB):

Generalmente se usa un recuento de GB de 50.000/ μ l como punto operativo de corte entre un mejor pronóstico y un pronóstico más precario ¹.

1.3 Síndrome de Down (trisomía 21) :

Los pacientes con síndrome de Down y LLA tienen una incidencia significativamente más baja de anomalías citogenéticas favorables tales como el ETV6-RUNX1 o trisomías de los cromosomas 4 y 10 ⁴ .

1.4 Género:

El pronóstico en el género femenino con LLA es ligeramente mejor que en el género masculino por la presentación de recaídas testiculares además de que también parecen tener un riesgo mayor de recaída de médula ósea y de SNC ⁵ .

1.5 Raza:

Las tasas de supervivencia de niños negros e hispanos con LLA fueron ligeramente más bajas que las tasas de niños blancos con LLA. Esta diferencia puede depender del tratamiento. Se puede explicar de manera parcial por los diferentes espectros de los subtipos de LLA ⁶ .

1.6 Compromiso testicular en el momento del diagnóstico:

El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones, generalmente en la LLA de células T ¹.

2. CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS LEUCEMICAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

2.1 Morfología:

La mayoría de los casos de LLA que exhiben morfología L3 expresan inmunoglobulina (Ig) de superficie y tienen una translocación del gen C-MYC idéntico al visto en el linfoma de Burkitt ⁷ .

2.2 Inmunofenotipo:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las LLA como leucemia linfoblástica de células B o leucemia linfoblástica de células T. La leucemia linfoblástica de células B se subdivide por la presencia o ausencia de anomalías genéticas específicas recidivantes reordenamiento del gen MLL hiperdiploidia, Hipodiploidia ¹.

2.3 Estudio Citogenético:

Anomalías cromosómicas, como la hiperdiploidia alta (51–65 cromosomas) y la fusión del ETV6-RUNX1 se relacionan con desenlaces más favorables, mientras que otras, incluso el cromosoma Filadelfia, los reordenamientos del gen MLL (cromosoma 11q23) y la multiplicación intracromosómica del gen AML1 (iAMP21) se relacionan con un pronóstico más precario ⁸ .

3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL

La rapidez con que se eliminan las células leucémicas después de iniciado el tratamiento se relaciona con el desenlace a largo plazo, al igual que el índice de enfermedad residual al final de la inducción. Esta medida tiene un fuerte significado pronóstico debido a que la sensibilidad de las células leucémicas a los fármacos, y la farmacodinamia y farmacogenómica del huésped influyen en la respuesta al tratamiento ⁹ .

3.1 *Respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción:*

Los pacientes con circulación persistente de células leucémicas después de 7 a 10 días de iniciada la quimioterapia multifarmacológica tienen un aumento del riesgo de recaída en comparación con los pacientes que eliminan los blastos periféricos en la semana inicial de la terapia. Se halló que la tasa de eliminación de los blastos periféricos tiene importancia pronóstica para las LLA, tanto de linaje T como de linaje B. menos de 1.000/!! después de una profase de inducción de siete días con prednisona y una dosis de metotrexato intratecal (buena respuesta a la prednisona) tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo recuento de Blastos periféricos permanece por encima de 1.000/!! (respuesta precaria a la prednisona). Una respuesta precaria de la prednisona se observa en menos de 10% de los pacientes. La estratificación de tratamientos para los protocolos del grupo alemán de ensayos clínicos Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) se basa parcialmente en la respuesta temprana a la profase de inducción de siete días con prednisona (administrada inmediatamente antes de iniciar la inducción multifarmacológica de la remisión). Los pacientes sin blastos circulantes el día 7 tienen un desenlace mejor que aquellos pacientes cuyas concentraciones de blastos oscilan entre 1 y 999⁹.

3.2 *Fracaso de la inducción:*

La vasta mayoría de niños con LLA logran una remisión morfológica completa al final del primer mes de tratamiento.

La presencia de más de 5% de linfoblastos al final de la fase de inducción se observa hasta en 5% de los niños con LLA. Los pacientes con riesgo alto de fracaso son aquellos con el fenotipo de células T (especialmente sin una masa mediastínica) y los pacientes que padecen de LLA de células B precursoras con un recuento muy alto de leucocitos o cromosoma Filadelfia¹⁰.

3.3 *Determinación de la enfermedad residual mínima (erm):*

La evaluación morfológica de la leucemia residual en la sangre o la médula ósea es a menudo difícil y es relativamente insensible. Tradicionalmente, se usó un límite de

5% de blastos en la médula ósea (detectados por microscopía óptica) para determinar el estado de la remisión. Esto corresponde a una concentración de 1 en 20 células malignas. Si se desea detectar concentraciones más bajas de células leucémicas en la sangre o la médula ósea, es necesario utilizar técnicas especializadas tales como los ensayos de Reacción en Cadena de la Polimerasa , que determinan reordenamientos únicos de genes Ig/TCR, transcripción de fusiones producida mediante translocaciones cromosómicas o ensayos de citometría de flujo, que detectan Inmunofenotipo específicos de leucemia.

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

En base a los factores pronósticos y clínicos antes mencionados se han establecido tres grupos de riesgo, los que reciben tratamiento diferenciado en Intensidad creciente

Riesgo estándar-bajo:

Los pacientes se considerarán de riesgo bajo si tienen:

- 1) ERM en la sangre periférica de menos de 0,01%;
- 2) ERM en la médula de menos de 0,01% en el día 28.
- 3) ya sea copias ETV6-RUNX1 o hiperdiploidia con copias extras de los cromosomas 4 y 10 (genética favorable).

Riesgo estándar-promedio:

Pacientes estándar para el Instituto Nacional del Cáncer con

- 1) características citogenéticas favorables;
- 2) ERM en la sangre periférica de menos de 0,01% el día 8,
- 3) ERM en la médula de menos de 0,01% el día 28 se asignarán al subgrupo de riesgo promedio.

Los pacientes con características citogenéticas ni favorables ni desfavorables que tengan una ERM en la sangre periférica de menos de 1% el día 8; y los pacientes con ERM en la médula ósea el día 28 de menos de 0,01% también se asignan al subgrupo de riesgo promedio.

Riesgo estándar-muy alto:

Todos los pacientes con ERM en la médula mayor de 0,01% el día 28, con excepción de los pacientes con características citogenéticas favorables, se asignarán al grupo de riesgo muy alto. Los pacientes con características citogenéticas favorables con ERM en la médula ósea de más de 0,01% y los pacientes con características citogenéticas ni favorables ni desfavorables con ERM en la sangre periférica de más de 1% el día 8 y ERM en la médula de menos de 0,01% el día 28 se asignarán a un subgrupo de riesgo alto ¹¹

Los siguientes hallazgos Citogenéticos clasificarán a los pacientes como de riesgo

Muy alto independientemente de otros hallazgos:

- Fusión BCR-ABL1 o t (1,8).
- Hipodiploidia (menos de 44 cromosomas).

Respuesta favorable a esteroides en pacientes con leucemia aguda linfoblástica:

El objetivo de la etapa de inducción a la remisión es la reducción en promedio de 99% de la carga tumoral inicial, siendo los principales medicamentos los agentes antracíclicos, los alcaloides de la vinca y los corticoesteroides.

Los corticoesteroides se han utilizado de forma amplia en el tratamiento de diversas neoplasias linfoides, su blanco es el bloqueo de la síntesis de proteínas por acción directa sobre el DNA. Gran parte de su mecanismo de acción está regulado por el papel de sus receptores, que muestran una localización intracelular, los que activan diversos factores de transcripción que modifican la expresión de proteínas asociadas con la apoptosis como lo son la molécula Bim, la granzima A, moléculas proapoptósicas como GPR65/TDAG8 y otras proteínas implicadas en la vías intrínseca y extrínseca de la

apoptosis. En la LAL infantil se ha establecido el término pre-inducción con esteroides, estos se administran de forma progresiva durante siete días y al día +7, se verifica la cuenta de blastos en sangre periférica; si esta es menor de $1 \times 10^3/\mu\text{L}$, se considera como una respuesta favorable a esteroides (RFE), dicho hallazgo ha sido considerado de pronóstico favorable en diversas series pediátricas ¹¹.

VII. DISEÑO METODOLOGICO

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo retrospectivo de corte transversal

B. 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. 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.

C. UNIVERSO DE TRABAJO

78 Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda diagnosticados en el periodo comprendido de enero 2016 a diciembre de 2016 tratados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

D. MUESTRA

70 Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda diagnosticados en el periodo comprendido de enero 2016 a diciembre de 2016 tratados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, que cumplieron los criterios de selección.

E. TIPO DE MUESTRA

No probabilístico por conveniencia.

F. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos los expedientes de pacientes pediátricos con LLA diagnosticados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el periodo de enero 2016 a diciembre de 2016.
2. que hayan recibido el tratamiento de prefase de inducción.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes que fueron diagnosticados en otro centro hospitalario y luego referidos a esta unidad.
2. Pacientes que no recibieron la prefase de inducción.
3. Pacientes con defunción temprana.
4. Expedientes incompletos.

G. DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES:

BHC al octavo día

VARIABLES INDEPENDIENTES:

1.-Inherentes al paciente:

- Edad
- Género
- Procedencia
- Estado nutricional

2.-Inherentes a la enfermedad:

- Inmunofenotipo
- Estratificación de riesgo

3.-Inherentes al tratamiento:

- Retardo en la inducción
- Respuesta al esteroide
- Tipo de protocolo de tratamiento

H) RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de los datos fue suministrada por el departamento de Estadísticas del Hospital Infantil La Mascota, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes en estudio.

I) INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

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

-

J) ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de la información se introdujeron previamente los datos de los pacientes en el período de enero a diciembre del 2016 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) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Cantidad de años, meses y días cumplidos desde al nacimiento hasta la fecha actual del estudio	Se consignara la edad en años al momento del diagnóstico de la LLA	Cuantitativa	Numérica
GÉNERO	Diferenciación fenotípica, cromosómica de un individuo	Se consignara Masculino y Femenino	Cualitativa	Nominal
PROCEDENCIA	Departamento de nacimiento del paciente	Departamentos de Nicaragua	Cualitativa	Nominal
ESTADO NUTRICIONAL	Estado nutricional es la situación en la que se encuentra una persona en ++relación al peso y talla.	Eutrófico Desnutrido Obeso	Cualitativa	Nominal
INMUNOFENOTIPO	Estudio de laboratorio que se realiza a través de citometría de flujo y que reporta características antigénicas del linfocito T o B	Se consignara la estirpe celular: - T - B - ninguno	Cualitativa	Nominal

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE LLA AL DIAGNÓSTICO	Se consignara la clasificación de riesgo según protocolo LLA 2008	Bajo riesgo Riesgo medio. Alto riesgo.	Cualitativa	Nominal
RETARDO EN LA INDUCCIÓN	El paciente no recibe en tiempo y forma el tratamiento con prednisona a las 24 hrs del diagnóstico.	SI: tratamiento suspendido por más de una semana independientemente de la Causa durante el tiempo de inducción. NO: Tratamiento ministrado oportunamente sin suspenderse	Cualitativa	Dicotómica
RESPUESTA AL ESTEROIDE AL 8vo DÍA	Recuento de blastos en sangre periferica al día 8 de inducción	Buena respuesta menos de 1000 blastos en sangre periférica Mala respuesta más de 1000 blastos en sangre periférica	Cualitativa	Nominal
TIPO DE PROTOCOLO DE TRATAMIENTO ASIGNADO	Esquema terapéutico asignado al diagnostico en base a los factores pronósticos y clínicos	Estándar Intermedio Alto riesgo	Cualitativa	Nominal
CAMBIO DE PROTOCOLO SEGURN RESPUESTA AL DIA 8	Reasignación de Esquema de quimioterapia	Cambio de riesgo Si no	Cualitativa	Dicotómica

IX. RESULTADOS

Fueron revisados 70 expedientes de pacientes con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda ingresados en el periodo de enero a diciembre del año 2016.

Del total de expedientes revisados, el 51% son de género masculino y un 49 % del género femenino. (Ver tabla #1)

Con respecto a la edad, el 54% de los pacientes se encontraban en las edades de 1 a 5 años, un 21.5 % en las edades de 6 a 10 años, un 23 % correspondía a pacientes mayores de 10 años, y el 1.5% a niños menores de 1 año. (Ver tabla #2)

La mayoría de los pacientes en estudio fueron procedentes del departamento de Managua correspondiente a un 34%, seguido de la RAAN con un 11.5%, luego con menor número de casos y en orden descendente se encuentran Matagalpa con el 7%, los departamentos de Masaya, León y la RAAS tienen un 6% cada uno, Chinandega, Jinotega y Chontales tienen un 4.5% cada uno, seguido de los departamentos de Estelí y Somoto con un 3% cada uno y con menor número de casos se encuentran los departamentos de Rivas, Rio San Juan, Boaco y Nueva Segovia con un 1.5% cada uno.(ver tabla #3)

En cuanto al estado nutricional, el mayor porcentaje de pacientes eran eutróficos, correspondiente a un 60%, y los pacientes de bajo peso y con sobrepeso con un 20% cada uno respectivamente (Ver tabla #4)

Al momento del diagnóstico se estratifico a los pacientes por riesgo, en su mayoría fueron de riesgo intermedio con un 48.5%, el segundo lugar lo ocuparon los pacientes de riesgo alto con un 30% y por último, a un 21.5% de los pacientes se les asigno como bajo riesgo. (Ver tabla #5)

Al realizar el estudio del Inmunofenotipo encontramos que el mayor número de pacientes eran LLA común, que corresponde al 80% de los casos, seguido de LLA B, con un 18.5% y apenas el 1,5% para la LLA T. (ver tabla #6)

Durante el ingreso un porcentaje de pacientes tuvieron retraso en el inicio del esteroide, estos pacientes corresponden al 11%, el 89% restante inicio el esteroide en tiempo y forma, de los pacientes que tuvieron retraso en el inicio del esteroide, el 60% respondieron mal a la prednisona. (Ver tabla#7)

De la totalidad de pacientes en estudio el 86% tuvo una buena respuesta al esteroide, y el 14% una mala respuesta, de los que tuvieron una mala respuesta, el 50% fueron hombres y el 50% mujeres, el 80% de estos tenían un Inmunofenotipo de LLA común. (Ver tabla #8)

A los pacientes que se les reasigno un nuevo protocolo de tratamiento después de evaluar la respuesta al 8vo día fueron a un 3%, y los que continuaron con un mismo protocolo corresponden al 97%.(ver tabla #9)

X. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el estudio realizado se encontró que los grupos de edades que acuden con mayor frecuencia fue el de 1 a 5 años, similar a la literatura consultada. (1, 2, 3,4) esto podría estar asociado, a que en esta edad pediátrica, hay mayor número de infecciones a repetición, sobre todo si las condiciones medio ambientales y nutricionales del paciente no son satisfactorias.

Respecto al sexo, existe un ligero predominio al igual en el sexo masculino, datos que coinciden con la literatura consultada en la que se explica que el varón es más susceptible a las infecciones que la mujer lo que juega un papel importante en la mayor incidencia del varón ⁵ .

Al interpretar los datos, respecto a la distribución Geográfica, se observa que en la ciudad de Managua se concentró el mayor número de casos, el cual coincide con el investigador mexicano *Mejía Arangure* (2005), quien afirma que en las ciudades de mayor concentración geográfica, se reportan más casos de LLA, esto puede deberse a que hay mayor aglomeración poblacional, mayor exposición a contaminantes industriales, desechos sólidos peligrosos. Además la facilidad para acudir a una unidad de salud es mayor en la ciudad, ya que en zonas rurales podría haber casos no reportados o que fallecen antes de poder ser trasladados a una unidad asistencial ¹⁵ .

Con respecto al estado nutricional la mayoría tienen un peso adecuado para la talla y edad, al momento del diagnóstico, lo que coincide con la literatura en la que se refiere que la LLA no tiene una depleción nutricional significativa al diagnóstico, y que su estado nutricional podría llegar a hacer similar al de otro niño que no tuviera una enfermedad maligna ⁶ .

Se encontró una frecuencia mayor para el riesgo estándar e intermedio en comparación del grupo de riesgo alto, lo que coincide con los de otros estudios.

La distribución por Inmunofenotipo fue similar a la de otros estudios, predominando la LLA común, lo que mejora el pronóstico de los pacientes, ya que se ha demostrado que los niños con leucemia aguda de células pre B o Pre B tempranas reaccionan mejor que los que tienen leucemia de células T o de células B maduras ⁷ .

El retraso en el inicio del esteroide puede estar asociado a las condiciones clínicas del paciente al momento del ingreso, la gravedad, infecciones asociadas, se ha demostrado que el retraso en el inicio de los corticoides disminuye la supervivencia libre de enfermedad, el porcentaje de retraso en esta unidad es mínimo, sin embargo más de la mitad de estos pacientes respondió mal a la prednisona, lo que conlleva a un pronóstico más desfavorable.

Al igual que en los ensayos clínicos Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) se encontró que la mayoría de los pacientes responde bien a la profase de esteroide, estos resultados son prometedores en términos de remisión y de supervivencia a largo plazo, ya que según la literatura uno de los factores pronósticos más importantes es la respuesta adecuada al esteroide en la primera semana ¹⁷ , contrario a lo que dice la literatura, el Inmunofenotipo prevaleciente en los malos respondedores fue el de LLA común, consideramos que esto se debe a que es el Inmunofenotipo de mayor diagnóstico.

Con respecto a la asignación de un nuevo protocolo posterior a la evaluación de la profase de inducción, encontramos que a una pequeña minoría se les reasigno el protocolo de tratamiento, esto puede estar relacionado a que al momento del diagnóstico se está realizando una evaluación clínica y de laboratorio más completa de los pacientes de tal forma que se prevé que pacientes pueden ser buenos o malos respondedores.

XI. CONCLUSIONES

1. La distribución geográfica de las leucemias linfoides agudas revela que gran parte de estas proviene de Managua, con un ligero predominio del sexo masculino, y en edades de diagnóstico ente 1 a 5 años.
2. Clínicamente la mayoría de los pacientes eran eutróficos al momento del diagnóstico, con un Inmunofenotipo predominante de LLA común, y se ubicaron en la categoría de riesgo intermedio.
3. La mayoría de los pacientes tuvieron buena respuesta a los esteroides.

X.II RECOMENDACIONES

- Capacitar al personal de salud para mejorar la captación y el diagnóstico temprano de estos pacientes, a fin de que puedan recibir una atención oportuna, favoreciendo el pronóstico de los mismos.
- Diseñar por parte del servicio de Hematología, una ficha para cada paciente, en la que se encuentren elementos de investigación para los factores biológicos, clínicos y sociodemográficos relacionados con la evolución de la Leucemia Linfocítica Aguda.
- Identificar los factores que retrasan el inicio del tratamiento.

X.III BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Abel Bello. Síndromes hematológicos en pediatría. McGraw-Hill, 1ª ed 1999.188-189
2. - Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al: Leucemia. En: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., Eds. .La incidencia de cáncer y la supervivencia entre los niños y Adolescentes: Estados Unidos Programa SEER 1975-1995. Bethesda, Md: Nacional Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, páginas 17-34. Último Acceso el 9 de junio de 2011.
3. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al: Impacto pronóstico de la edad en los niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda: datos de los ensayos ALL-BFM86, 90 y 95. Kiln Padiatr. 2005; 217 (6): 310 – 20.
4. - Whitlock JA: Síndrome de Down y leucemia linfoblástica aguda. Br J Haematol 135 (5): 595 - 602, 2006.
5. Pui CH, Boyett JM, Relling MV, et al: Diferencias con respecto al sexo, en el pronóstico de los niños con leucemia linfoblástica aguda. J Clin Oncol 17 (3): 818 - 24, 1999
6. Bhatia S: Influencia de la raza y la situación socioeconómica en el resultado de los niños tratados para la leucemia linfoblástica aguda infantil. Curr Opin Pediatric 16 (1): 9-14, 2004.
- 7.- Relling MV, Dervieux T: Farmacogenética y terapia del cáncer. Nat Rev Cancer 1 (2): 99 - 108, 2001.1
8. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al: Efecto pronóstico de Anomalías cromosómicas en la infancia en la leucemia linfoblástica aguda precursor de células B. resultados del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido ALL97 / 99 Lancet Oncol 11 (5): 429 - 38, 2010.

9. Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, et al: Significado de la Depuración de las ráfagas periféricas después de 7 días de tratamiento con prednisona en niños Con leucemia linfoblástica aguda: el Grupo de Estudio de Cáncer de Niños de Tokio Estudio L99-15. Hematológica 93 (8): 1155 - 60, 2008.
10. Pui CH, Campana D, Pei D, et al: Tratamiento en la infancia de la Leucemia linfoblástica aguda. N Engl J Med 360 (26): 2730 - 41, 2009.
11. López F, Talavera P, Tejocote R. Mortalidad temprana en niños con leucemia Linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el Pronostico. GAMO 7 (3): 93-101, 2008
12. Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasm according to the 2008 World Health Organization criteria. Int J Hematol 2010; 91:174-9.
13. González Otero: resultados alcanzados en el tratamiento de la LLA con el protocolo del grupo ALLICBFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev. Cubana Vol. 32, Núm. 1 (2016)
14. Pacheco Carlos; 1996. Incidencia de la leucemia linfoide aguda. Nicaragua.
15. Perís-Bonet: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). N Engl J Med 1994; 330: 1185-91
16. Juan Manuel Mejía Aranguré et al. Epidemiología de las leucemias en niños. Rev. Med IMSS 2005; 43 (4): 323-333
17. Nachman JB et al, Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Münster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia, N Engl J Med. 1998 Jun 4; 338(23):1663-71

XIV. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:			
Edad:		Expediente	
Genero	Masculino	Femenino	
Procedencia		Raza	
Fecha de diagnostico	Día/mes/año		
Estado nutricional	desnutrido	eutrófico	obeso
Estratificacion del riesgo	bajo	medio	alto
Inmunofenotipo	<i>0: b</i>	<i>1: t2</i>	<i>No tiene</i>
Retardo de Inducción	si		no
Respuesta al esteroide al 8vo día	0: no		1: si
Protocolo de tratamiento	0: standard	1: intermedio	2. alto
Cambio de protocolo de tratamiento	si		no
BHC	AL 8VO DIA		
Leucocitos			
Neutrófilos			
Linfocitos			
Blastos			
Monocitos			
Basófilos			
Eosinofilos			
Hematocrito			
Hemoglobina			
plaquetas			

TABLAS

Distribución por frecuencia y porcentaje de los pacientes que recibieron esteroide, con diagnóstico de LLA, ingresados en el área de Hematooncología, en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el periodo de enero a diciembre 2016.

Tabla # 1

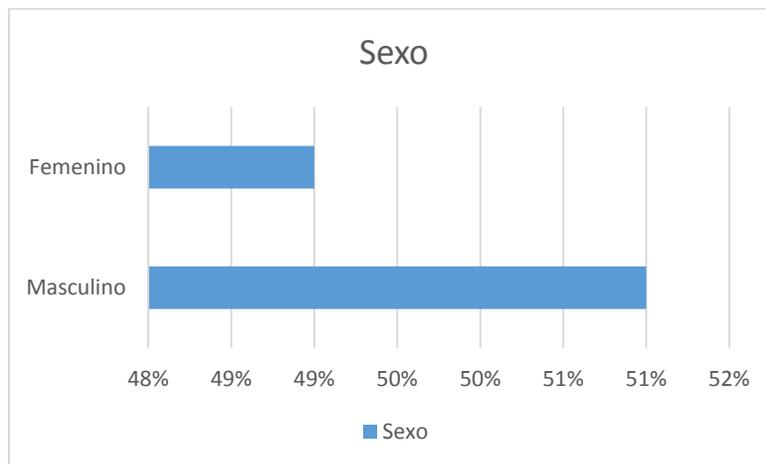
Distribución de pacientes por Sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femeninos	34	49%
Masculinos	36	51%
Total	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Grafica #1

Distribución de pacientes por Sexo



Fuente: Tabla #1

Tabla #2

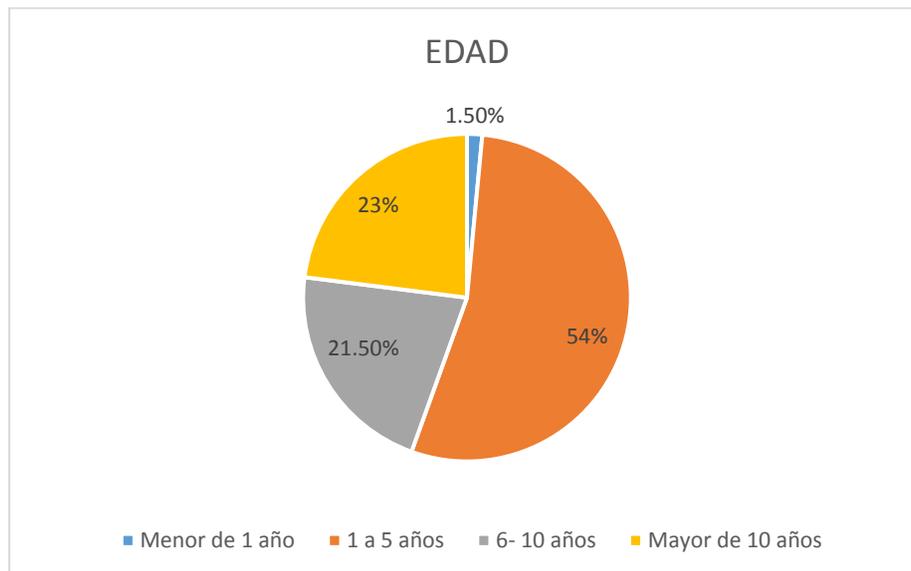
Distribución de pacientes por Edad

Edad	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 1	1	1.5%
1-5 años	38	54%
6-10 años	15	23%
Mayor de 10 años	16	21.5%
Total	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Grafica #2

Distribución de pacientes por Edad



Fuente: Tabla #2

Tabla #3

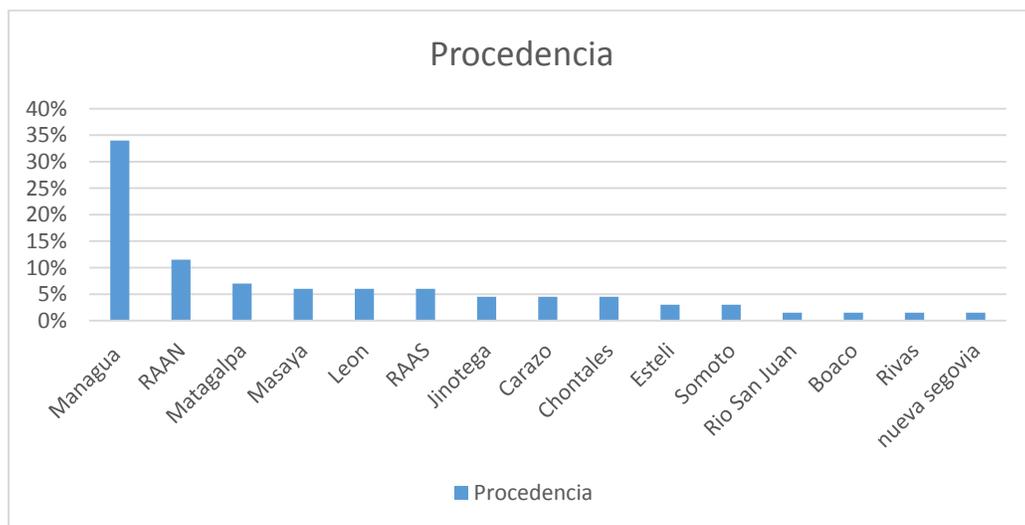
Distribución de pacientes según Procedencia

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Managua	24	34%
RAAN	8	11.5%
Matagalpa	5	7%
León	4	6%
RAAS	4	6%
Masaya	4	6%
Jinotega	3	4.5%
Carazo	3	4.5%
chontales	3	4.5%
Estelí	2	3%
Somoto	2	3%
Rivas	1	1.5%
Rio San Juan	1	1.5%
Boaco	1	1.5%
Nueva Segovia	1	1.5%
Total	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Grafica #3

Distribución de pacientes según Procedencia



Fuente: Tabla #3

Tabla #4

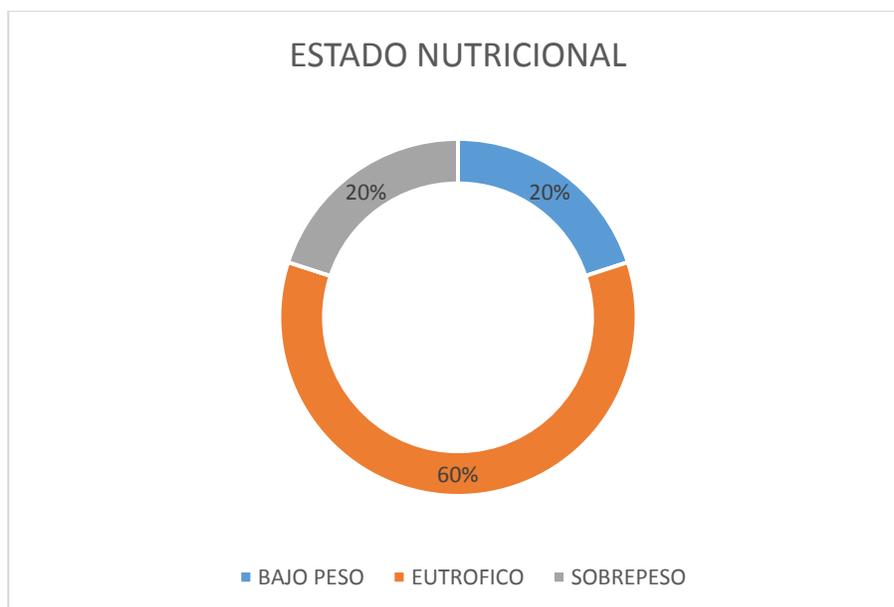
Distribución de pacientes según Estado Nutricional

Estado Nutricional	Frecuencia	Porcentaje
Bajo peso	14	20%
Eutrófico	42	60%
Sobrepeso	14	20%
Total	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafica #4

Distribución de pacientes según Estado Nutricional



Fuente: Tabla #4

Tabla # 5

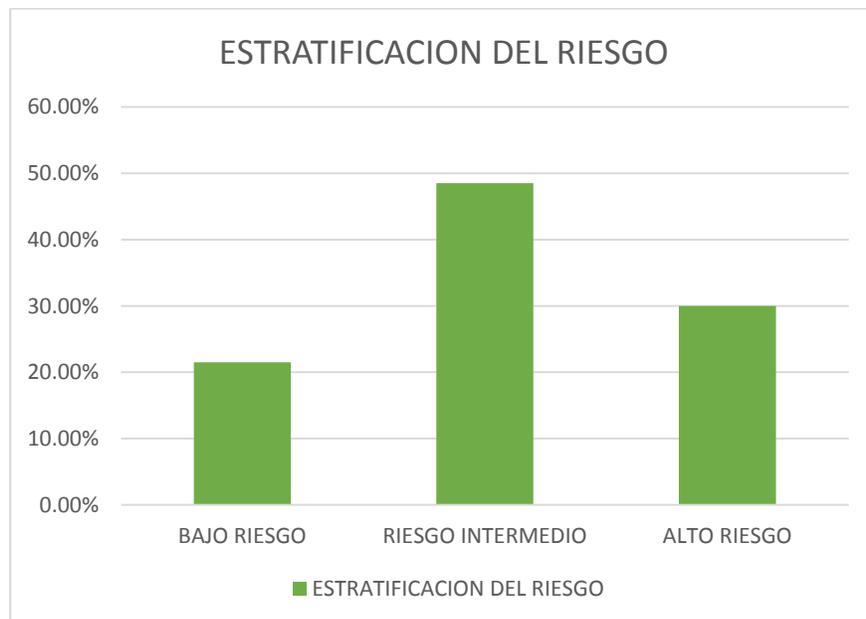
Distribución de pacientes según Estratificación de Riesgo al momento del diagnóstico.

<i>Estratificación de riesgo</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Bajo Riesgo	15	21.5%
Riesgo Intermedio	34	48.5%
Alto Riesgo	21	30%
TOTAL	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafica # 5

Distribución de pacientes según Estratificación de Riesgo al momento del diagnóstico.



Fuente: Tabla #5

TABLA #6

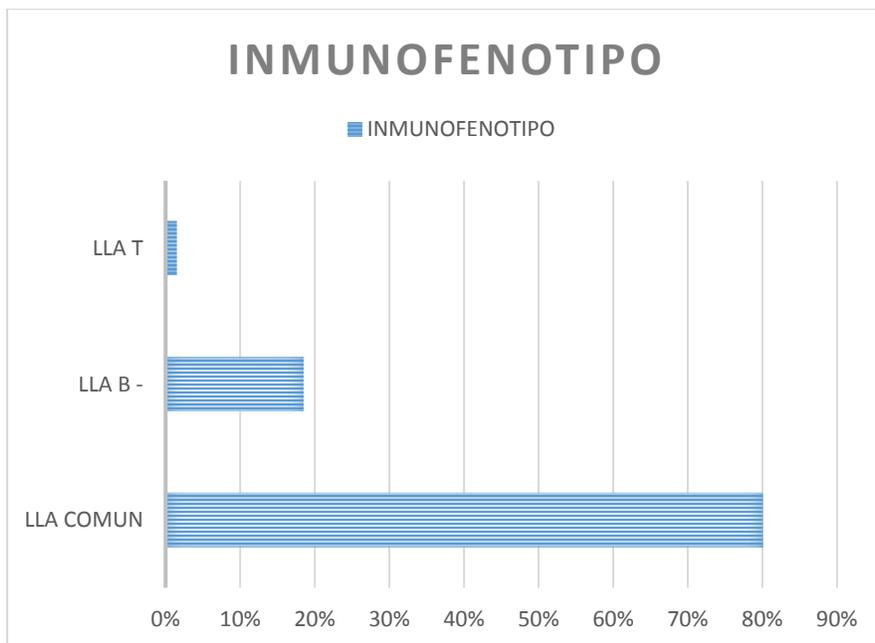
Distribución según Inmunofenotipo de los pacientes con diagnóstico de LLA.

Inmunofenotipo	Frecuencia	Porcentaje
LLA común	56	80%
LLA pro B	13	18.5%
LLA T	1	1.5%
TOTAL	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafica #6

Distribución según Inmunofenotipo de los pacientes con diagnóstico de LLA.



Fuente: Tabla # 6

TABLA #7

Distribución de pacientes según retraso en el inicio del esteroide.

<i>Retraso en el inicio del esteroide</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Si	15	11%
No	55	89%
Total	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafica #7

Distribución de pacientes según retraso en el inicio del esteroide.



Fuente: Tabla # 7

TABLA #8

Distribución de pacientes según Respuesta al esteroide al 8vo Día

Respuesta al esteroide al 8vo día	Frecuencia	Porcentaje
Buena Respuesta	60	86%
Mala Respuesta	10	14%
Total	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafica #8

Distribución de pacientes según Respuesta al esteroide al 8vo Día



Fuente: Tabla # 8

TABLA #9

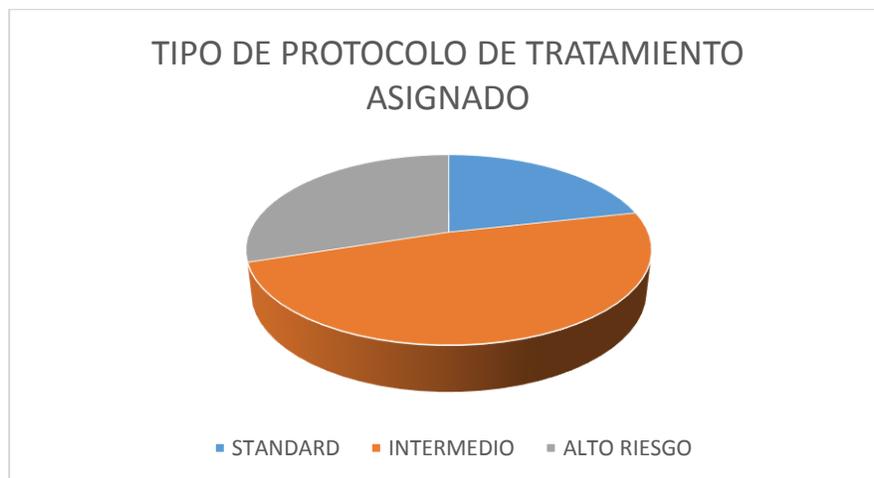
Distribución de pacientes según tipo de protocolo de tratamiento asignado.

<i>Tipo de protocolo asignado</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Bajo Riesgo	15	21.5%
Riesgo Intermedio	34	48.5%
Alto Riesgo	21	30%
TOTAL	70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafica #9

Distribución de pacientes según tipo de protocolo de tratamiento asignado.



Fuente: Tabla # 9

TABLA # 10

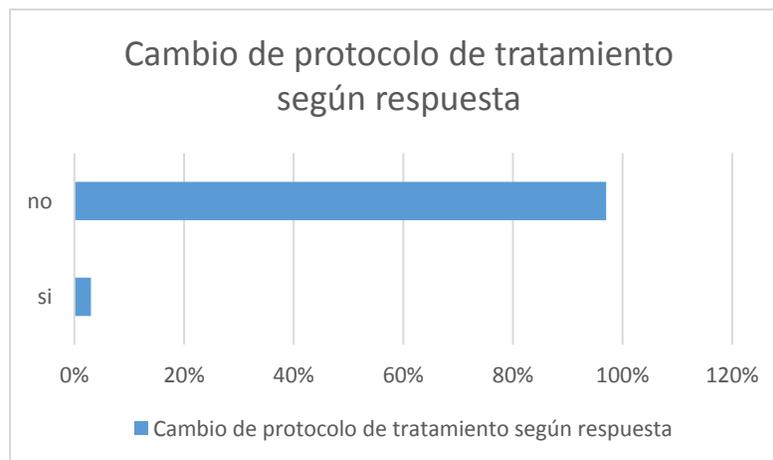
Distribución de pacientes según cambio de protocolo al evaluar respuesta al 8vo día.

<i>Cambio de protocolo según respuesta al 8vo día</i>		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Si		2	3%
No		68	97%
Total		70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafica # 10

Distribución de pacientes según cambio de protocolo al evaluar respuesta al 8vo día.



Fuente: Tabla # 10