

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

AREQUIPA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Factores de Riesgo asociados y características
epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica
Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio
Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012

AUTOR: Bachiller en Medicina Humana:

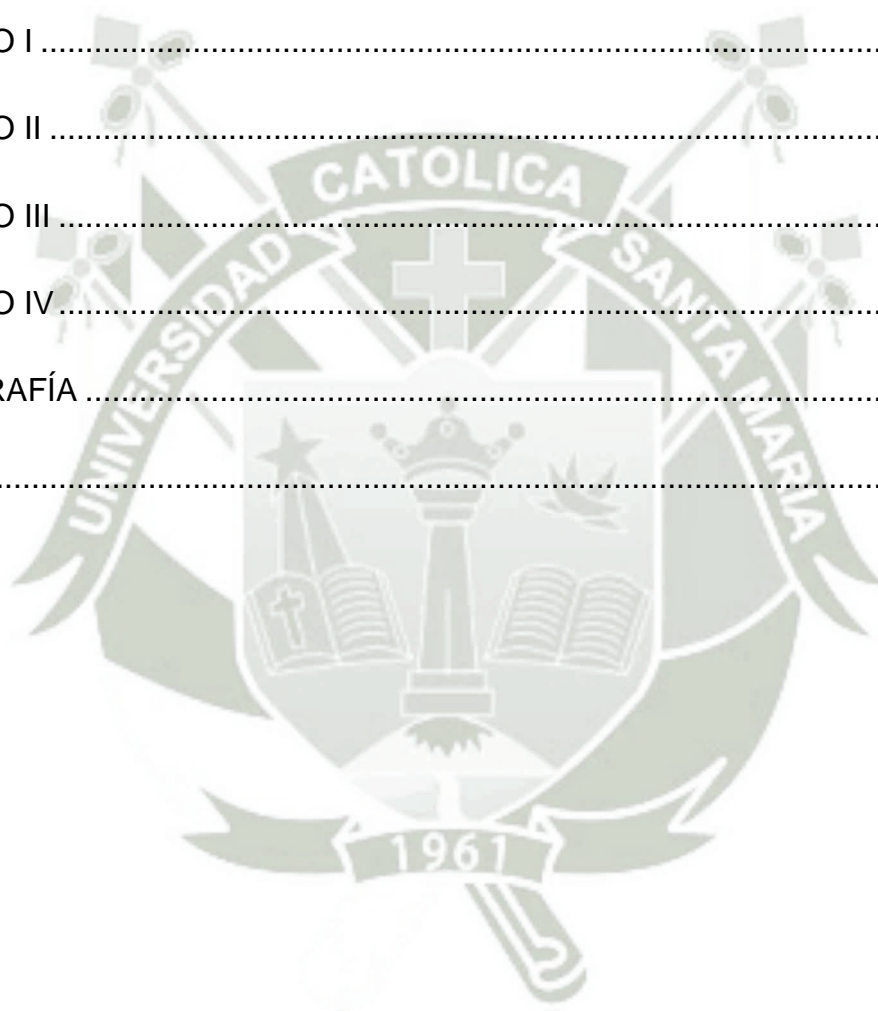
DIANA LUCIA MATOS ZEGARRA

AREQUIPA- PERU

2014

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO I	8
CAPITULO II	12
CAPITULO III	44
CAPITULO IV	52
BIBLIOGRAFÍA	56
ANEXOS	58



RESUMEN

OBJETIVO

Identificar factores de riesgo asociados y determinar las características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) en la ciudad de Arequipa años 2002 -2012.

MÉTODOS

El presente estudio de investigación es de tipo descriptivo – analítico, se realizó en todos los pacientes pediátricos (edad de a 0 a 14 años y 11 meses) con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de la ciudad de Arequipa, en un periodo de tiempo total de 10 años comprendido entre 2002-2012.

Se uso la técnica estadística descriptiva con determinación de la frecuencia absoluta, medidas de tendencia central (promedio) y medición de tasas. Como prueba de asociación estadística se utilizó Chi- cuadrado, y En el análisis de la supervivencia, el estimador de *Kaplan–Meier*.

RESULTADOS

La prevalencia de la enfermedad fue de 1.0102 %. La mayoría de los pacientes provienen de la ciudad de Arequipa (71.42%) y son de sexo masculino (58.73%), el grupo etario más frecuente en presentación fue de 1- 4 años (39.70%). Las características clínicas principales fueron: Estado nutricional eutrófico (82.54%), fiebre (30.7%), artralgias (18.7%), adenopatías (18%), hepatoesplenomegalia (12.6%), epistaxis (8.7%). El tipo histológico de mayor presentación fue L1 (55.5%). En el hemograma inicial presentaron neutropenia severa (30.2%) y febril (72.3%), anemia severa (63.5%), plaquetopenia moderada y severa (27%). Recibieron quimioterapia completa el 25.40% y de ellos la mayoría falleció (11.11%), la tasa de curación fue del 25% y la de letalidad 43.75%.

La probabilidad de sobrevivida a los 12 meses es de 0,83 (83%), a los 24 meses 0,54 (54%) y a los 36 meses 0,31 (31%).

No se encontraron factores de riesgo significativos pero se puede observar que la mayoría de los pacientes permanecieron en el lugar de natalidad (82,54%) y están potencialmente expuestos al influjo de inmigrantes con nuevos agentes antigénicos, además provienen de departamentos con presencia de contaminación ambiental como es la radiación UVB muy extrema y presencia de partículas en el aire respirado que superan el límite del estándar de calidad del mismo.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la enfermedad fue de 1.0102 por mil pacientes atendidos en el servicio de pediatría del HRHDE Arequipa 2002-2012. La mayoría son procedentes de Arequipa y de sexo masculino, dentro del grupo etario de 1- 4 años. Dentro de las características clínicas principales están un buen estado nutricional, fiebre, artralgias, adenopatías, hepatoesplenomegalia y epistaxis. El tipo histológico mas frecuente fue L1. De los pacientes que recibieron quimioterapia completa la mayoría falleció. La tasa de curación fue de 25% y la de letalidad 43.75%. La probabilidad de sobrevivida a los 36 meses es de 0,31 (31%).

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica Aguda, niños, clínica, epidemiología, diagnóstico, factores de riesgo.

ABSTRACT

OBJECTIVE

To identify associated risk factors and determine the epidemiological and clinical characteristics of acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients attended in Regional Hospital Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) Arequipa years 2002 - 2012.

METHODS

This is a descriptive – analytical study and it was performed in all pediatric patients (age 0 to 14 years and 11 months) with acute lymphoblastic leukemia attended in the regional hospital Honorio Delgado Espinoza of the city of Arequipa, a total time period of 10 years from 2002-2012.

Descriptive statistical technique to determine the absolute frequency, measures of central tendency (mean) and measuring usage rates. As evidence of statistical association Chi-square test was used, and in the survival analysis, the Kaplan-Meier estimator.

RESULTS

The prevalence of the disease was 1.0102 ‰. Most patients came from the city of Arequipa (71.42%) and were male (58.73%), the most frequent age group at diagnosis was between 1-4 years (39.70%). The main clinical features were: eutrophic nutritional status (82.54%), fever (30.7%), arthralgia (18.7%), lymphadenopathy (18%), hepatosplenomegaly (12.6%) and epistaxis (8.7%). The most histological type presented was L1 (55.5 %). The initial blood count showed severe (30.2%) and febrile neutropenia (72.3 %), severe anemia (63.5 %), moderate and severe thrombocytopenia (27%). The 25.40 % of patients received complete chemotherapy, and most of them died (11.11%) cure rate was 25 % and 43.75 % lethality.

The probability of survival at 12 months is 0.83 (83%), 0.54 at 24 months (54%) and 36 months 0.31 (31%).

No significant risk factors were found but we can see that the majority of patients remained in the place of birth (82.54%) and are potentially exposed to the influx of immigrants with new antigenic agents, also they came from departments with presence of environmental pollution such as very extreme UV B radiation and ultrafine particulate matter (UFP) in the air that exceeds the limit of standard quality.

CONCLUSIONS

The prevalence of the disease was 1.0102 per thousand patients treated at the pediatric ward of Arequipa HRHDE 2002-2012. Most came from Arequipa, were male and 1-4 year group at diagnosis. Among the main clinical features are a good nutritional status, fever, arthralgia, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and epistaxis. The most common histological type is L1. Mayor of patients that received complete chemotherapy died. The cure rate was 25 % and 43.75 % lethality. The probability of survival at 36 months is 0.31 (31%).

KEYWORDS:

Acute lymphoblastic leukemia, children, clinical, epidemiology, diagnosis, risk factors.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia y representan un 25% de todas las neoplasias malignas en niños menores de 15 años. La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) supone el 80% de los casos de leucemia infantil. (26,27)

La Leucemia linfoblástica aguda infantil fue el primer cáncer diseminado que se demostró curable y por ello ha representado el modelo de neoplasia para determinar los principios de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de cáncer. (2,3)

La etiología de la LLA se desconoce en casi todos los casos, aunque se han relacionado con ella varios factores genéticos y ambientales, descripciones publicadas y las investigaciones sobre cúmulos de casos en zonas geográficas determinadas han llevado a plantear la posible influencia de dichos factores sobre la aparición de la LLA. (1)

Es escasa la información que se tiene sobre la epidemiología y clínica de ésta patología a nivel de el Hospital Regional Honorio Delgado, donde cada año se observan nuevos casos en niños, los cuales no solo provienen de Arequipa, sino de toda la región Sur por ser este un hospital de referencia.

Además muchos son los factores de riesgo descritos asociados a la LLA en la literatura, y que en este hospital han sido poco estudiados.

Dichas inquietudes motivaron mi investigación, en aras de conocer mejor esta patología y mejorar el pronóstico de la misma, identificando factores de riesgo potenciales, para de esta manera abarcar y trabajar en el escalón más importante de la salud, que es la prevención primaria.

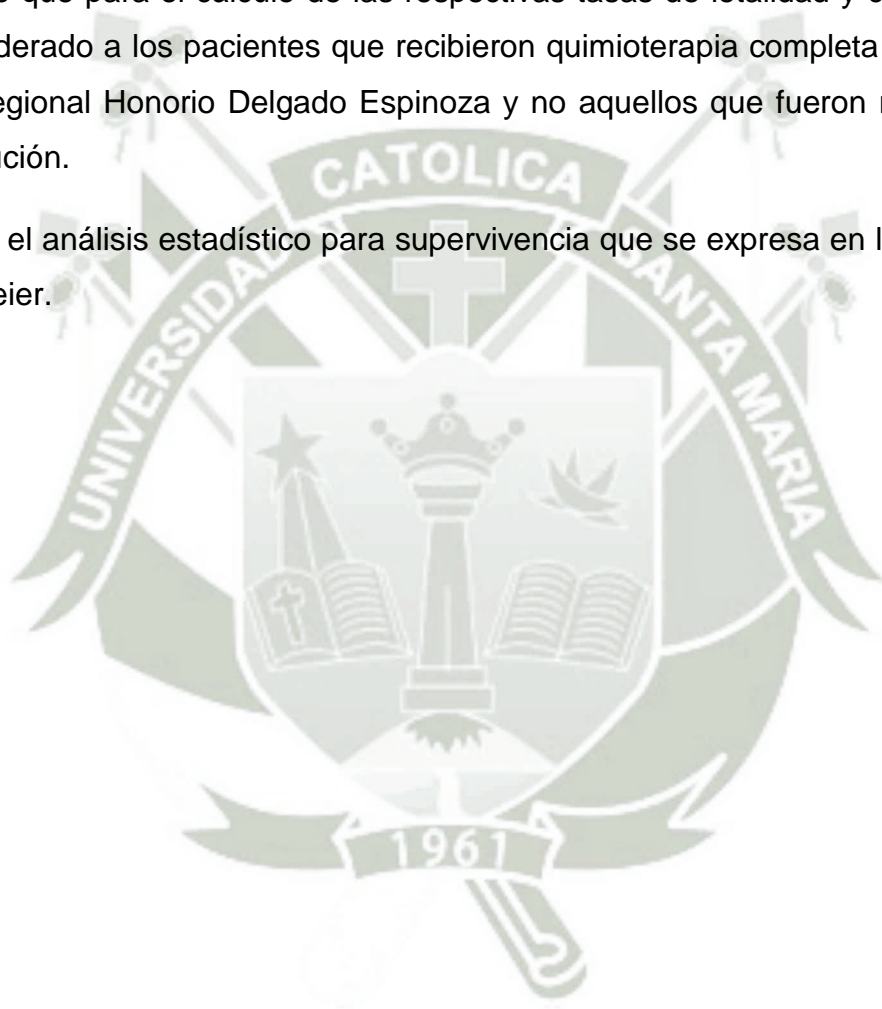
Para el presente estudio de investigación se tomaron en cuenta todas las historias clínicas de pacientes que cumplieron los criterios de selección, se usó la técnica estadística descriptiva con determinación de frecuencias absolutas, medidas de tendencia central (promedio) y medición de tasas. Como prueba de asociación estadística se utilizó Chi- cuadrado, y En el análisis de la supervivencia, el

estimador de *Kaplan–Meier* el cual es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia.

Este estudio se vio limitado en el seguimiento de los pacientes debido a que a partir del año 2004 se implementó el servicio de quimioterapia dentro del hospital en estudio, y muchos de los pacientes antes y durante ello, fueron transferidos a otra institución para recibir el respectivo tratamiento.

Es por ello que para el cálculo de las respectivas tasas de letalidad y curación se han considerado a los pacientes que recibieron quimioterapia completa dentro del hospital regional Honorio Delgado Espinoza y no aquellos que fueron referidos a otra institución.

Se realizó el análisis estadístico para supervivencia que se expresa en la curva de Kaplan Meier.





CAPÍTULO I

Material y Métodos

Muestreo:

No se utilizó ningún muestreo ya que se trabajó con todas las historias clínicas de pacientes de 0-14 años 11 meses con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en el HRHDE durante el periodo 2002-2012.

Producción y registro de datos:

- Se solicitó autorización a la dirección del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza para revisión de historias clínica
- Se revisaron en el sistema informático los códigos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda.
- Se revisaron en el archivo de estadística todas las historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA comprendidos entre los años 2002-2012 con un total de 115 historias.
- Se incluyeron casos de acuerdo a los criterios de selección con un total de 63 historias.
- Se procedió al llenado del instrumento con los datos obtenidos
- Se introdujeron los datos a una computadora, se agrupó la información obtenida en cuadros y finalmente se realizó la estadística correspondiente.

Análisis Estadístico

Se empleó la técnica descriptiva con determinación de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, y con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables numéricas. Se utilizó a si mismo la medición de tasas. Como prueba de asociación estadística se utilizó Chi- cuadrado, y En el análisis de la supervivencia, el estimador de Kaplan–Meier el cual es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia.

Campo de verificación:

Ubicación Espacial

Servicio de pediatría, Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, Perú.

Ubicación Temporal

Trabajo de investigación estructural del periodo comprendido entre los años 2002 y 2012

Unidades de Estudio

Pacientes pediátricos comprendidos entre 0 y 14 años con 11 meses, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, confirmado con aspirado de médula ósea.
- Pacientes con edad que comprenda entre 0 y 14 años 11 meses.

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas incompletas o extraviadas.

Recursos

Humanos: Se llenaron fichas de recolección de datos a partir de información obtenida en las historias clínicas

Físicos: Fichas de recolección de datos. Computadora para ingresar datos

Validación de los instrumentos

Fichas de recolección de datos con preguntas estándar para recolectar datos a partir de Historias Clínicas

Criterios Para manejo de resultados

Se recolectaron datos obtenidos en las fichas, se ingresaron a la computadora, se agrupo la información obtenida en cuadros y se realizó la estadística correspondiente.



CAPITULO II

Resultados

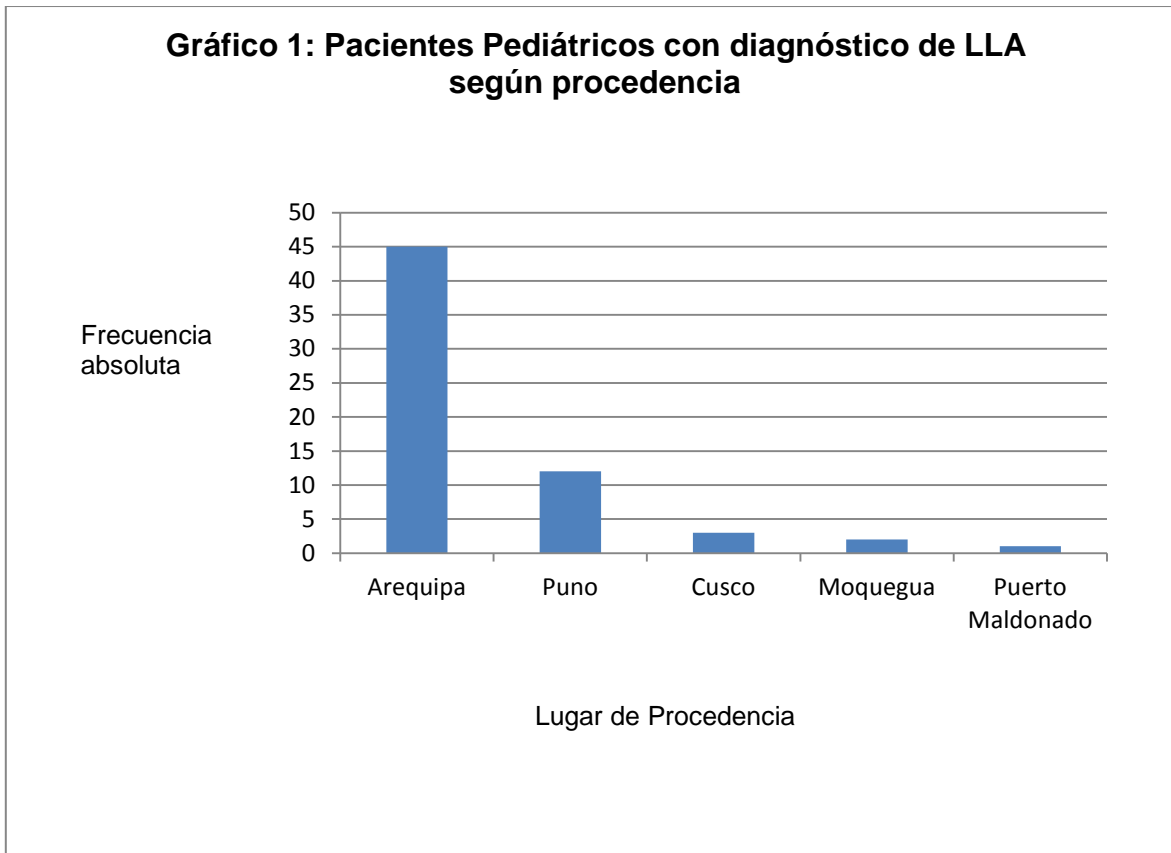


Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 1

<u>Tabla 1: Pacientes Pediátricos con diagnóstico de LLA según procedencia</u>		
PROCEDENCIA	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
Arequipa	45	71.42%
Puno	12	19.05%
Cusco	3	4.76%
Moquegua	2	3.17%
Puerto Maldonado	1	1.60%
Total	63	100.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla número 1 y gráfico 1 se concluye que los pacientes con diagnóstico de LLA, proceden mayormente de la ciudad de Arequipa.

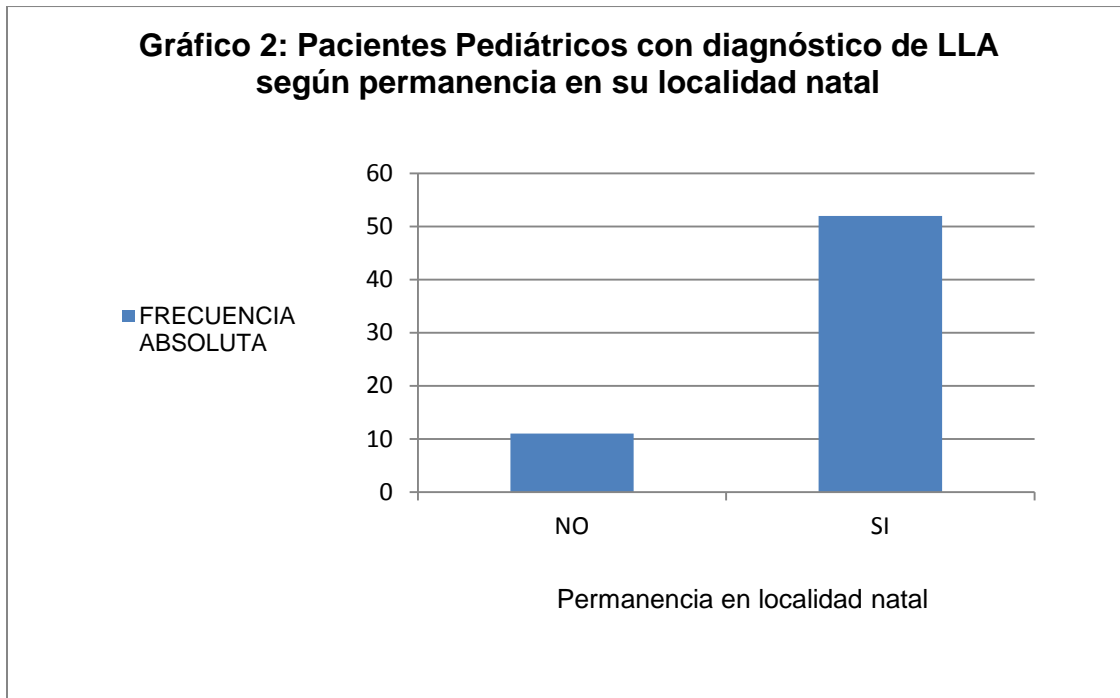
Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 2

Tabla 2: Pacientes Pediátricos con diagnóstico de LLA según permanencia en su localidad natal

PERMANENCIA EN LOCALIDAD NATAL	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
SI	52	82.54%
NO	11	17.46%
Total	63	100.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



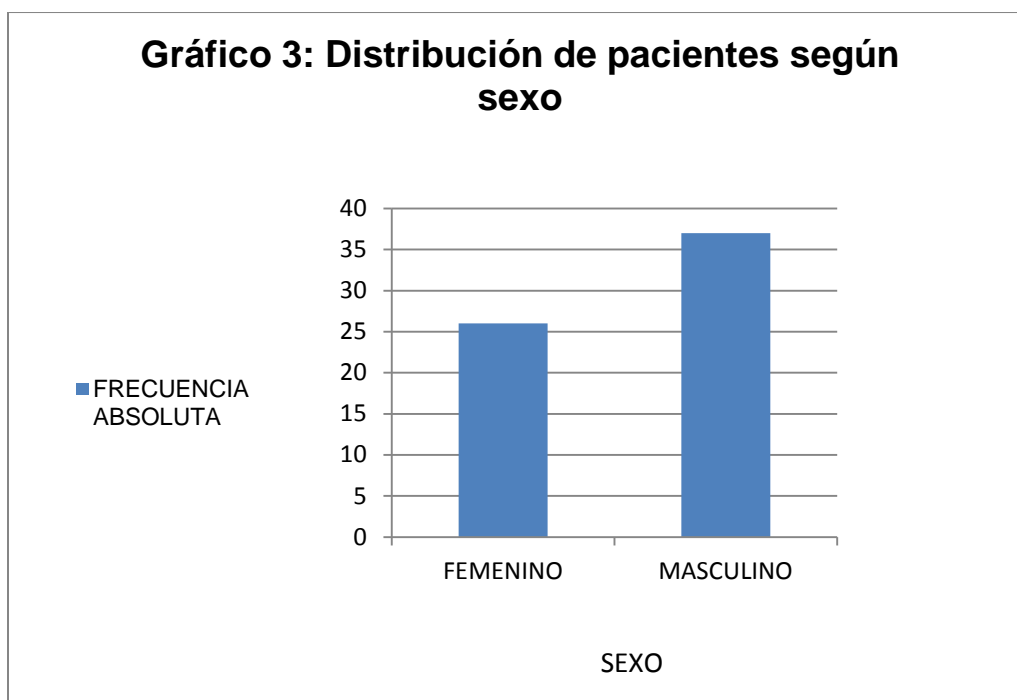
En la tabla 2 y gráfico 2 se concluye que la mayoría de los pacientes permanecieron residiendo en su localidad natal. Solo un 17.4% migró a una nueva localidad.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 3

<u>Tabla 3: Distribución de pacientes según sexo</u>		
SEXO	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
FEMENINO	26	41.27%
MASCULINO	37	58.73%
Total	63	100.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla 3 y gráfico 3 se concluye que la mayoría de pacientes con LLA son del sexo masculino.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

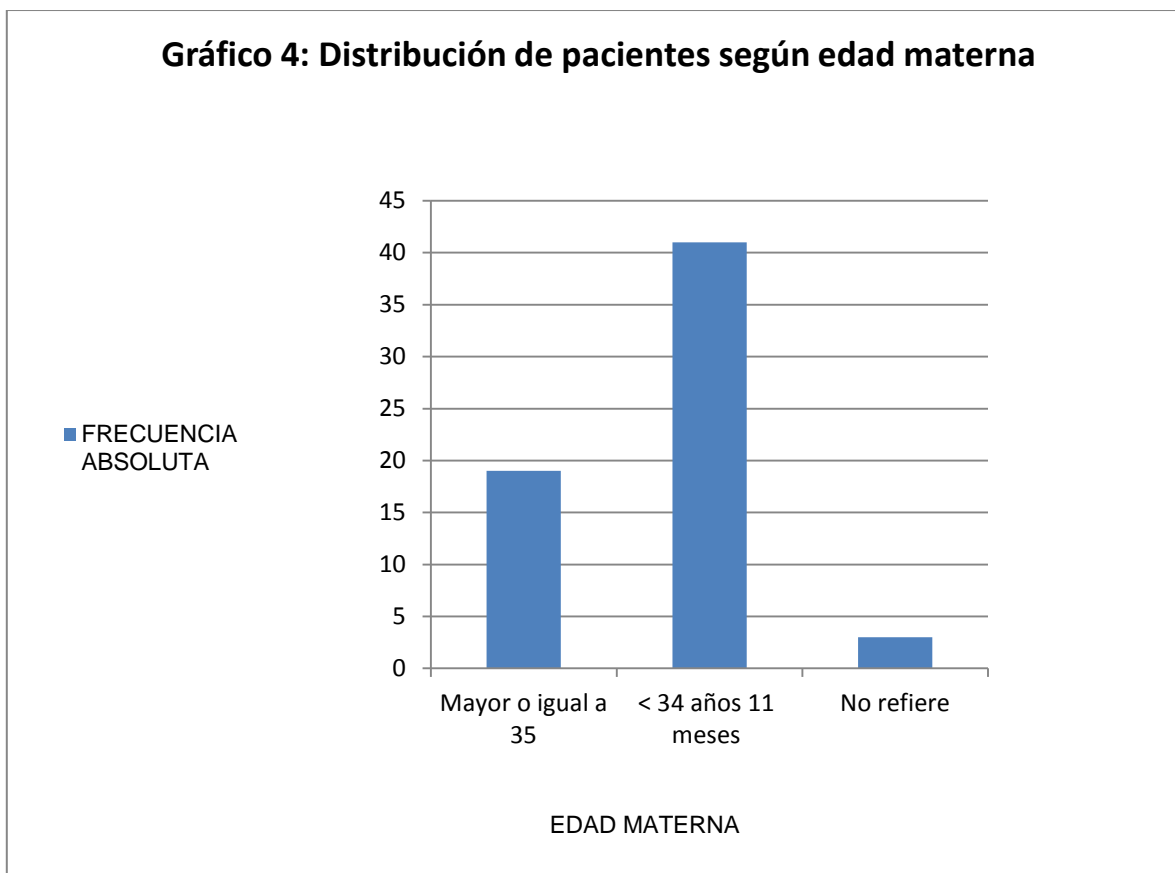
TABLA NÚMERO 4

<u>Tabla 4: Distribución de pacientes según edad materna</u>		
EDAD MATERNA (AÑOS)	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
Mayor o igual a 35	19	30.16%
< 34 años 11 meses	41	65.08%
No refiere	3	4.76%
Total	63	100.00%

- Se define a gestante añosa a gestantes con edad igual o mayor a 35 años.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

Gráfico 4: Distribución de pacientes según edad materna



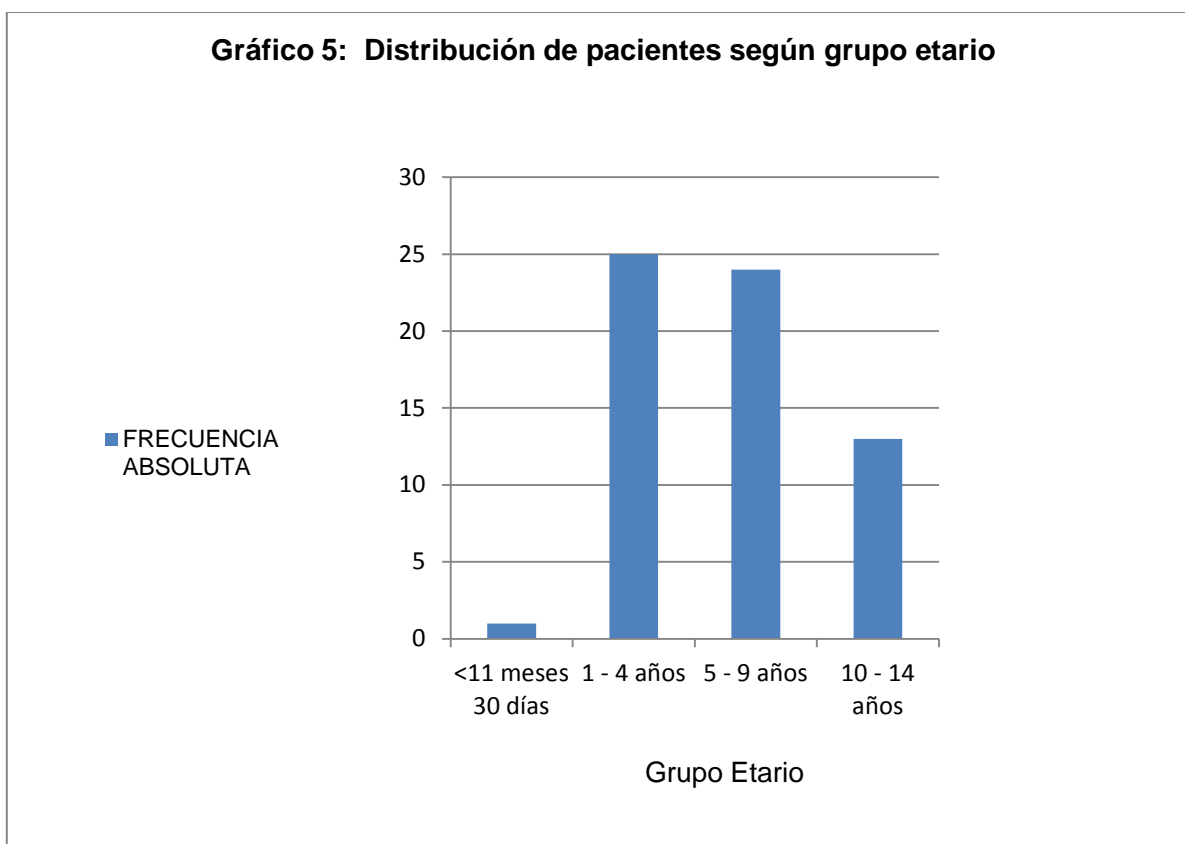
En la tabla 4 y gráfico 4 se concluye que la mayoría de los pacientes son hijos de gestantes no añosas.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 5

<u>Tabla 5: Distribución de pacientes según grupo etario</u>		
GRUPO ETARIO (AÑOS)	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
<11 meses 30 días	1	1.58%
1-4	25	39.70%
5-9	24	38.09%
10-14	13	20.63%
TOTAL	63	100.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla 5 y gráfico 5 se concluye que la mayoría de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA se encuentran en el grupo de 1 a 4 años.

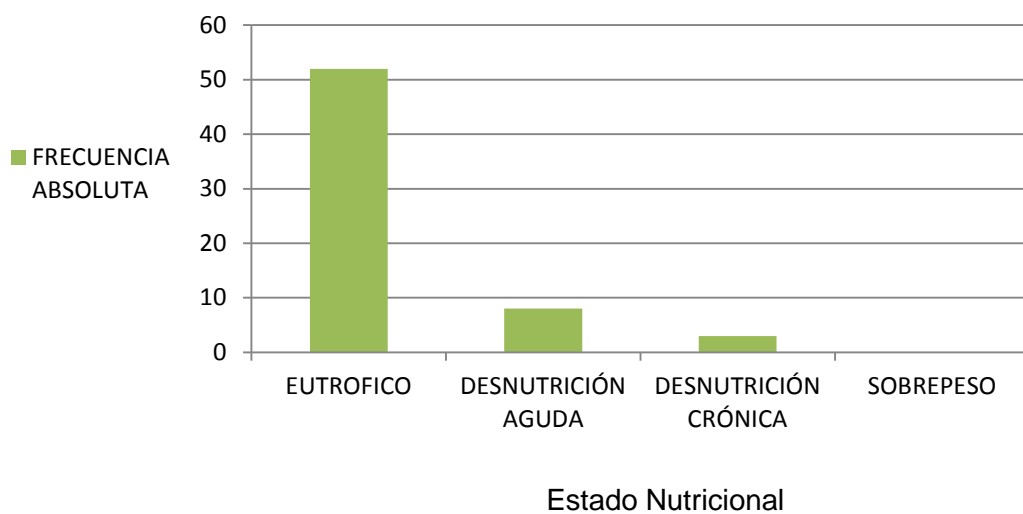
Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 6

<u>Tabla 6: Distribución de pacientes según estado nutricional</u>		
ESTADO NUTRICIONAL	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
EUTROFICO	52	82.54%
DESNUTRICIÓN AGUDA	8	12.70%
DESNUTRICIÓN CRÓNICA	3	4.76%
SOBREPESO	0	0.00%
TOTAL	63	100.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

Gráfico 6: Distribución de pacientes segun estado nutricional



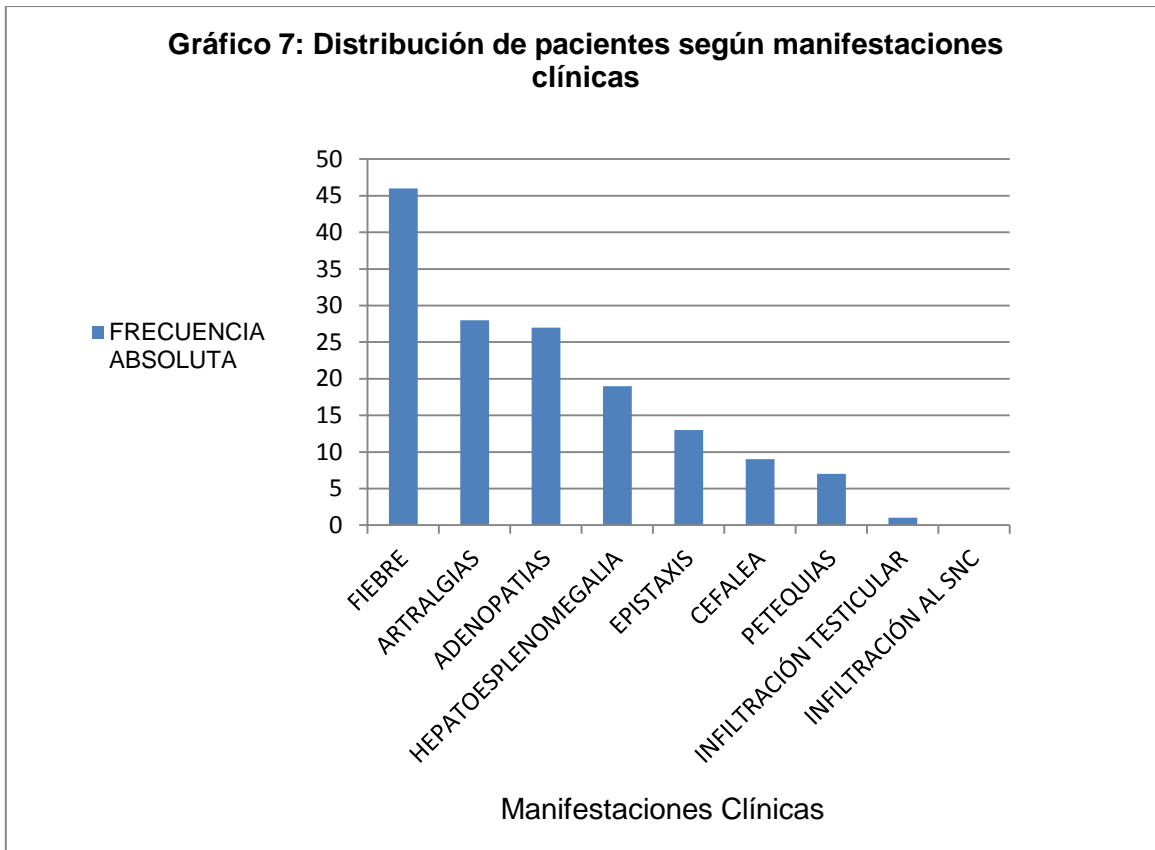
En la tabla 6 y gráfico 6 se concluye que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de LLA, presentaron buen estado nutricional al ingreso.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 7

<u>Tabla 7: Distribución de pacientes según manifestaciones clínicas</u>		
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
FIEBRE	46	30.70%
ARTRALGIAS	28	18.70%
ADENOPATIAS	27	18.00%
HEPATOESPLENOMEGALIA	19	12.60%
EPISTAXIS	13	8.70%
CEFALEA	9	6.00%
PETEQUIAS	7	4.70%
INFILTRACIÓN TESTICULAR	1	0.60%
INFILTRACIÓN AL SNC	0	0.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla 7 y gráfico 7 se concluye que el signo que más se evidencia y que describen los pacientes es la fiebre al ingreso al hospital.

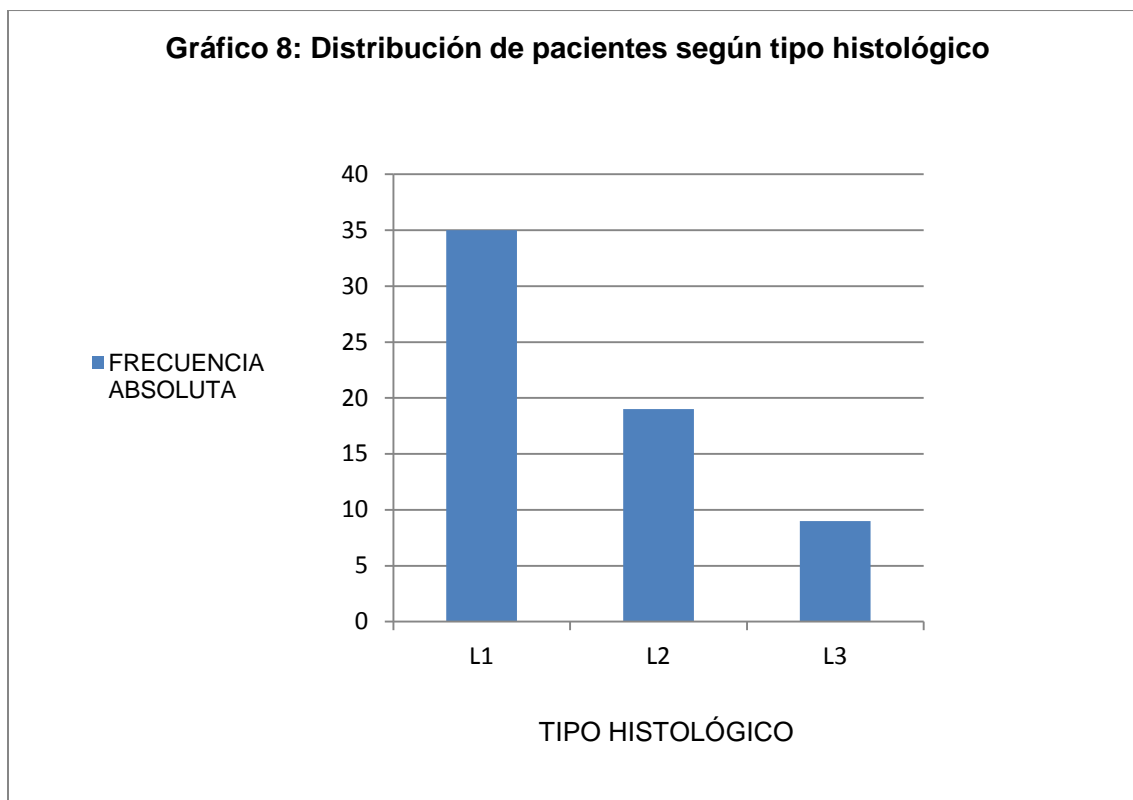
Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012

TABLA NÚMERO 8

Tabla 8: Distribución de pacientes según tipo histológico

TIPO HISTOLOGICO	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
L1	35	55.55%
L2	19	30.16%
L3	9	14.29%
TOTAL	63	100.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla 8 y gráfico 8 se concluye que el tipo histológico mas frecuente presentado fue el L1.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012

TABLA NÚMERO 9

Tabla 9: Distribución de pacientes según número de leucocitos en el hemograma

LEUCOCITOS (u/ul)	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
< 4499	26	41.29%
4500 - 10 999	11	17.46%
11 000 - 30 000	14	22.20%
> 30 001	12	19.05%
TOTAL	63	100.00%

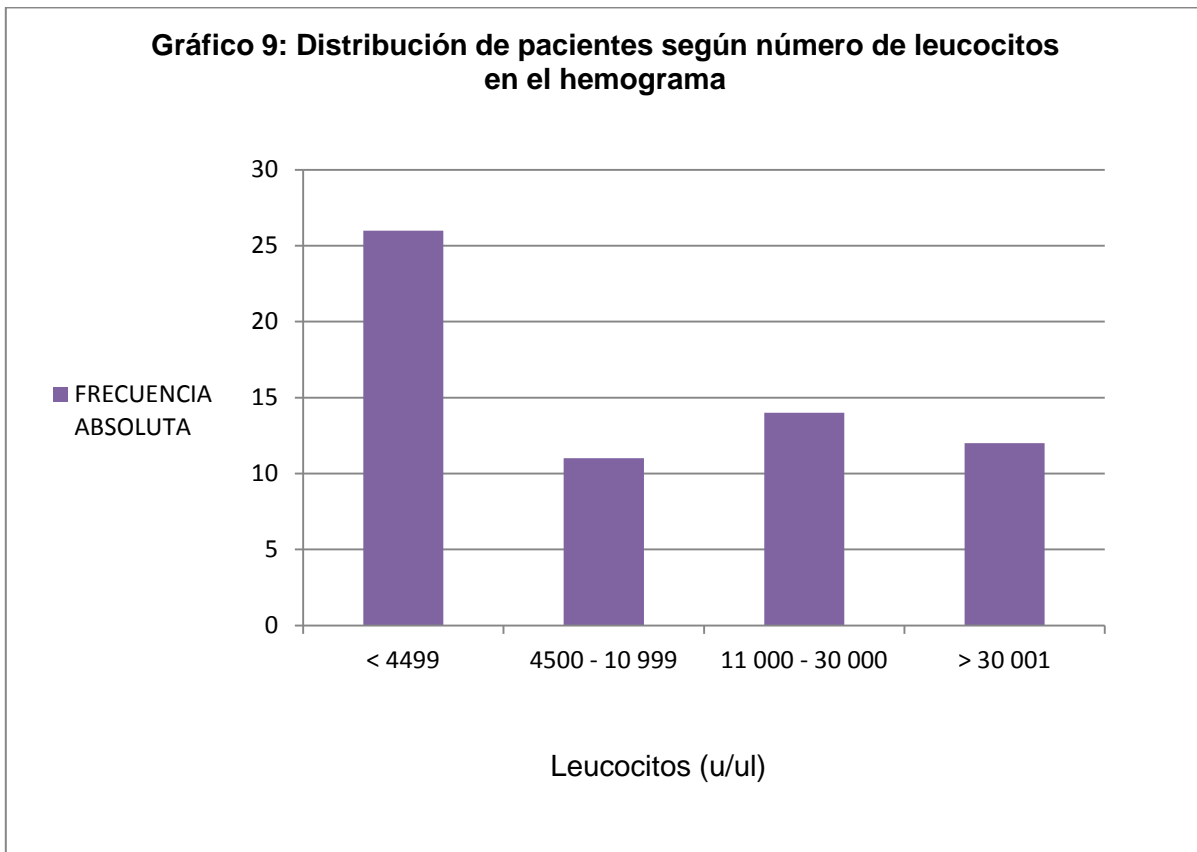
Valor de leucocitos normal en sangre: 4500-11000/ul.

Leucopenia: cifras de leucocitos < 4500/ul.

Leucocitosis: cifras de leucocitos > 11 000/ul.

Reacción leucemoide: cifras de leucocitos > 30 000/ul.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla 9 y gráfico 9 se concluye que la mayoría de los pacientes presento leucopenia en el hemograma inicial.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 10

Tabla 10: Distribución de pacientes según nivel de hemoglobina en sangre

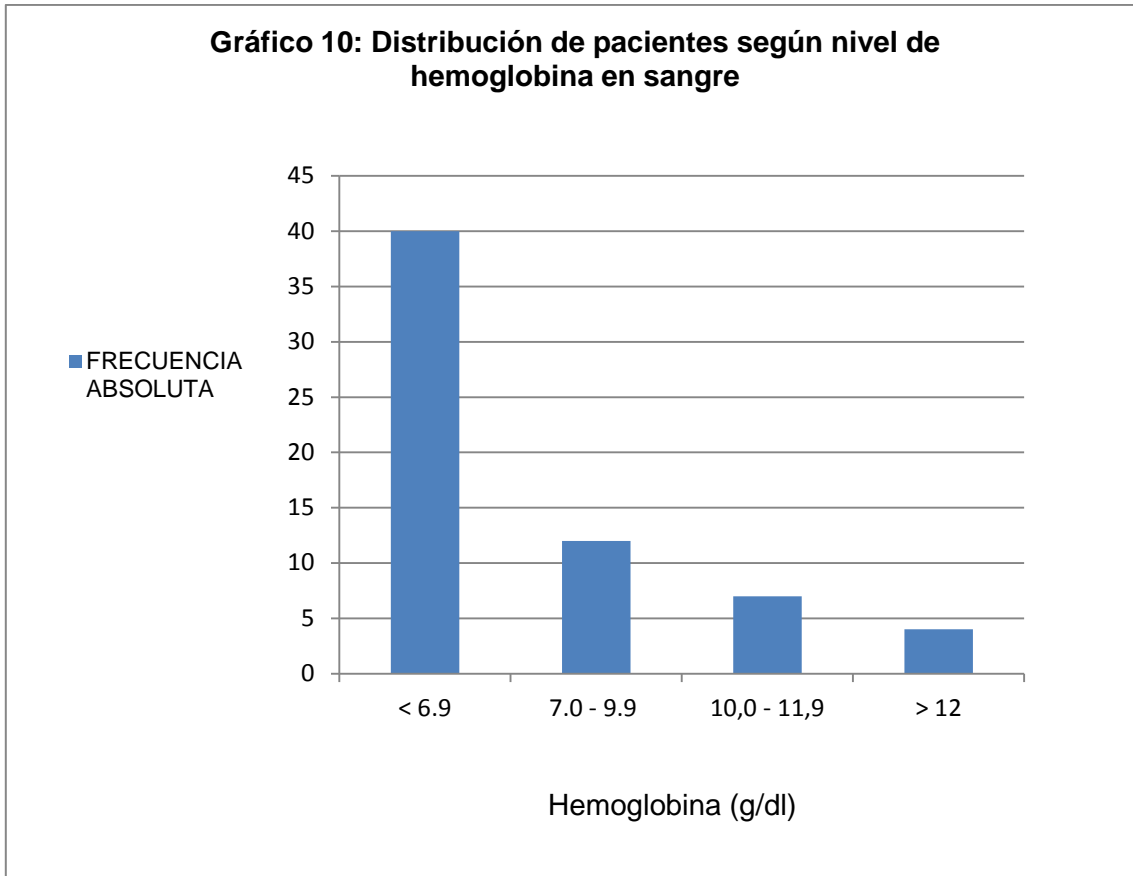
HEMOGLOBINA (g/dl)	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
< 6.9	40	63.50%
7.0 - 9.9	12	19.05%
10,0 - 11,9	7	11.10%
> 12	4	6.35%
TOTAL	63	100.00%

Anemia severa: < 7.0 g/dl

Anemia moderada: 7.0-9.9 g/dl

Anemia leve: 10,0-11,9 g/dl

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla 10 y gráfico 10 se concluye que la mayoría de pacientes en el momento del diagnóstico de LLA, presentaron valores de hemoglobina correspondientes con anemia severa.

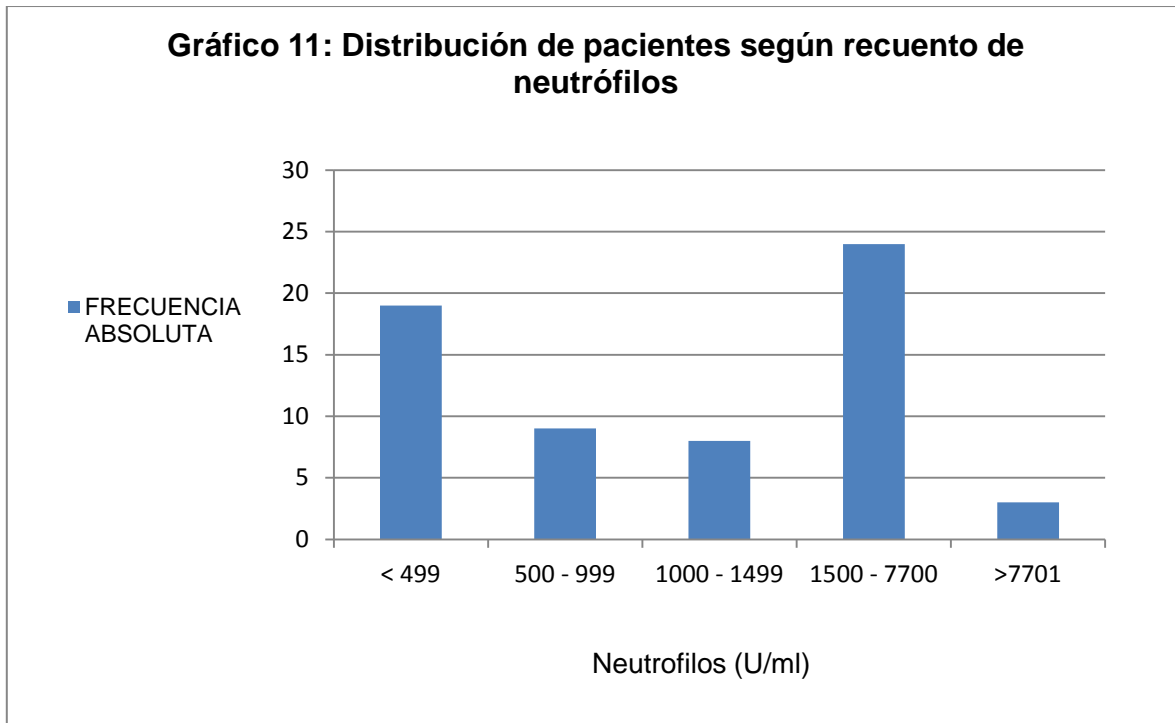
Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 11

<u>Tabla 11: Distribución de pacientes según recuento de neutrófilos</u>		
NEUTRÓFILOS	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
< 499	19	30.20%
500 - 999	9	14.30%
1000 - 1499	8	12.70%
1500 - 7700	24	38.00%
>7701	3	4.80%
TOTAL	63	100.00%

- Valores normales: 1500-7700U/ml
- Neutropenia: <1500 U/ml Leve: 1500 – 1000, Moderada 1000 – 500, Severa <500 U/ml.
- Neutrofilia: > 7700 U/ml.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla número 11 y gráfico 11 se evidencia que la mayoría de los pacientes al ingreso tuvo neutropenia, y la más frecuente fue la severa.

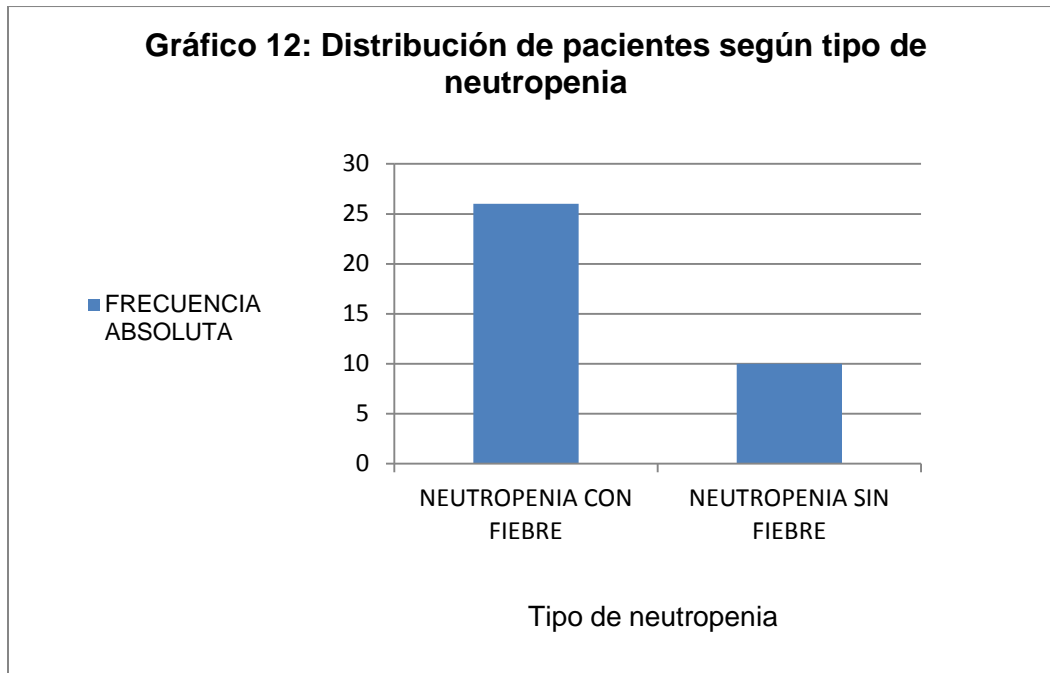
Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012

TABLA NÚMERO 12

<u>Tabla 12: Distribución de pacientes según tipo de neutropenia</u>		
NEUTROPENIA	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
NEUTROPENIA CON FIEBRE	26	72.30%
NEUTROPENIA SIN FIEBRE	10	27.70%
TOTAL	36	100.00%

*Neutropenia Febril: Paciente con fiebre y recuento total de neutrófilos < 1500U/ml.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla número 12 y gráfico 12 se concluye que la mayoría de los pacientes al ingreso presentaron neutropenia febril.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 13

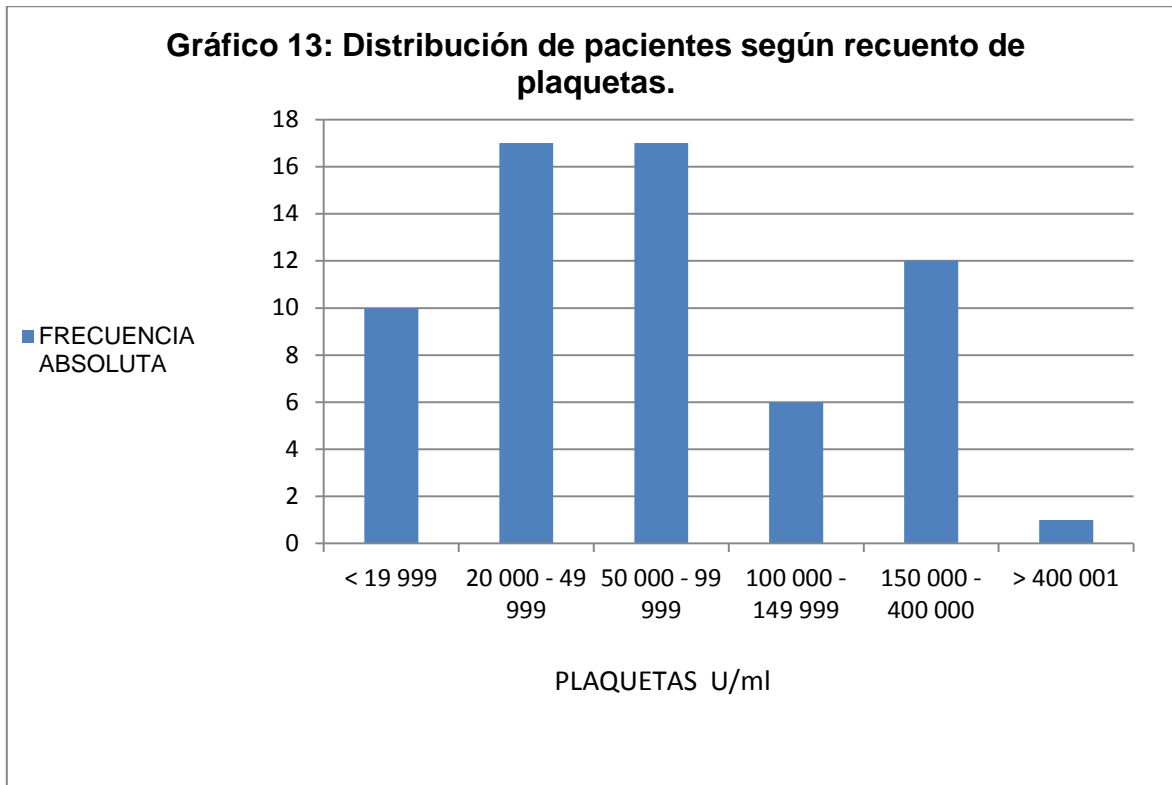
<u>Tabla 13: Distribución de pacientes según recuento de plaquetas.</u>		
PLAQUETAS (U/ml)	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
< 19 999	10	15.88%
20 000 - 49 999	17	27.00%
50 000 - 99 999	17	27.00%
100 000 - 149 999	6	9.52%
150 000 - 400 000	12	19.00%
> 400 001	1	1.60%
TOTAL	63	100.00%

*Valor normal de plaquetas: 150000-400000U/ml.

Se define plaquetopenia como el número total de plaquetas menor a 150000U/ml

Leve: 150000-100000, Moderada: 100000-50000, Severa 50000-20000, Muy severa: <200000U/ml.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla 13 y gráfico 13 se concluye que la mayoría de los pacientes al ingreso presentó plaquetopenia, siendo mas frecuentes los tipos moderada y severa.

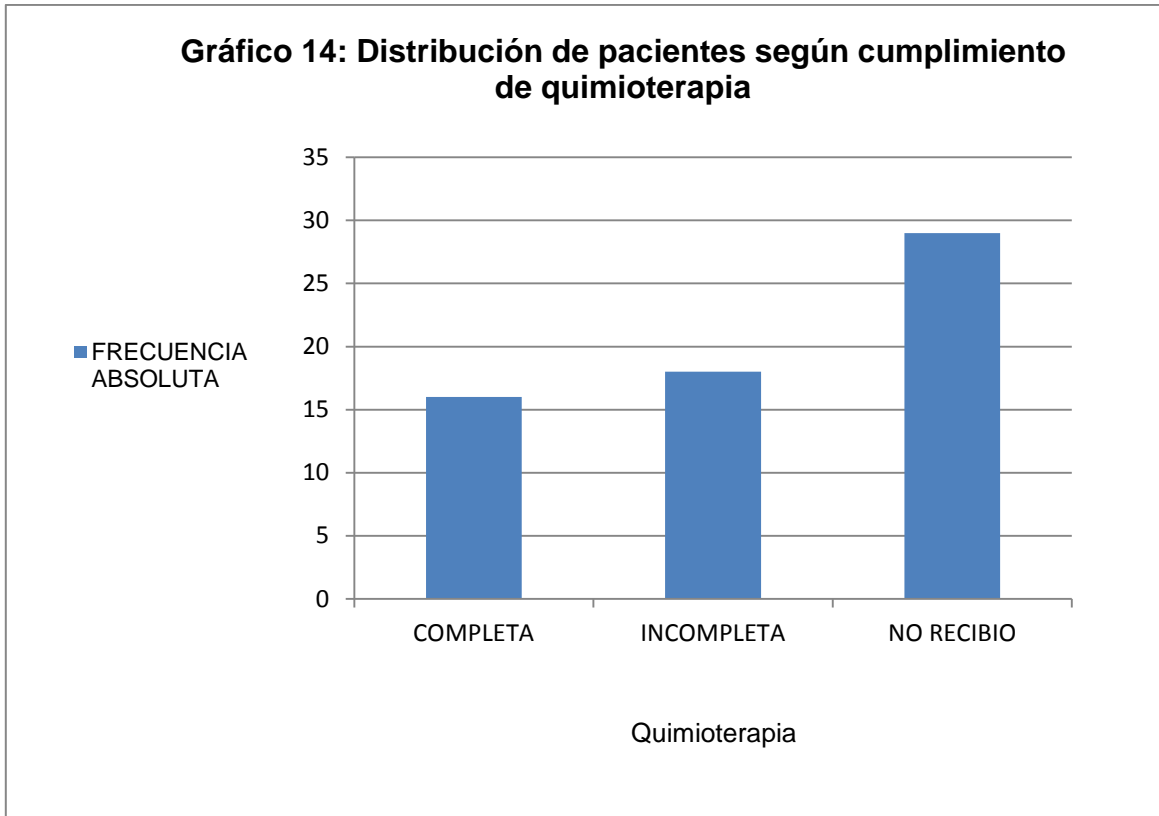
Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 14

Tabla 14: Distribución de pacientes según cumplimiento de quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
COMPLETA	16	25.40%
Remisión	4	6.35%
Fallecimiento	7	11.11%
Recaída	5	7.94%
INCOMPLETA	18	28.60%
En tratamiento	4	6.35%
Recaída	0	0.00%
Comorbilidad	0	0.00%
Abandono	3	4.77%
Fallecimiento	5	7.94%
Transferencia	6	9.54%
NO RECIBIO	29	46.00%
Transferencia	26	41.24%
Abandono	3	4.76%
Fallecimiento	0	0.00%
TOTAL	63	100.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla número 14 y gráfico 14 se concluye que la mayoría de los pacientes no recibieron quimioterapia en el HRHDE y el motivo de ello fue su transferencia a otro hospital.

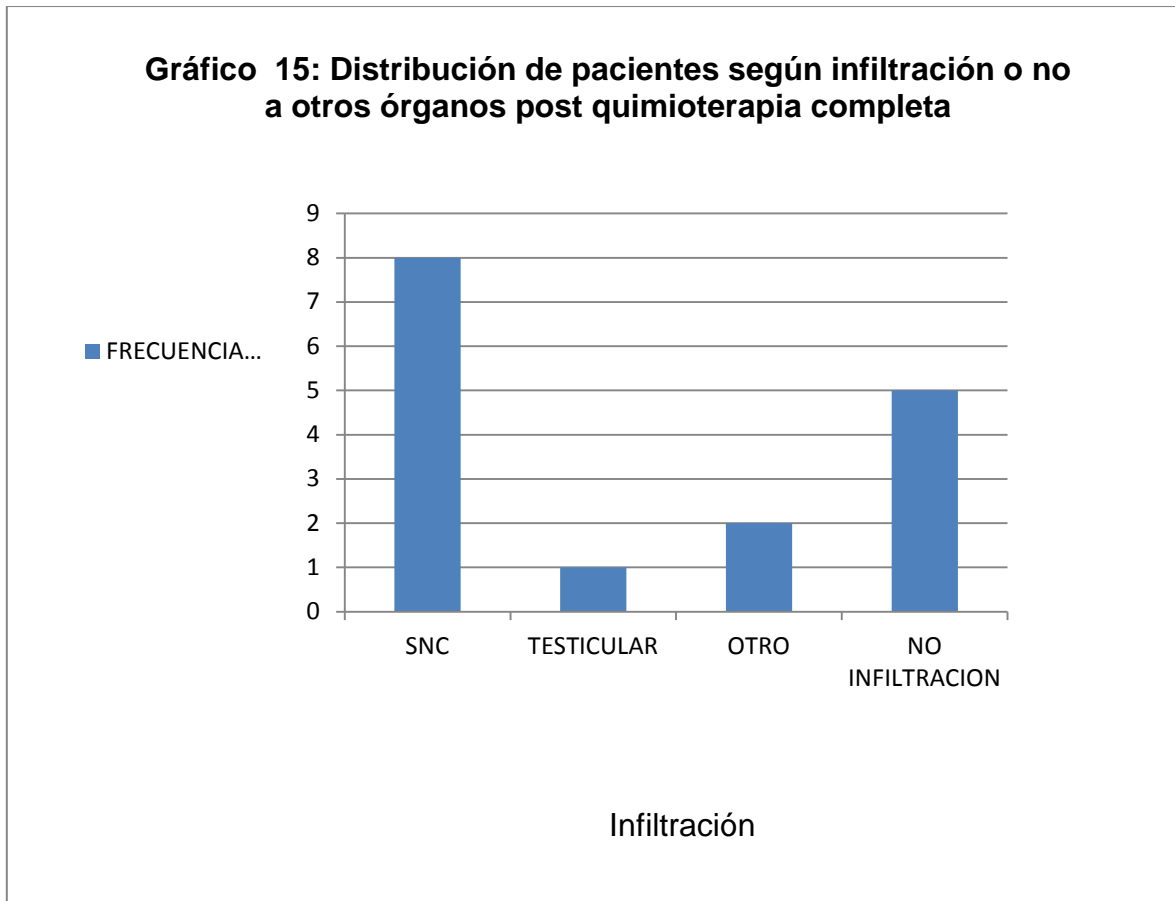
Se puede observar también, que en segundo lugar están los pacientes que recibieron quimioterapia incompleta y el motivo principal de la interrupción fue igualmente la transferencia a otro hospital seguido por el fallecimiento durante el tratamiento.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.

TABLA NÚMERO 15

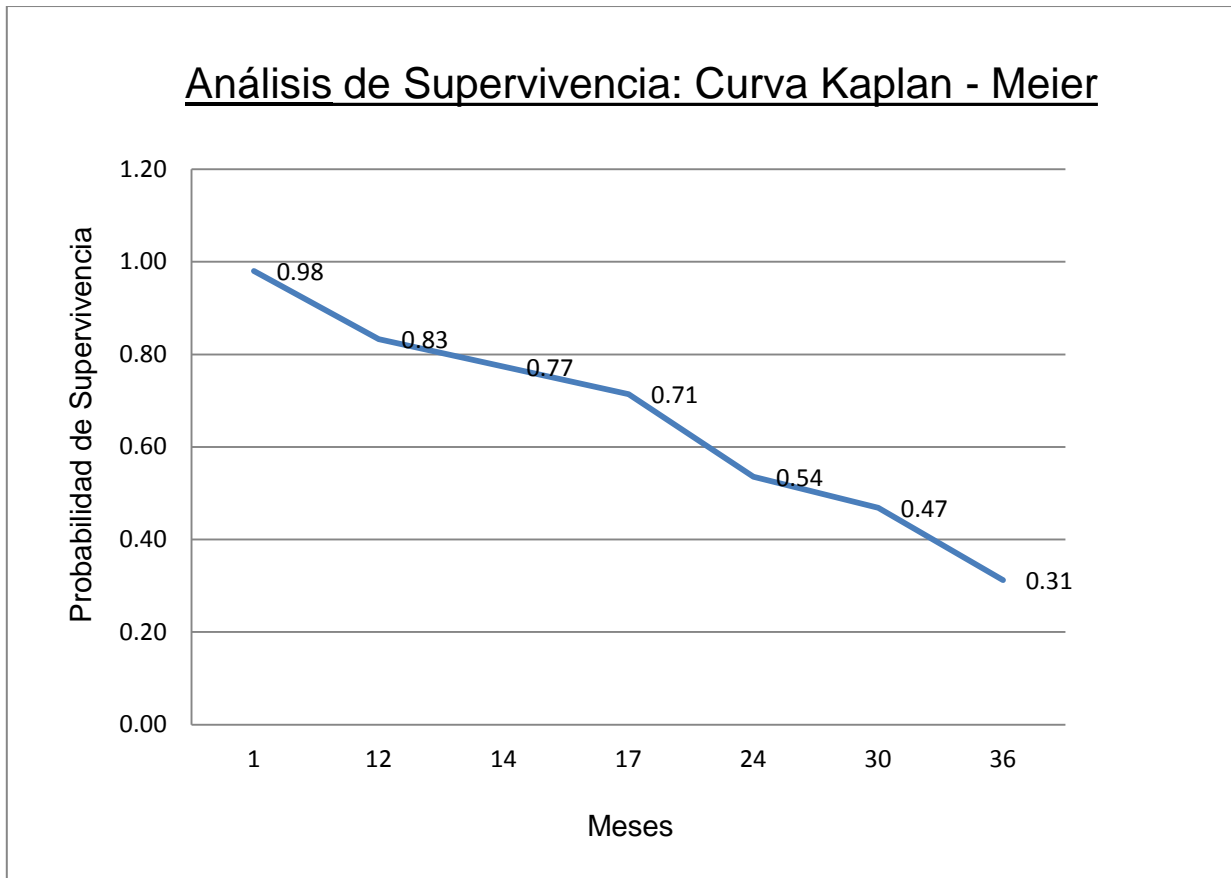
<u>Tabla 15: Distribución de pacientes según infiltración a otros órganos post quimioterapia completa.</u>		
INFILTRACION	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
SNC	8	50%
TESTICULAR	1	6.25%
OTRO	2	12.5%
NO INFILTRACION	5	31.25%
TOTAL	16	100.00%

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



En la tabla 15 y gráfico 15 se concluye que la mayoría de los pacientes que recibieron quimioterapia completa presentaron infiltración al Sistema Nervioso Central, seguidamente están los que no la presentaron.

Factores de Riesgo asociados y características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012.



Se realizó el análisis de supervivencia de Kaplan Meier (anexo 4)

La probabilidad de supervivencia a los 12 meses es de 0,83 (83%), a los 24 meses 0,54 (54%) y a los 36 meses 0,31 (31%).



CAPITULO III

Discusión y Comentarios

En el presente estudio, se revisaron 115 historias clínicas de las cuales 63 cumplieron los criterios de inclusión. De los años 2002 a 2012 ha habido un total de 62 359 hospitalizados en el servicio de pediatría del HRHDE Arequipa, estos datos reflejan que la prevalencia de la enfermedad en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, en los últimos 10 años es de 1.0102‰.

En la tabla número 1 y gráfico 1 se describe la distribución según lugar de procedencia, siendo mayor el número de pacientes provenientes del departamento de Arequipa, seguido de Puno, Cusco, Moquegua y Puerto Maldonado. Resultados que concuerdan con un estudio previo realizado en los años 2001-2010 (19). Todos son provenientes del Sur del Perú, población que es habitualmente referida al HRHDE, pero que no debemos olvidar, son departamentos con un índice elevado de actividad minera formal e informal, contaminación de hidrocarburos y alta radiación solar.

SENAHMI informa que la radiación UVB promedio en el departamento de Arequipa es de 15 (extremo), al igual que Cusco y Moquegua, y de 14 (muy alto) en Tacna. (22)

En el departamento de Arequipa los niveles de emisiones de monóxido de carbono, dióxido de azufre, ozono troposférico y dióxido de nitrógeno no sobrepasan el límite permitido, mas no sucede así con las partículas en el aire respirado, una clase de partículas invisibles de menos de 2,5 micras, que son perjudiciales para la salud humana. Las partículas más pequeñas tienen la capacidad de penetrar en la célula e inducir estrés oxidativo dañando así a la mitocondria. (24)

En la ciudad de Arequipa se encontró que dichas partículas superan el máximo permitido para el estándar de calidad del aire. Datos corroborados por DIGESA (23).

El Físico nuclear Rolando Paucar (25) manifiesta que concentraciones de radón pueden ser más elevadas en las casas que están muy aisladas, que están herméticamente selladas o que fueron construidas en terrenos en donde existen

minerales radiactivos de manera abundante, como en el caso de Puno o Arequipa, y que con la exposición a dicho mineral hay un riesgo mayor de leucemia en adultos y niños.

En un estudio publicado en “Environ health perspect” sobre factores de riesgo para el desarrollo de leucemia en niños, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar LLA infantil es significativamente mayor entre niños que fueron concebidos cuando sus padres fueron de edad avanzada, tendencias significativas en la incidencia de LLA se han relacionado con el aumento de la edad materna (>35 años, $p < 0,001$) y del padre (> 40 Años, $p < 0,002$). Para los niños nacidos de madre y padre mayores de 40 años, el odds ratio para el desarrollo de LLA infantil fue de 1,97 y 1,45, respectivamente. (6)

En la tabla número 4 y gráfico 4 se encuentra la distribución porcentual de pacientes con LLA con antecedente de ser hijos de gestantes añosas (igual o mayor a 35 años), solo se encontró un 30,16 %, con lo que se puede concluir que la mayoría son hijos de madres no añosas, pero no debemos olvidar que este no deja de ser un factor de riesgo importante y que probablemente hay relación entre la contaminación ambiental y el desarrollo de esta enfermedad en gestantes no añosas, cuando es más frecuente que se desarrolla en aquellas que si lo son.

De la misma forma, en el estudio publicado en “Environ Health Perspect”, un exceso de LLA ha sido encontrado en pacientes rurales, potencialmente inocentes desde el punto de vista inmunológico, que han tenido afluencia de nueva población, esta teoría es conocida como mezcla de población de Kinlen, que sugiere que un agente patógeno extremadamente infeccioso pero no muy patogénico, introducido a una comunidad que no ha sido expuesta previamente, puede causar una epidemia de LLA (6).

En la tabla número 2 y gráfico 2 se encuentra la distribución de pacientes pediátricos con LLA que han migrado de su lugar de origen a una nueva localidad, y los que han permanecido en su localidad de origen, podemos observar que en éstos últimos la enfermedad se presentó en un 82.54%. Indirectamente se podría

encontrar que éstos pacientes tienen mayor probabilidad de encontrarse con nuevos pobladores ya que la inmigración, sobre todo a la ciudad de Arequipa, de donde la mayoría proviene (tabla numero 1), se encuentra en aumento. (20)

Como se mencionó anteriormente en Arequipa hay radiación UVB extrema y contaminantes ambientales lo cual podría estar influyendo en la patogenia de la enfermedad, sobre todo en mujeres jóvenes.

En la tabla número 3 y gráfico 3 se concluye que la mayoría de los pacientes son de sexo masculino, datos que concuerdan con lo descrito por Robbins y Nelson (2,3), y que además constituye un factor de mal pronóstico. (15)

En la tabla número 5 y gráfico 5 encontramos que la mayoría de los pacientes al diagnóstico se encuentran en el grupo etario comprendido entre 1-4 Años de edad. Estos datos también concuerdan con lo descrito por Robbins, Nelson y Harrison, los cuales refieren que la edad de presentación es más frecuente entre los 2-4 años debido a que el número de linfoblastos pre B en maduración normal la célula de origen, alcanza un pico en la niñez temprana. (1, 2, 3)

En la tabla número 6 y gráfico 6 se evidencia que la mayoría de los pacientes con LLA presentaron un buen estado nutricional al diagnóstico, siendo esto ya descrito el estudio de investigación publicado en el “American journal of clinical nutrition” que la pérdida de peso es rara en esta enfermedad, tanto en talla, peso y peso para la talla. (18).

Los pacientes con leucemia aguda típicamente sufren un rápido deterioro clínico. La presentación inicial es usualmente generalizada como fatiga y malestar general, que rápidamente progresa a insuficiencia de la médula ósea. La acumulación de blastos neoplásicos en la medula ósea suprime la hematopoyesis normal por hacinamiento físico, competencia por los factores de crecimiento y otros mecanismos mal conocidos. La anomalía origina anemia, neutropenia y trombocitopenia. Dentro de las manifestaciones comunes y más características de la LLA encontramos un comienzo tormentoso brusco: los pacientes se presentan en días o pocas semanas después del comienzo de la enfermedad. Así

mismo síntomas relacionados con la depresión de la función medular normal: cansancio debido principalmente a anemia; fiebre, que refleja infecciones debidas a la ausencia de leucocitos maduros; hemorragias (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias) secundarias a trombocitopenia, dolor e hipersensibilidad de los huesos, a causa de la expansión medular y la infiltración del subperiostio, Linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia, causada por infiltración neoplásica. La afectación testicular también es común en la LLA, además manifestaciones del sistema nervioso central como cefaleas, vómitos y parálisis nerviosas por diseminación meníngea. (2)

En la tabla número 7 y gráfico 7 se describen como manifestaciones clínicas principales: fiebre en un 30,7% de casos, seguido por artralgiyas (18.7%), adenopatías (18%), hepatoesplenomegalia (12.6%), epistaxis (8.7%), cefalea (6%). Petequias (4.7%) e infiltración testicular (0,6%). Dichos resultados son semejantes a lo descrito por la literatura de Robbins (2). Comparado al estudio que se realizó en éste mismo hospital entre los años 2001 a 2010 (19), coincide que la primera manifestación fue la fiebre pero no con las subsiguientes, donde en dicho estudio la segunda manifestación en frecuencia fueron las adenopatías. Aquí se observa que lo segundo en frecuencia fueron los dolores articulares como ya se ha descrito anteriormente.

En la Tabla número 8 y gráfico 8, se describe el tipo histológico que más se presentó como resultado del aspirado de médula ósea, el cual fue tipo L1 coincidiendo con los datos descritos en la clasificación FAB (franco-anglo-estadounidense), además por lo general se asocia con inmunofenotipos pre B y por lo tanto, con buena respuesta al tratamiento, buen pronóstico y con la tasa de curación más alta. (14).

En la tabla número 9 y gráfico 9 encontramos que en el hemograma inicial, en cuanto al recuento de leucocitos totales, se observó leucopenia, y en la tabla número 11 y gráfico 11 observamos que con mayor frecuencia se presentó neutropenia de tipo severa, y así mismo neutropenia febril (tabla numero 12). Debemos recordar que éste ítem es de gran importancia, ya que al encontramos

al inicio con pacientes con neutropenia febril nos vemos obligados a iniciar terapia antibiótica ya que dicho diagnóstico se acompaña de alta mortalidad. (3)

En la tabla número 10 y gráfico 10 se objetiva la valoración porcentual de los niveles de hemoglobina al ingreso, donde se concluye que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de LLA, presentaron anemia severa. Al encontrar dicho valor de laboratorio en un paciente ambulatorio y al asociarlo con otras manifestaciones clínicas como la fiebre y artralgias, más frecuentemente descritas en este estudio, nos obligamos a descartar LLA, y hacer diagnósticos diferenciales con otras patologías por ejemplo infecciosas.

En la tabla número 13 y gráfico 13 se obtuvo que de la distribución porcentual de número total de plaquetas encontrados al ingreso de los pacientes pediátricos con LLA correspondieran a plaquetopenia moderada y severa. Datos que se correlacionan igualmente con lo descrito en la literatura (Estudio realizado en la PUCCH sobre leucemias agudas) (13). En el estudio realizado en los años 2001-2010 (19) en este mismo hospital y en niños con LLA se encontró que lo más frecuente fue plaquetopenia moderada.

En la tabla número 14 y gráfico 14 se concluye que solo un 25.4% de los pacientes recibieron quimioterapia completa en el HRHDE, de ellos un 6,35% entro en remisión de la enfermedad, un 11.11% falleció y 7,94% entró en recaída, definiéndose a ésta cuando durante el mantenimiento, el control medular indique actividad de la enfermedad: más de 25% de blastos en médula ósea.

El 28.6% recibió quimioterapia incompleta, el 22.2% aun esta en tratamiento, el 16.7% abandonó el tratamiento y el 27,8% falleció durante el tratamiento. El 33.3% fue transferido a otro hospital durante la administración de la quimioterapia.

No recibieron quimioterapia un 46%, de los cuales el 89.7% fue transferido para la misma a otra institución (INEN, IREN Sur, ESSALUD), esto se explica porque el servicio de quimioterapia en el HRHDE, recién se implementó a partir año 2004.

Un 10.3% abandono el hospital sin recibir tratamiento.

Durante la administración de la quimioterapia (tabla número 15 y gráfico 15), se pudo observar que la mayoría de los pacientes presentó infiltración al SNC, por lo cual se tuvo que ampliar la quimioterapia para manejo de dicha infiltración.

Con los pacientes que presentaron remisión completa de la enfermedad, se ha podido calcular una tasa de curación del 25%. Se confirmó dicha remisión con la presencia de estudio de citometría de flujo negativo para la actividad neoplásica. (Anexo 5)

Finalmente tenemos a los pacientes que fallecieron aun cuando recibieron quimioterapia completa, y se pudo a su vez concluir que la tasa de letalidad de dicha enfermedad fue de 43.75%. (Anexo 5)

La probabilidad de supervivencia a los 12 meses es de 0,83 (83%), a los 24 meses 0,54 (54%) y a los 36 meses 0,31 (31%).

La tasa de curación fue inferior a la de letalidad, no alcanza los niveles descritos a nivel mundial donde publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un 91% (26)

Esto podría ser atribuido a la poca adherencia de los pacientes al tratamiento (abandono 16.7%) los cuales muchas veces poseen un bajo nivel sociocultural, ignoran su enfermedad y prefieren métodos alternativos de curación. Tenemos además pacientes que aun se encuentran en tratamiento (22,2%), y alta tasa de transferencias.

Podemos además observar que el protocolo de tratamiento de quimioterapia no es el que se utiliza mundialmente considerado oficial, sino uno modificado a las condiciones económicas y de disponibilidad de medicamentos en nuestro hospital.

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos según el estadio madurativo de sus linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. En nuestro hospital no se realizan tales estudios, por lo

que el tratamiento es general para todos los pacientes y no personalizado como se debería y se realiza mundialmente.

Dichos problemas puede que sean los mayores contribuyentes a que la tasa de curación no sea la óptima. Con futuros estudios en ésta misma población se podrá comparar si hay un verdadero avance o por el contrario un decremento en cuanto a la sobrevida de la enfermedad.

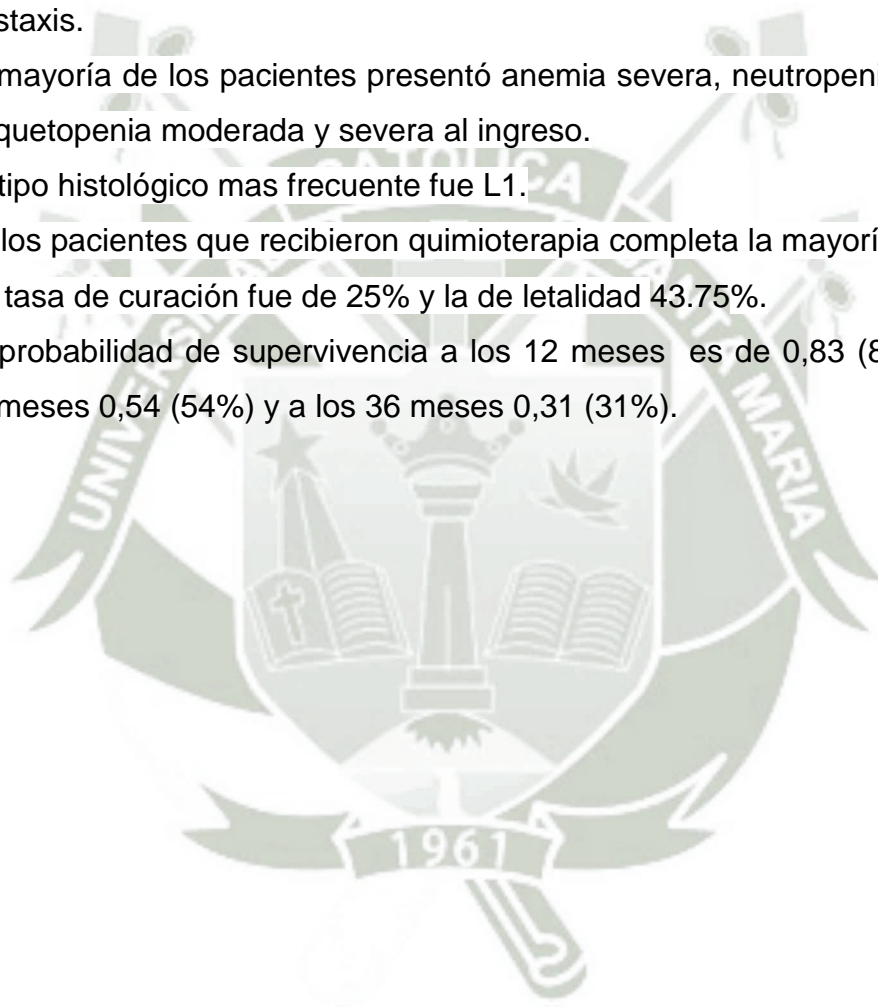




CAPITULO IV

Conclusiones

1. La prevalencia de la enfermedad fue de 1.0102 por mil pacientes y la mayoría de ellos son procedentes de la ciudad de Arequipa.
2. La mayoría de los pacientes son de sexo masculino y se encuentran en el grupo etario comprendido entre 1 - 4 años.
3. Dentro de las características clínicas principales están un buen estado nutricional, fiebre, artralgias, adenopatías, hepatoesplenomegalia y epistaxis.
4. La mayoría de los pacientes presentó anemia severa, neutropenia severa y plaquetopenia moderada y severa al ingreso.
5. El tipo histológico mas frecuente fue L1.
6. De los pacientes que recibieron quimioterapia completa la mayoría falleció
7. La tasa de curación fue de 25% y la de letalidad 43.75%.
8. La probabilidad de supervivencia a los 12 meses es de 0,83 (83%), a los 24 meses 0,54 (54%) y a los 36 meses 0,31 (31%).



Recomendaciones



1. A la especialidad de Hematología del Hospital Regional Honorio Delgado que se adhieran al tratamiento internacional sugerido, para alcanzar las tasas supervivencia actual, ya que la leucemia linfocítica aguda es modelo de cáncer curable.
2. Insistir a los médicos del Hospital Regional Honorio Delgado, que El cáncer en pediatría es relativamente frecuente por eso la necesidad que el profesional de la salud de primer contacto tenga conocimiento sobre el tema y pueda considerar este diagnóstico.
3. A la facultad de medicina, educar a los estudiantes y a la población sobre prevención, la cual es el primer pilar en la medicina y que presten atención a signos y síntomas inespecíficos como fiebre acompañada de palidez, dolor de piernas, para llegar rápidamente a un diagnóstico e iniciar un tratamiento temprano. Concientizar además a cerca del potencial daño que puede ocasionar la contaminación ambiental en la salud, y enseñar medidas de protección frente a la misma.



BIBLIOGRAFÍA

- 1) Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper.: Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México DF: Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2009.
- 2) Robbins y Cotran.: Patología Estructural y funcional. 7ª ed. Elsevier; 2005.
- 3) Nelson: Tratado de pediatría, *Barcelona: Elsevier, 2008*
- 4) Globocan 2008.
- 5) Estadísticas INEN Perú : <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>
- 6) Belson M, Kingsley B, Holmes A.: Risk factors for acute leukemia in children: a review. *EnvironHealthPerspect.* Jan;115(1):138, 2007
- 7) Ching-Hon Pui, M.D., Mary V. Relling, Pharm.D., and James R. Downing, M.D: Acute Lymphoblastic Leukemia; 350:1535-1548 April 8, 2004
- 8) Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM: The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* Oct 1;98(7):1337. 2003
- 9) Wakeford R, Kendall GM, Little MP: The proportion of childhood leukaemia incidence in Great Britain that may be Leukemia. *Apr;*23(4):770-6. E 2009.
- 10) Public Health England Advisory Group on Non-Ionising Radiation (AGNIR)
- 11) McNally RJ, Eden TO: An infectious etiology for childhood acute leukemia: a review of the evidence. *Br J Haematol.* Nov;127(3):243. 2004
- 12) Gilham C, Peto J, Simpson J, et al: Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case BMJ. *Jun 4;*330(7503):1294C. 2005
- 13) Luengo, Dr M. Ocqueteau.: Leucemias Agudas, Escuela de Medicina. PUCCH. Julio,2001
- 14) J M Bennett, D Catovsky, M T Daniel, et al. *FAB. J : ClinPathol,* Proposals for the classification of chronic B and T lymphoid leukaemias 1989 42: 567-584
- 15) Chloe Borton, Dr Colin Tidy,: Acute Lymphoblastic Leukemia,: 1758 Version: 23 © EMIS.
- 16) <http://www.bfm-international.org/>

- 17) The WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, May 31, 2011 (<http://www.iarc.fr/>)
- 18) Laure Delbecque-Boussard, Frederic Gottrand, Simon Ategbro: Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study
Source: AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION Volume: 65 Issue: 1 Pages: 95-100 Published: JAN 1997
- 19) Ocos Cavalcante Wilber: "Leucemia Linfocítica Aguda en Paciente pediátricos en el hospital Honorio Delgado. Arequipa. 2001-2010". Arequipa 2011.
- 20) Las migraciones en las ciudades de la región sur
http://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib0018/cap34002.htm.
- 21) ERDA L JAIME, VILLARROEL DEL P LUIS.: Interpretación del test de Chi-cuadrado (X^2) en investigación pediátrica. Rev. chil. pediatr. 78(4): 414-417, 2007.
- 22) SENAMHI <http://www.senamhi.gob.pe/>
- 23) DIGESA Dirección General de Salud Ambiental Arequipa.
- 24) Ning Li, Constantinos Sioutas, Arthur Cho.: Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. Environ Health Perspect. 2003 April; 111(4): 455-46
- 25) PAUCAR JAUREGUI ROLANDO: El radón, un peligroso radiactivo invisible, <http://iedesorg.blogspot.com/2012/07/el-radon-un-peligroso-radiactivo.html>.
- 26) Hunger S, Lu X, Devidas M, et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012.
- 27) European Network for cancer research in children and adolescents: Common guidelines for diagnostic approaches to leukemias. January 2011.



ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA – AREQUIPA

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre y Apellido:

Número de Historia Clínica:

Procedencia:

Lugar de Nacimiento:

Sexo:

- Masculino ()
- Femenino ()

Edad: _____

Estado nutricional: Eutrófico () Malnutrido ()

Antecedentes Familiares:

Edad Materna

Nº de gestaciones

Situación clínica al diagnóstico: Estable () Grave ()

Manifestaciones clínicas: Fiebre () Adenopatías () Hepato-esplenomegalia ()
Dolores Articulares () Cefalea () Signos Meníngeos ()
Signos de focalización () Alteración de pares craneales () Infiltración testicular ()

Tipo histológico: L1 () L2 () L3 ()

Exámenes auxiliares:

- Hemograma inicial:
 - Leucocitos y Fórmula Leucocitaria:
- Hemoglobina:
- Recuento de plaquetas:
- Reticulocitos:
- Líquido cefalorraquídeo: Glucosa :

Recuento Celular:

Proteínas:

Tratamiento: Recibió Quimioterapia: Si () No ()

Completa () Incompleta ()

Interrupción de la quimioterapia: Si () No ()

Causa de interrupción:

- Neutropenia () Co-Morbilidades () Abandono del tratamiento ()

Respuesta a la Prednisona: Si () No ()

Recaída: Si () No ()

Recada en: SNC () Otro ()

Sobrevida:

Remisión ()

Fallecimiento ()

Recaídas ()

ANEXO 2

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número	Historia C	Procedencia	Lugar de nacimiento	Sexo	Edad	Estado nutricional			
						Eutrófico	Des. Aguda	Des. Crónica	Des global
1	1100594	AQP	AQP	F	3	X			
2	1266296	MOQUEGUA	Moquegua	M	5	X			
3	1241499	AQP	AQP	F	6	X			
4	1001498	AQP	AQP	M	6	X			
5	1038854	PUNO	Puno	M	8	X			
6	1214491	PUNO Ayaviri	PUNO Juliaca	M	4	X			
7	1063693	AQP	AQP	M	2	X			
8	1093996	AQP	AQP	F	6		X		
9	1189399	CUSCO	CUSCO	M	8	X			
10	1054894	AQP	PUNO	M	9		X		
11	1012991	AQP	AQP	M	10	X			
12	1194850	AQP	AQP	F	3	X			
13	1105766	AQP	AQP	F	10	X			
14	1143866	PUNO	PUNO	M	2	X			
15	1081973	AQP	AQP	F	6	X			
16	1154274	PUNO	PUNO	F	2		X		
17	1247474	AQP	AQP	M	9	X			
18	1124057	AQP	AQP	M	10	X			
19	1146054	PUNO	PUNO	F	2	X			
20	45553	AQP	AQP	F	4	X			
21	1163651	PUNO	PUNO	M	2	X			
22	1166267	AQP	CUSCO	F	13	X			
23	1030358	AQP	AQP	M	8			X	
24	1047357	AQP	AQP	F	7	X			
25	988459	AQP	AQP	M	6	X			
26	1045360	AQP	AQP	M	8	X			
27	1070961	AQP	AQP	F	2	X			

28	1230161	CUSCO	CUSCO	M	4	X			
29	1001462	AQP	AQP	F	7	X			
30	1066448	AQP	AQP	M	6	X			
31	1193001	AQP	APURIMAC	M	3			X	
32	1258902	CUSCO	CUSCO	F	12	X			
33	1229702	AQP	APLAO	M	2	X			
34	1185003	AQP	AQP	M	5	X			
35	771204	AQP	AQP	M	14	X			
36	1257905	PUERTO MALDONADO	AQP	M	6	X			
37	1156306	AQP	AREQUIPA	M	8	X			
38	1290706	PUNO	PUNO	M	2	X			
39	1004113	AQP	AQP	M	6	X			
40	1266411	PUNO	PUNO	M	7		X		
41	1285913	MOQUEGUA	MOQUEGUA	F	5		X		
42	1220814	PUNO	PUNO	F	13		X		
43	1033515	AQP Aqp	AQP Cocachacra	M	8	X			
44	1143221	AQP	AQP	M	12	X			
45	1051323	AQP	CUSCO	M	9	X			
46	1067722	AQP	AQP	F	12			X	
47	1165742	PUNO	PUNO	M	5	X			
48	1140828	AQP	LIMA	F	1	X			
49	1023728	AQP	PUNO	M	3	X			
50	1025549	AQP	AQP	F	3	X			
51	1286142	AQP	AQP	M	2	X			
52	1027138	PUNO	PUNO	F	11	X			
53	1032634	AQP	AQP	F	5M	X			
54	1050231	AQP	AQP	F	12	X			
55	940530	AQP pedregal	AQP aqp	M	4	X			
56	1236927	AQP	AQP	F	2	X			
57	857527	AQP	AQP	M	3		X		
58	981388	AQP caylloma	AQP aqp	M	2	X			
59	1196487	PUNO	PUNO	F	14		X		

60	1131886	AQP	AQP	F	4	X			
61	1168681	AQP	AQP	F	3	X			
62	1075876	AQP	AQP	M	13	X			
63	1014077	AQP	AQP	M	2	X			

Edad Materna	Manifestaciones Clínicas								
	Fiebre	Adenopatías	Hepatoesplenomegalia	Artralgias	Cefalea	Infiltración SNC	Infiltración testicular	Petequias	Epistaxis
NR	x								
31		X	X						X
29	X	X		X					
24				X					
32		X	X	X					
23		X	X	X					X
24	X	X	X						
34		X	X	X					
37	X		X						
18				X					
23	X	X	X	X	X				
29	X			X					X
29		X	X						
21	X	X	X						
25		X							X
27		X	X						
37	X	X	X					X	X
30	X	X	X	X					
42	X	X	X						
30				X					X
45	X								
34	X					X			
NR	X	X	X	X					

NR	X	X	X						
27	X								
28		X						X	
33	X							X	X
25				X					
35	X								
28	X			X					
22	X	X		X					
35				X					X
25	X	X							
29	X								
37	X			X	X				
33									X
40	X			X	X				X
22	X			X					
35	X				X				
37	X			X					
50	X								
37	X			X	X				
39	X	X	X						
43	X						X		
19	X			X					
42	X	X		X					
33	X	X	X	X					
31	X								X
38	X								
27	X								X
20		X	X					X	
40	X	X		X					
34	X	X	X					X	
53	X				X				
33	X	X							
19	X								
26				X					

20	X				X					
21	X				X	X			X	X
24	X	X								
NR	X					X				
26	X				X					
27									X	

Tipo Histológico			Hemograma					Hemoglobina g%	Plaquetas	% Blastos	% reticulocitos
L1	L2	L3	leucocitos	% neutrófilos	% segmentados	% Abastoados	% linfocitos				
X			17400	12	9	3	12	3.4	112000		
X			50900	10	10	0	10	12.1	50000	80%	
X			4100	3	3	0	44	3.3	20000		
	X		2100	28	28	0	69	10.6	356000		
	X		5600	50	48	2	45	10	325000	34%	
X			59900	84	84	0	22	6.4	50000		
	X		3500	27	23	4	69	4.3	230000		
	X		2900	10	7	3	86	4.7	46000		
X			27000	5	4	1	25	3.2	38000	70%	
X			9000	66	63	3	30	10.9	296000		
X			24850	14	13	1	15	5.3	7000	13%	
X			1700	9	9	0	85	4.2	81000		0.8
	X		23100	5	3	2	93	4.6	120000		
	X		3600	62	62	0	29	5.4	231000	56%	
X			50050	3	3	0	20	3.6	58000	74%	
X			4700	14	14	0	14	6	13000	70%	
X			3200	44	40	4	48	11.7	25000	74%	
X			2500	12	10	2	83	8.2	5000		
X			2700	23	20	3	76	9.9	11000		
	X		4000	29	27	2	68	6.4	205000		
X			1100	12	10	2	88	9.8	161000		

	X		3500	13	11	2	86	4.1	225000		0.8
		X	3300	45	44	1	49	12.7	52600		
X			62500	8	7	1	9	9.3	48000	80%	
X			3100	10	10	0	50	3.4	90000	35%	
		X	23400	13	12	1	11	11	94000	71%	
X			53100	9	9	0	15	1.8	7000	76%	
X			8100	8	8	0	90	9.3	15000	70%	
	X		1900	16	16	0	80	3.2	134000		1
		X	13000	28	26	2	67	8.5	102000	7%	
	X		12500	9	7	2	19	5.5	69000	67%	
X			3500	66	66	0	32	7.7	153000		
X			28000	8	8	0	90	5	38000		
		X	4200	18	16	2	2	4.5	82000		
X			25700	18	13	5	40	10.6	43000	40%	
X			1900	13	11	2	84	5.5	52000		
X			8200	28	23	5	70	5.6	78000		
		X	2720	8	8	0	87	3	18000		
X			18001	5	5	0	94	4.4	85000		
	X		14500	8	7	1	79	8.6	50000		
	X		48100	8	5	3	4	6	43000	88%	
	X		74400	3	3	0	10	12.9	27500	87%	4.6
X			21000	8	8	0	90	7.3	68000		
	X		124000	10	9	1	34	12.5	28000	54%	
X			6700	2	1	1	52	4.1	38000	42%	
		X	2200	12	12	0	30	3	37000		5.2
	X		1200	20	20	0	80	2.2	147000		
X			6500	10	10	0	60	3.5	23000	30%	
X			4200	47	42	5	44	10.2	601000		
X			41500	12	10	2	54	6	52000	23%	0.8
		X	122100	0	0	0	10	3.9	77000	90%	
	X		2400	12	12	0	82	6.9	46000		1.4
	X		155200	21	21	0	17	6.2	15000	81%	
X			5700	32	31	1	69	6	210000		0.1
X			44800	6	6	0	52	7.2	20000	32%	

	X		4600	18	16	2	77	3.9	176000		1.9
X			3500	3	3	0	87	3	206000		5.5
X			4600	49	46	3	48	3.4	13000	52%	
		X	3100	42	35	7	52	9.8	47000		
X			22500	0	0	0	13	8.8	20000	80%	
	X		2400	19	15	4	78	3	100000		
		X	26400	25	21	4	72	6.3	83000		
X			9900	3	3	0	97	6.2	15000		0.4

Quimioterapia			Interrupción				Respuesta Prednisona	
Completa	Incompleta	no recibió	neutropenia	comorbilidades	abandono	NO	SI	NO
	x				x		X	
X						x	X	
X						X	X	
X						X	X	
	X					X		X
		X						
		X						
X						X	X	
X						X	X	
X						X	X	
	X					X	X	
		X						
	X					X	X	
X						X	X	
		X						
X						X	X	
		X						
		X						

		X						
		X						
	X					X	X	
		X						
X						X	X	
		X						
	X					X	X	
		X						
		X						
	X					X	X	
X						X	X	
		X						
		X						
		X						
X						X	X	
		X						
	X					X	X	
		X						
		X						
		X						
		X						
		X						
		X						
		X						
	X					X	X	
		X						
	X					X	X	
X						X	X	
	X					X	X	
	X							
		X						

	X					X	X	
X						X	X	
X						X	X	
	X							
X						X	X	
	X				X		X	
	X				X			
		X						

Infiltración			Sobrevida					Observaciones
SNC	OTRO	NO	Remisión	Fallecimiento	Recaída	Referido	en TTO	
X				X				falleció 1 año
X				X				Falleció durante mantenimiento III. Sobrevida de 1 Año 5 meses
	X			X				Falleció durante quimio de rescate esquema HAM sobrevida 2 años 6 meses
X				X				Falleció a los 2 años de dx
		X		X				Falleció Al 7mo día de quimio
						X		INEN
						X		INEN
						X		INEN
		X	X					Aspirado de medula y Citometría negativos. Hasta ahora curado 4 años
	X			X				Falleció Sobrevida 2 Años
X				X				Sobrevida 1 año hasta fallecimiento
		X					X	En Tratamiento
								Alta a solicitud
						X		INEN
		X	X					Completo Sobrevida 3 años hasta la fecha
						X		INEN

X					X	ESSALUD
	TESTICULAR			X		No seguimiento por abandono
					X	INEN
X				X		No seguimiento por abandono
					X	INEN
					X	INEN
					X	INEN
		X				en Tratamiento sobrevida 2 años 6 meses
					X	INEN
		X	X			Termino sobrevida 3 años 8 meses
					X	INEN
		X			X	Seguro Privado
					X	Alta a solicitud
					X	IREN SUR
	TESTICULAR					EN Tratamiento sobrevida de 4ños 3 meses
		X		X		Falleció sobrevida 2 años
					X	IREN SUR
					X	IREN SUR
					X	INEN
		X	X			Essalud REMISION seguimiento en Essalud sobrevida de 1 año hasta transferencia
					X	INEN
		X		X		Falleció sobrevida 1 año 2 meses
					X	INEN
					X	ESSALUD
						ALTA SOLICITUD
X				X		Falleció sobrevida de 3ños
					X	INEN
					X	INEN
					X	INEN
					X	INEN

						X		INEN
						X		ESSALUD
X				X				Fallecimiento sobrevida 1 año
						X		INEN
	X					X		IREN SUR
X				X				Falleció 3 años de sobrevida
						X		No refiere
						X		INEN
						X		INEN
							X	En tratamiento sobrevida 1 año
X					X			No seguimiento por abandono
X					X			No seguimiento por abandono
							X	En tratamiento sobrevida 2 años
X					X			No seguimiento
X					X			No seguimiento
								FUGADO
						X		INEN



ANEXO 3:

Registro de pacientes hospitalizados en el servicio de Pediatría del HRHDE
Arequipa 2002-2012

Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza - Hospitalización Pediatría								
Año	Grupos Etarios				TOTAL	Género		
	< 1 Año	1-4 Años	5-9 Años	10-14 Años		Masculino	Femenino	
2002	3282	564	394	430	4670	2008	2662	
2003	3553	676	405	435	5069	2180	2889	
2004	3839	629	430	431	5329	2291	3038	
2005	4175	758	431	467	5831	2507	3324	
2006	4141	916	504	569	6130	2636	3494	
2007	4356	928	555	620	6459	2777	3682	
2008	4803	842	479	574	6698	2880	3818	
2009	4732	867	489	556	6644	2857	3787	
2010	4669	859	467	493	6488	2790	3698	
2011	3085	792	395	506	4778	2055	2723	
2012	2423	795	496	549	4263	1833	2430	
TOTAL	43058	8626	5045	5630	62359	26814	35545	62359

ANEXO 4: Análisis de Kaplan Meier para Supervivencia de la enfermedad

Se tomaron en cuenta 12 pacientes que presentaron el evento (fallecimiento) y se censuraron 51 pacientes, dentro de los cuales están aquellos que fueron transferidos a otra institución, que aún continúan su tratamiento o que han presentado remisión de la enfermedad.

Tiempo de Supervivencia en meses	Número de orden	Orden de las observaciones no censuradas	n-r/ n-r + 1		Probabilidad de supervivencia
1	1	1	62/63	0.98	0.98
1+	2		-		
1+	3		-		
1+	4		-		
1+	5		-		
1+	6		-		
1+	7		-		
1+	8		-		
1+	9		-		
1+	10		-		
1+	11		-		
1+	12		-		
1+	13		-		
1+	14		-		
1+	15		-		
1+	16		-		
1+	17		-		
1+	18		-		
1+	19		-		
1+	20		-		

1+	23		-		
1+	24		-		
1+	25		-		
1+	26		-		
1+	27		-		
1+	28		-		
1+	29		-		
1+	30		-		
1+	31		-		
1+	32		-		
1+	33		-		
1+	34		-		
1+	35		-		
1+	36		-		
1+	37		-		
1+	38		-		
1+	39		-		
1+	40		-		
1+	41		-		
1+	42		-		
1+	43		-		
12	44	44	19/20	0.95	0.93
12	45	45	18/19	0.95	0.88
12	46	46	17/18	0.94	0.83
12+	47	-	-		
12+	48	-	-		
12+	49	-	-		
14	50	50	13/14	0.93	0.77
17	51	51	12/13	0.92	0.71
24	52	52	11/12	0.92	0.65
24	53	53	10/11	0.91	0.60

	24	54	54	9/10	0.90	0.54
24+		55	-	-		
	30	56	56	7/8	0.88	0.47
30+		57	-	-		
	36	58	58	5/6	0.83	0.39
	36	59	59	4/5	0.80	0.31
36+		60	-	-		
44+		61	-	-		
48+		62	-	-		
51+		63	-	-		



ANEXO 5:

Cálculo de tasa de letalidad y curación Leucemia Linfocítica Aguda en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia completa en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza Arequipa 2002-2012

Tasa de letalidad de los pacientes con LLA que recibieron quimioterapia completa en el HRHDE:

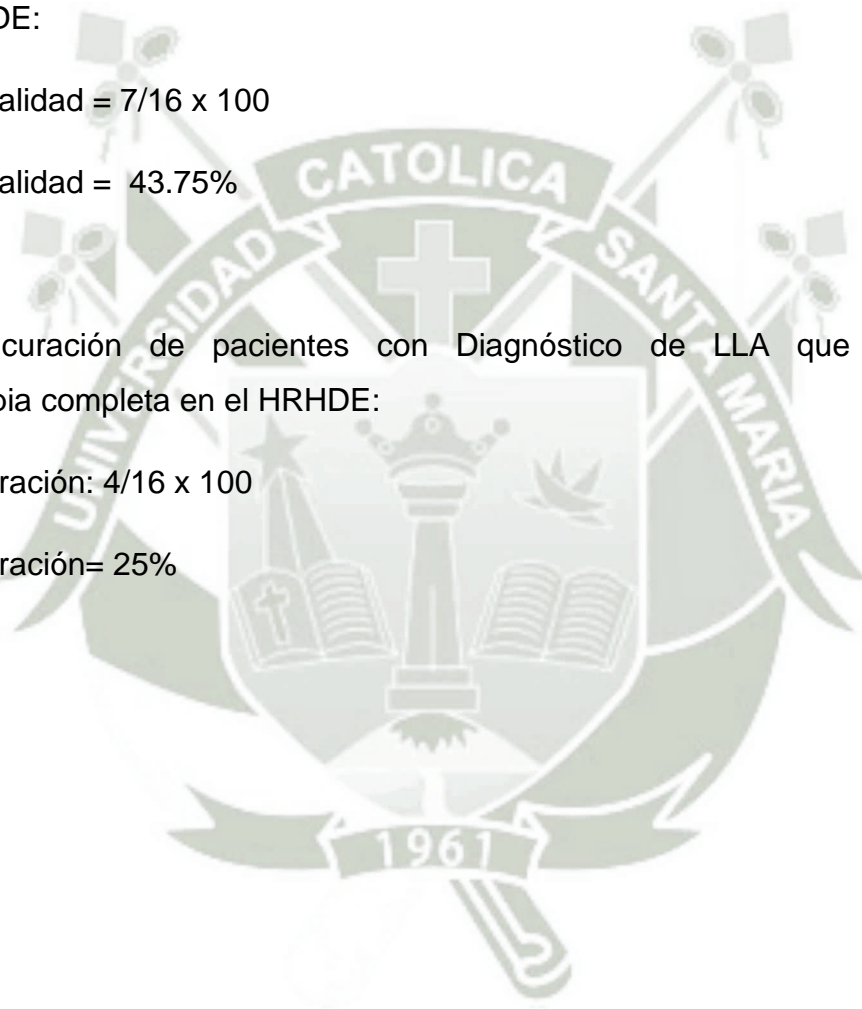
$$\text{Tasa de letalidad} = 7/16 \times 100$$

$$\text{Tasa de letalidad} = 43.75\%$$

Tasa de curación de pacientes con Diagnóstico de LLA que recibieron quimioterapia completa en el HRHDE:

$$\text{Tasa de curación} = 4/16 \times 100$$

$$\text{Tasa de curación} = 25\%$$



ANEXO 6: PROYECTO DE INVESTIGACION

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

AREQUIPA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**Factores de Riesgo asociados y Características
epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica
Aguda en pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio
Delgado Espinosa (HRHDE) de Arequipa: años 2002 a 2012**

AUTOR: DIANA LUCIA MATOS ZEGARRA

AREQUIPA- PERU

2014

Índice

PREAMBULO.....	80
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	82
Problema de Investigación.-.....	82
Enunciado del problema.-.....	82
Descripción del problema.-.....	82
Justificación del problema.-.....	86
Marco Conceptual.....	87
Análisis de antecedentes investigativos.-.....	116
Objetivos.-.....	117
Hipótesis.-.....	118
PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	118
Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.-.....	118
Campo de verificación:.....	9
Ubicación Espacial.....	10
Ubicación Temporal.....	10
Unidades de Estudio.....	10
Criterios de Selección:.....	10
Criterios de inclusión:.....	10
Criterios de exclusión:.....	10
Estrategia de recolección de datos.....	120
Organización:.....	120
Recursos.....	10
Validación de los instrumentos.....	11
	79

Criterios Para manejo de resultados.....	11
CRONOGRAMA DE TRABAJO	121
BIBLIOGRAFIA BÁSICA	122

PREAMBULO

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia. La leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda o leucemia linfoblástica aguda (LLA) supone el 80% de los casos de leucemia infantil y abarca un grupo de neoplasias compuestas por linfocitos inmaduros precursores B (Pre-B), T (Pre-T) conocidos como linfoblastos. (2,3)

A nivel mundial la incidencia de dicha enfermedad es de 4.5 casos nuevos por 100 000 niños menores de 15 años.

De la misma forma sucede en el Perú, en niños y niñas que integran los grupos etarios de cero a catorce años (Población Transitoriamente Pasiva), con un número total de 78 casos en los varones y 66 en las mujeres. Todos estos datos registrados hasta el año 2004 a nivel de Lima- Perú. (4,5)

La LLA infantil fue el primer cáncer diseminado que se demostró curable, por ello ha representado el modelo de neoplasia para determinar los principios de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer.

La etiología de la LLA se desconoce en casi todos los casos, aunque se han relacionado con ella varios factores genéticos y ambientales. Se ha relacionado por ejemplo, la exposición intraútero o durante la infancia a radiaciones ionizantes, con el desarrollo subsiguiente de LLA. (3)

En el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, hospital III de referencia del Ministerio de Salud correspondiente a la región sur del Perú, se ven anualmente muchos casos de ésta enfermedad, acuden hijos de madres que comparten un

mismo medio ambiente con factores de riesgo ya conocidos para el desarrollo de ésta enfermedad, como son ser hijos de gestantes añosas o contaminación ambiental, provenir de una zona rural y por lo tanto ser personas inmunológicamente inocentes. (6)

Muchas de estas familias acuden además, a un establecimiento de salud cuando la enfermedad se encuentra en etapas clínicas avanzadas, haciendo del tratamiento de ésta enfermedad, un proceso más difícil.

Estudios tratan de investigar los eventos precisos que ocurren en la génesis de la LLA, para aplicar el conocimiento que se tiene a cerca de los factores de riesgo conocidos y agentes anti leucémicos, y para identificar regímenes de tratamiento que ayudaran a aquellos casos de tasa baja de curación y leucemia con alto riesgo. (7)

Es importante determinar factores de riesgo que compartan estas familias, para así poder realizar una correcta educación del Primer nivel de Salud, es decir la prevención.

Enseñar además a la población a identificar signos de alarma, para que de esa manera pueda acudir tempranamente a un centro de salud, lo cual mejoraría el pronóstico de su enfermedad.

En el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, pude observar durante mi labor de internado médico, a muchos pacientes con éste diagnóstico y a su vez muy escasa información acerca de la epidemiología, y clínica de ésta enfermedad. Este vacío de información ha motivado a ésta investigación, ya que es imperativo reconocer la realidad de ésta enfermedad en la ciudad de Arequipa, para que de esta manera, como ya se mencionó, se puedan definir factores de riesgo potenciales, realizar campañas de prevención y así poder a futuro hacer diagnósticos tempranos, reducir tasas de incidencias, y mejorar tasas de curación.

PLANTEAMIENTO TEÓRICO

Problema de Investigación.-

Enunciado del problema.-

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados y las características epidemiológicas y clínicas de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinosa (HRHDE) en Arequipa de los años 2002 a 2012?

Descripción del problema.-

Área de conocimiento

La Leucemia Linfoblástica aguda, un desorden maligno de las células progenitoras linfoides, afecta tanto a adultos como a niños, con alta prevalencia entre los niños de 2 a 5 años.

A pesar de eso, con el desarrollo de nuevos tratamientos se ha llegado a una tasa de curación de más de 80% en niños, creando oportunidades para terapias innovadoras que ayudarán a una mejor supervivencia en pacientes con LLA reduciendo los efectos colaterales de los actuales regímenes intensivos.

Avances en nuestro entendimiento sobre la patofisiología de la LLA, apoyada por las nuevas tecnologías emergentes, sugieren que las drogas que apuntan a defectos genéticos de las células de la leucemia, puede revolucionar el manejo de esta enfermedad.

Mientras tanto, estudios tratan de investigar los eventos precisos que ocurren en la génesis de la LLA, para aplicar el conocimiento que se tiene a cerca de los

factores de riesgos conocidos y agentes anti leucémicos, y para identificar regímenes de tratamiento que ayudaran a aquellos casos de tasa baja de curación y leucemia con alto riesgo.

La tasa de éxito en el tratamiento de LLA se ha incrementado desde 1960. La tasa de supervivencia a los 5 años es cercana al 80% en caso de niños. Si incluimos casos de recaídas de LLA que responden bien a la terapia de la misma, las tasas de curación (definida por la ausencia de evidencia de enfermedad por lo menos 10 años) con el uso de tratamientos modernos, es cercana al 80% en niños.

Intentos por mejorar la tasa de curación con el uso de trasplante células madre hematopoyéticas ha mejorado el resultado de algunas, pero no todos los subtipos de LLA, sugiriendo que intensificar tratamientos actuales, no mejora la tasa de curación, y por el contrario aumenta la tasa de mortalidad relacionada al tratamiento, así como de enfermedades secuelares, o el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia. La mejor esperanza para continuar progresando se basa en un mejor entendimiento de la patogénesis de la LLA y las bases a cerca de resistencia a la quimioterapia. (7)

No se conoce una etiología clara de ésta patología, sino que se postulan varios mecanismos que podrían llevar a su producción; dentro de éstos, podemos citar: alteraciones genéticas, exposición a radiación, químicos y virus. Ésta puede ser múltiple, y no es del todo clara, solo se conocen factores de riesgo asociados, muchos de los cuales pueden observarse en nuestra población, pero lamentablemente no tenemos ningún registro oficial de ello.

No se conoce la incidencia ni la prevalencia de ésta enfermedad en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, hospital III de referencia del Sur del Perú.

En éste estudio se toma en cuenta el periodo de 2002 a 2012, y de esta manera se podrá obtener un estudio de lo ocurrido en los últimos 10 años en el hospital regional Honorio Delgado Espinoza referente a la LLA tanto en su epidemiología y clínica.

Análisis de variables

VARIABLE	INDICADOR	VALORES O CATEGORIAS	TIPO DE VARIABLE
Procedencia	Procedencia según historia clínica	Lugar	categoría nominal
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	hombre/mujer	categoría nominal
Edad	Edad según fecha de nacimiento	Años	numérica discreta
Estado Nutricional	Tablas de la OMS: Score Z	Eutrófico desnutrición aguda leve desnutrición crónica leve, desnutrición crónica moderada, sobrepeso	categoría ordinal
Estado Clínico	Examen físico	Estable, Inestable	categoría nominal
Manifestaciones Clínicas	Según historia clínica	Signos y Síntomas	categoría nominal
Tipo Histológico (Morfológico)	Aspirado Medular	L1, L2, L3	categoría nominal
Leucocitos	Recuento de leucocitos del hemograma	U/ml	numérica discreta
Hemoglobina	concentración de hemoglobina	gramos %	numérica continua
Plaquetas	Recuento de plaquetas	U/ml	Numérica discreta
Neutrófilos	Recuento de neutrófilos del hemograma	U/ml	numérica discreta

Fiebre	Temperatura	Febril, Afebril	categoría nominal
Riesgo	Edad, leucocitos, cromosoma filadelfia, tipo histológico L3, leucocito de estirpe T	alto, bajo riesgo	categoría nominal
Infiltración del SNC	leucocitos en SNC	sí, no	categoría nominal
Tratamiento	Quimioterapia	si recibió, no recibió	categoría nominal
Respuesta a Prednisona	recuento de leucocitos del hemograma	sí, no	categoría nominal
Recaída	lugar de infiltración	Órgano	categoría nominal
Madre gestante añosa	Edad de la madre al momento de la concepción	Mayor o igual a 35 años, menor de 35 años	Categoría nominal
Permanencia en localidad natal	Natural y Procedente según historia clínica	Lugar	Categoría nominal
Mortalidad	Epicrisis	sí, no	categoría nominal

Interrogantes básicas

- ¿Cuál es la prevalencia de LLA en pacientes pediátricos atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012?
- ¿Cuál es la procedencia de los pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012?
- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012?
- ¿Cuál es el tipo histológico (morfológico) más frecuente en pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012?
- ¿Cuál es la respuesta a la quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012?
- ¿Cuál es la tasa de letalidad y curación en pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012?
- ¿Qué factores de riesgo asociados podemos encontrar en los pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002-2012?

Tipo de investigación

Documental

Nivel de investigación

Descriptivo – Analítico.

Justificación del problema.-

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia y representan un 41% de todas las neoplasias malignas en niños menores de 15 años. La LLA supone el 77% de los casos de leucemia infantil.

La LLA infantil fue el primer cáncer diseminado que se demostró curable y por ello ha representado el modelo de neoplasia para determinar los principios de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de cáncer. (2,3)

La etiología de la LLA se desconoce en casi todos los casos, aunque se han relacionado con ella varios factores genéticos y ambientales. Se ha relacionado la exposición intraútero o durante la infancia a radiaciones con una mayor incidencia de LLA. Además, las descripciones publicadas y las investigaciones sobre cúmulos de casos en zonas geográficas determinadas han llevado a plantear la posible influencia de factores ambientales sobre la aparición de la LLA. (1)

Es muy escasa la información que se tiene sobre la epidemiología y clínica de ésta patología a nivel del Hospital Regional Honorio Delgado, donde cada año se observan nuevos casos de LLA en niños, los cuales no solo provienen de Arequipa, sino de toda la región Sur.

Además de la poca información, se observa que muchas de las zonas de donde provienen estos niños, son regiones de contaminación minera informal. Coincidiendo con lo que nos informa la literatura, que mucha de la etiología de esta enfermedad se ha relacionado con factores ambientales.

Dichas inquietudes motivaron mi investigación, en aras de conocer mejor esta patología y mejorar el pronóstico de la misma, identificando factores de riesgo potenciales, para de esta manera abarcar y trabajar en el escalón más importante de la salud, que es la prevención primaria.

Marco Conceptual

La leucemia linfocítica aguda, leucemia linfática aguda o leucemia Linfoblástica aguda (LLA) abarca un grupo de neoplasias compuestas por linfocitos inmaduros precursores B (Pre-B) o T (Pre-T) conocidos como linfoblastos. La mayoría (85%) de las LLA son tumores de precursores de las células B, que típicamente se manifiestan como “leucemias” agudas infantiles, con afectación extensa de la médula ósea y variable de la sangre periférica. La LLA de precursores de las células T, menos común, tiende a presentarse en hombres adolescentes como “linfoma”, muchas veces con afectación tímica. Vale la pena señalar, sin embargo, que existe una considerable superposición en la conducta clínica de las LLA de precursores de células B y de células T; por ejemplo, los tumores de células pre-B se presentan rara vez como “linfomas” y muchos tumores de células pre-T evolucionan hacia un cuadro hematológico periférico leucémico. Los linfoblastos malignos pre-B y pre-T también son morfológicamente indistinguibles, y la subclasificación de las LLA depende por tanto del inmunofenotipo.

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia. La leucemia Linfoblástica aguda (LLA) supone el 80% de los casos de leucemia infantil.

La LLA es la neoplasia maligna más frecuente en el Perú tanto en hombres como mujeres que integran los grupos de 0-14 años, con un número de 78 casos en varones y 66 en mujeres; Todos estos datos registrados en el año 2004 a nivel de Lima- Perú por cada 100 000 habitantes. A nivel mundial la incidencia de dicha enfermedad de 4.5 casos nuevos por 100 000 niños menores de 15 años.

La LLA es casi dos veces más frecuente en los individuos de raza blanca que en los no blancos y ligeramente más habitual en hombres que en las mujeres. La incidencia de LLA pre-B es más alta hacia los 2- 4 años de edad, quizá debido a que el número de linfoblastos pre B en maduración normales la célula de origen, alcanza un pico en la niñez temprana. De modo similar, la incidencia máxima de la LLA pre-T corresponde a la adolescencia, la época en la que el timo alcanza su tamaño máximo. Tanto la LLA pre-B como la pre-T pueden ocurrir en adultos de todas las edades, pero con mucha menos frecuencia que en los niños. (2,4)

Factores de Riesgo

Existen muchas teóricas pero solo pocas han sido establecidas como causas definidas. Interacciones como el medio ambiente, genética, infecciones, son importantes, y una serie de pasos se requieren para una real transformación maligna.

- Factores Genéticos:

La LLA es concordante en el 25% en caso de gemelos monocigóticos al año de diagnóstico de la enfermedad en el primer gemelo.

Entre gemelos dicigóticos, hay un aumento en el riesgo de padecer la enfermedad, 4 veces más comparado con la población general.

Pacientes con trisomía 21 tiene un 10-20% de riesgo para desarrollar LLA comparado con la población general, y otro desordenes con excesiva fragilidad cromosomal también están asociados con mayores riesgos (Anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia)

El 60-70% de los adultos y el 80% de niños tienen anomalías citogenéticas identificables al diagnóstico.

Translocaciones cromosomales prenatales genera genes quiméricos de fusión como TEL-AML1 que parecen ser importantes pero a su vez insuficientes para

iniciar la enfermedad, desde que se ha encontrado dicha mutación en muchas muestras de cordón umbilical de neonatos (TEL-AML1) se encuentra en el 1% de recién nacidos) que en niños que eventualmente desarrollan leucemia.

- Factores ambientales:

La LLA en adultos aparentemente está relacionada con altas dosis de radiación (basado en estudios de seguimiento a sobrevivientes de la explosión de la bomba atómica, otras exposiciones como Chernobyl y radioterapia terapéutica) pero la posición para la radiación a pequeñas dosis aun esta poco clara, radiación ionizante de poco nivel puede contribuir más a la LLA infantil. (6)

La agencia internacional de investigación sobre cáncer (IARC), emitió un comunicado el 31 de Mayo pasado donde clasificó a los Campos Electromagnéticos de Radiofrecuencias en la categoría 2B. El análisis fue centrado en el uso intensivo de teléfonos móviles encontrándose evidencias limitadas para ciertos tipos de cáncer. El Dr. Jonathan Samet (Universidad de Southern California, EE.UU.), Presidente del Grupo de Trabajo, informó que el Grupo estableció la **clasificación 2B**. *“La conclusión significa que podría haber algún riesgo y por lo tanto tenemos que vigilar atentamente si existe un vínculo entre los teléfonos celulares y el riesgo de contraer cáncer.”* (17).

Otros factores de riesgo ambientales sugeridos (hidrocarburos, pesticidas, uso de alcohol, consumo de tabaco, uso ilícito de drogas) han sido investigados y se ha encontrado una asociación débil e inconsistente con la LLA.

Establecer factores de riesgo ambientales es difícil, debido a problemas para confirmar y cuantificar la exposición, falta de cohortes prospectivas, variables confusas, etc. (6)

- Infecciones:

El aislamiento de infecciones comunes en la vida temprana puede predisponer a los niños a respuestas inmunes anormales cuando se encuentra con ellas nuevamente mas tarde, poniéndolos en un mayor riesgo para desarrollar LLA. Bebes que acuden a guarderías tienen aparentemente un menor riesgo de desarrollar LLA

Etiologías virales han sido reportadas para otros canceres como el virus del Ebstein Barr y el linfoma de Burkitt así como también se describe con el citomegalovirus.

Algunos estudios sugieren una variación en la estación climática en pacientes con diagnóstico de LLA.

Exceso de LLA en población rural, inmunológicamente inocentes, con “brotes” provocados por la afluencia de nueva población. (Teoría de Kinlen sobre la mezcla de población) (6,8.9.10, 11,12)

ETIOLOGIA

No existe una sola etiología que dé cuenta de todas las Leucemias, sino que se postulan varios mecanismos que podrían llevar a su producción; dentro de éstos, podemos citar: alteraciones genéticas, exposición a radiación, químicos y virus.

Hereditaria

Existe una predisposición genética; en casos de gemelos idénticos, la probabilidad de presentar leucemia es 5 veces mayor que la población general, si el otro gemelo padece la enfermedad. Asimismo, ciertas enfermedades congénitas, con alteración de la cromatina (cromatina inestable), se asocian con riesgo aumentado de leucemia: Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom, Síndrome de Ataxia-telangiectasia, Agamaglobulinemia Congénita, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter.

Radiación

Se ha descrito un número mayor de casos de leucemia en la población que estuvo expuesta a la radiación de las bombas nucleares en la segunda Guerra Mundial, alcanzando su pico a los 5-7 años post radiación. También se ha visto una mayor incidencia en pacientes expuestos a radioterapia (Rxt), como tratamiento de otro tumor maligno, especialmente con altas dosis de Rxt, acumuladas en períodos cortos y en personas jóvenes.

Químicos

Se ha asociado a derivados del benceno, como kerosene y tetracloruro de carbono, con mayor incidencia de LMA y a exposición a tabaco y pesticidas con un riesgo mayor de LLA.

Drogas

La asociación principal, es con medicamentos usados en el tratamiento de otros cánceres (Qxt), variando su incidencia y mecanismo de producción, según el tipo de droga específica.

- a) **a) Agentes alquilantes:**(Melfalán) 3-10% de los pacientes tratados, desarrollan LMA, aprox 4-6 años post exposición; 2/3 aparecen como Mielodisplasias y de éstas, 1/3 avanza al estado de leucemia. Producen alteraciones de los cromosomas 5 y 7.

- b) inhibidores de topoisomerasa II:** (Etopósido, Doxorrubicina) el desarrollo de leucemias se produce alrededor de 1 a 3 años post exposición y se relaciona con alteraciones del cromosoma 11, que pueden detectarse incluso a 1,5 meses de iniciado el tratamiento; los tipos de leucemias corresponden generalmente a LMA(M5 o LPA).

- c) inmunosupresores y factores de crecimiento:** Ciclosporina y G-CSF,

cuando son utilizados por períodos largos, mayores a 1 año, se asocian a alteraciones del cromosoma 7. También se han reportado asociaciones al uso de fenilbutazonas, CAF y Cloroquina.

d) virus: no se han establecido relaciones directas, excepto en 2 formas raras de leucemia: Leucemia de Células Peludas y Leucemia de células T, asociadas a retrovirus.(13)

Clasificación Morfológica de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Las LLA pueden afectar tanto a los linfocitos B, como a los linfocitos T. Por ello, las LLA se clasifican de acuerdo al tipo de linfocito que afecta:

- *Leucemia Linfoblástica precursora aguda de células B*

En la mayoría de los casos infantiles, las células involucradas tienden a ser precursores de linfocitos B y producen en sangre periférica células pequeñas denominadas L1.

- *Leucemia Linfoblástica precursora aguda de células T*

En la mayoría de los casos de adultos, las células involucradas tienden a ser precursores de linfocitos T y producen en sangre periférica células relativamente grandes (en comparación con un linfocito normal) denominadas L2.

- Un tercer tipo de LLA involucra linfoblastos idénticos a las células del Linfoma de Burkitt, denominadas L3.

1. Clasificación Franco-Americana-Británica (FAB)

LLA tipo L1 es la mas común en la población pediátrica, significa un 85% de los casos, con un periodo de presentación de tres a siete años. El compromiso

infiltrativo extramedular moderado incluye adenopatías, hepatoesplenomegalia; por lo general se asocia con inmunofenotipos pre B y por lo tanto, con buena respuesta al tratamiento, buen pronóstico y con la tasa de curación más alta.

Este tipo de pequeñas células se ven con dimensión de una variable nuclear regular, cromatina homogénea, nucléolo pequeño o ausente y citoplasma escaso.

LLA tipo L2 es la segunda en frecuencia, representa un 14% de casos en la niñez, por lo general se presenta en el sexo masculino y por arriba de los diez años de edad. En términos generales es una leucemia de evolución más aguda. Puede condicionar una verdadera urgencia oncológica, ya que se presenta con adenopatías masivas en mediastino anterior y superior con la consecuente producción de un síndrome de compresión de vena cava superior e insuficiencia respiratoria aguda. Además se asocia frecuentemente con cunetas iniciales de leucocitos por arriba de los 5000/mm³, infiltración al sistema nervioso central, gónadas y alteraciones renales con hiperuricemia, elevación de la deshidrogenasa láctica e insuficiencia pre-renal. Así mismo se puede acompañar de acidosis láctica. Se asocia frecuentemente con inmunofenotipo T y en ocasiones es difícil efectuar el diagnóstico diferencial con el linfoma linfoblástico de mediastino.

Las células son grandes, con dimensión nuclear irregular y variable, cromatina heterogénea y nucléolo grande.

LLA tipo L3 se presenta por lo general en pacientes menores de 12 años, indistintamente del sexo. Es la menos frecuente de las LLA. Es a su vez la leucemia con tiempo de generación celular más rápido. Se caracteriza por presentarse con grandes adenopatías sistémicas y Hepatoesplenomegalia masivas. Puede producir infiltración testicular al diagnóstico y menos frecuentemente infiltración al sistema nervioso central. Es una leucemia que se asocia por la citomorfología de los blastos, el inmunofenotipo B y la translocación t(8:14), t(8:22) y t(2:8), con el linfoma de Burkitt esporádico. Se asocia con el síndrome de lisis tumoral al diagnóstico pudiendo presentar hiperuricemia, elevación de la deshidrogenasa láctica, azoemia prerrenal, acidosis láctica,

hiperpotasemia y toda cohorte de complicaciones secundarias a estas manifestaciones.

Clasificación Inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda

La inmunotinción para desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT), una DNA polimerasa especializada expresada sólo por los linfoblastos pre-B y pre-T, es positiva en >95% de los casos. La distinción entre LLA de células precursoras B y T requiere tinción para marcadores adicionales específicos de linaje:

Las células de la LLA de precursores B están detenidas en fases previas a la expresión de Ig en la superficie. Los blastos leucémicos casi siempre expresan las moléculas de todas las células B CD19 Y CD10. En la LLA de células pre-B muy precoces, la molécula CD19 es el único marcador específico de células B presente. La LLA pre-B precoz se puede distinguir de la LLA pre-B tardía por la ausencia de cadena pesada de la IgM (cadena u) citoplásmica en la primera

Las células de la LLA de precursores T están detenidas en fases precoces del desarrollo de las células T. En la mayoría de los casos, las células son CD1+, CD2+, CD5+, CD7+. Los tumores de células pre-T precoces suelen ser negativos para moléculas de superficie CD3.CD4 y CD8, mientras esos marcadores son positivos en los tumores de células pre-T tardías. (14)

FISIOPATOLOGIA DE LA LLA

ALTERACIONES GENETICAS-MOLECULARES

ANORMALIDADES PRIMARIAS

El análisis molecular de las alteraciones genéticas encontradas en común en las células leucemoides ha contribuido a entender la patogénesis y el pronóstico de la LLA. Se incluye la expresión aberrante de proto-oncogenes, traslocaciones cromosomales que crean genes fusionados que activan kinasas y factores de transcripción alterados, así como también hiperdiploidias que envuelven mas de 50 cromosomas. Estas alteraciones genéticas contribuyen a la transformación de

las células madre hematopoyéticas en células leucemoides en sus progenitores cambiando de esta manera las funciones celulares. Alteran procesos regulatorios, manteniendo o potenciando una capacidad ilimitada de auto regeneración, escapar a los controles de la proliferación normal, bloqueando la diferenciación celular, y promoviendo resistencia a señales de muerte como es la apoptosis.

Algunas lesiones genéticas afectan solo a una de estas vías, mientras otras infringen más de una. Un ejemplo de esta última es la translocación t (9; 22), cromosoma Filadelfia, que subyace a la fusión de la proteína BCR-ABL. El protooncogen ABL codifica para una proteína tirosina kinasa, cuya actividad es estrechamente regulada. Por el contrario la fusión de proteína BCR-ABL es una proteína kinasa que altera la señalización que controla la proliferación, supervivencia, y regeneración de las células madre hematopoyéticas. Otro ejemplo de otro camino de señalización alterado envuelve a PTPN11, que codifica la proteína fosfatasa de tirosina SHP-2. Mutaciones somáticas en PTPN11 causa la activación de SHP-2 y activa señales a través de la proteína asociada a mitogenos (MAP) kinasa, que esta asociada a la activación de factores de crecimiento. Mutaciones en PTPN11 ocurre en aproximadamente 6% de niños con LLA. Cánceres con esta mutaciones no tienen otras aberraciones genéticas conocidas, sugiriendo que este cambio es por si solo una anomalía primaria. (7)

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN QUIMÉRICOS

Alteraciones en la regeneración, y diferenciación de células madre hematopoyéticas puede resultar también de factores de transcripción quiméricos, que surgen de translocaciones genéticas que fusionan porciones de dos factores de transcripción diferentes. Estos factores de crecimiento quiméricos activan diferentes cascadas de transcripción, que por lo menos en parte, convergen para modificar el patrón normal de expresión de los miembros de la importante familia de los genes HOX, los cuales codifican los factores de transcripción HOX. Éstos se unen al DNA y regulan genes involucrados en la diferenciación de las células

madre hematopoyéticas y embrionarias; también son importantes en la regeneración y proliferación de células madre hematopoyéticas.

El gen fusionado TEL-AML1

La T(12;21) crea una fusión genética que incluye la porción 5' de TEL, un miembro de la familia ETS de factores de transcripción, y casi toda la región codificante de otro factor de transcripción, AML1, el cual codifica la subunidad alfa del factor de unión nuclear, un regulador de la formación de células madre hematopoyéticas. El factor de transcripción quimérico TEL-AML1 conserva un dominio de interacción proteica de TEL y de las secuencias de unión al DNA y regulatorias transcripciones de AML1 (también llamado CBFalfa).

TEL es requerido para la migración de las células madre hematopoyéticas hacia la médula ósea, mientras que AML1 es el componente de unión al DNA del factor de transcripción heterodimérico llamado factor de unión al núcleo, que tiene un rol central en la hematopoyesis. Los genes HOX probablemente operan en la cascada de transcripción iniciada por el factor de unión al núcleo.

Un efecto prominente de la proteína de fusión TEL-AML1 es la inhibición de la actividad transcripcional que es normalmente iniciada cuando AML1 se une a una región de DNA denominada secuencia mejorada del núcleo. La unión de AML1 a dicha secuencia recluta otros factores de transcripción y coactivadores de ésta región, y el complejo proteico resultante regula la transcripción. Este complejo incluye acetilasas de histonas, las cuales unen grupos acetilo a las histonas de unión del DNA, así causando cambios conformacionales en la cromatina que mejora la transcripción de genes objetivo. Como AML1, la proteína de fusión anormal TEL-AML1 puede unirse a la secuencia mejorada del núcleo, pero en vez de activar la transcripción, esta recluta de-acetiladas de histonas, que induce al cierre de la estructura de la cromatina, y por lo tanto, la inhibición de la transcripción. Estos cambios en la cascada transcripcional normal mediada por AML1 alteran ambas, la capacidad de regeneración, y la capacidad de diferenciación de la célula hematopoyética.

La conversión por translocación cromosómica de un factor de transcripción de ser un activador a un represor de genes, es un mecanismo patogénico recurrente, no solo en LLA, si también en leucemias mieloides agudas que forman proteínas de fusión conteniendo AML1 o el receptor Alfa del ácido retinoico. (7)

Los recientemente desarrollados inhibidores de pequeñas moléculas de las enzimas de-acetiladas de histonas, pueden revertir la represión transcripcional por factores de transcripción quiméricos, de esta forma aboliendo su actividad oncogénica. Ciertamente los inhibidores de la de-acetilasa de histonas han mostrado actividad en estudios preclínicos. Estos inhibidores aparentemente poseen actividad limitada cuando son usados solos, pero en combinación con otros agentes, podría ser beneficioso.

Translocaciones que involucran el gen MLL

Un segundo componente de la vía regulatoria de HOX es la proteína de la leucemia de linaje mixto (MLL), una proteína nuclear que mantiene la expresión de miembros particulares de la familia HOX. La leucemia asociada a translocaciones de MLL resulta en proteínas quiméricas que resultan de la unión de la porción N terminal de MLL fusionada a la porción C-terminal de 1 de más de 40 opciones. Esta alteración genética ocurre en más del 80% de infantes con LLA y en muchos casos de leucemia inducida por terapias con inhibidores de la topoisomerasa II. La proteína de fusión MLL tiene un efecto de ganancia de función dominante que aumenta su actividad transcripcional. Esta alteración interrumpe el patrón normal de expresión de los genes HOX, causando un cambio en la regeneración y crecimiento de las células madre hematopoyéticas y progenitores comprometidos. En ratones, la sobreexpresión de una proteína de fusión MLL en células hematopoyéticas, mejora la autorenovación de progenitores hematopoyéticos tempranos y eventualmente esto conduce a la leucemia. Estos efectos dependen de la presencia de HOXA7 y HOXA9, sugiriendo que la expresión alterada de estos miembros específicos de la familia HOX es necesaria para la leucemogénesis.

Otros Genes HOX y cofactores HOX

El apoyo en la teoría del rol crítico que cumple la alteración del gen HOX en el desarrollo de leucemia, viene de otras líneas de investigación. En ratones adultos, la expresión forzada de HOXB4 induce la proliferación de las células madre hematopoyéticas, mientras que la expresión forzada de HOXA10 induce a la leucemia directamente. En humanos la expresión aumentada de algunos genes HOX y su cofactor de unión al DNA, MEIS1, es un hallazgo consistente en leucemias con reordenamientos de MLL, es un subgrupo de LLA de células T, y en subtipos específicos de leucemia mieloide aguda.

Otro cofactor de unión de HOX al DNA, PBX1, está dirigido por la translocación t(1;19), la cual ocurre en aproximadamente 25% de los casos de LLA de células pre-B. Esta translocación forma un gen de fusión que codifica a un factor de transcripción quimérico, E2A-PBX1, que altera a ambos, la expresión de los genes HOX y los objetivos del factor de transcripción E2A. Todos estos hallazgos hacen a los componentes del camino regulatorio de HOX, atractivos objetivos para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. (7)

Mutaciones cooperadoras

Los eventos oncogénicos activados por reordenamientos cromosomales, son probablemente insuficientes por ellos mismos para causar leucemia. En lugar de eso, alteraciones genéticas que perjudican la diferenciación, como las antes descritas, probablemente cooperan con una segunda clase de mutación que altera la proliferación y supervivencia de progenitores hematopoyéticos. Aunque este esquema es una sobre simplificación. Provee una ventana para investigar otros genes en la patogénesis de la LLA. Hay muchos genes involucrados en el segundo tipo de mutaciones.

EL receptor FLT-3

Sobreexpresión de FLT-3, un receptor tirosina quinasa, importante para el desarrollo de las células madre hematopoyéticas, ocurre en casos de LLA con

tanto reordenamientos de MLL como hiperdiploidias de más de 50 cromosomas. Normalmente el ligando FLT3 desencadena la actividad tirosina quinasa de FLT3, pero en estos subtipos de leucemia, la quinasa cambia constitutivamente y activa mutaciones, secreción autocrina del ligando FLT3, o una auto activación inducida por la sobreexpresión de FLT3. La señal continua del receptor contribuye al crecimiento anormal de las células leucemoides, como se demostró con la habilidad de pequeños inhibidores moleculares de FLT3 que bloquean in vitro, el crecimiento de células leucemoides primarias que tienen reordenamientos de MLL. Estos hallazgos, y el gran éxito con los inhibidores tirosina quinasa, mesilato de imatinib, en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, nos da el ímpetu para pruebas clínicas con inhibidores del receptor quinasa de FLT3

Los caminos del retinoblastoma

Otra red reguladora frecuentemente alterada en la LLA, consiste en los caminos interrelacionados controlados por la proteína supresora tumoral del retinoblastoma (RB), las proteínas relacionadas p130 y p107, y P53. El rol principal de RB es controlar la entrada al ciclo celular. En su estado hipofosforilado, RB Inhibe la habilidad de la familia de factores de transcripción E2F para transcribir los genes necesarios para entrar a la fase S. Señales mitogénicas, inducen la formación de complejos de ciclina D dependientes de kinasa activos, que juntos con la ciclina E.Cdk2, fosforilan RB, anulando su habilidad para inhibir la proliferación celular. La actividad de la ciclina D dependiente de kinasas, es inhibida por las proteínas INK4 (P16, p15, p18 y p19), de este modo previniendo la fosforilación de RB. A pesar de la rareza de mutaciones inactivadoras, o deleciones de RB en LLA, la inactivación funcional del camino de RB a través de la deleción o silenciamiento epigenético de P16 y P15, ocurre en casi todos los casos de LLA de células T. y en una pequeña porción de casos de LLA de células B. Alteraciones en estos inhibidores, de la ciclina D dependiente de quinasas, ocurre menos en adultos. (7)

TP53

Como RB, el gen de TP53, que codifica al factor regulador del ciclo celular P53, se encuentra por sí mismo raramente alterado en LLA, sin embargo, componentes del camino de P53 están frecuentemente mutados en LLA. Como un supresor tumoral, P53, se activa en respuesta a proliferación celular aberrante, daño del DNA, o hipoxia. La activación de p53 desencadena la detención del ciclo celular o la apoptosis, dependiendo del contexto celular. La actividad de p53 es dominada por HDM2, una proteína que se une a p53 e induce su degradación; HDM2 por el contrario, es inhibida por el supresor tumoral P14. La delección o el silencio transcripcional de P14, es un evento frecuente en LLA, mientras la sobreexpresión de HDM2, o el silenciamiento del objetivo transcripcional de p53, p21, ocurre en aproximadamente 50% de casos de LLA. P16 y P14 están codificados por marcos de lectura alternativos en el mismo locus genético.

La alta frecuencia de desactivación de delecciones homocigotas en p16 y p14, sugiere que alteraciones de los caminos de RB y p53, colaboran en la patogénesis de la LLA. El rol central de estos caminos en ambas supresiones tumorales, y la respuesta de las células a la quimioterapia, sugiere que algunos componentes de esos caminos son objetivos racionales para nuevas drogas. (7)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pacientes con leucemia aguda típicamente sufren un rápido deterioro clínico. La presentación inicial es usualmente generalizada como fatiga y malestar general, que rápidamente progresa a insuficiencia de la médula ósea.

La acumulación de blastos neoplásicos en la medula ósea suprime la hematopoyesis normal por hacinamiento físico, competencia por los factores de crecimiento y otros mecanismos mal conocidos. La anomalía origina anemia, neutropenia y trombocitopenia. A continuación se enumeran esas manifestaciones comunes y las más características de la LLA.

- Comienzo tormentoso brusco: los pacientes se presentan en días o pocas semanas después del comienzo de los síntomas.
- Síntomas relacionados con la depresión de la función medular normal: cansancio debido principalmente a anemia; fiebre, que refleja infecciones debidas a la ausencia de leucocitos maduros; hemorragias (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias) secundarias a trombocitopenia
- Dolor e hipersensibilidad de los huesos, a causa de la expansión medular y la infiltración del subperiostio.
- Linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia, causada por infiltración neoplásica. En la LLA pre-T que se presenta en el timo se pueden encontrar síntomas relacionados con compresión de los grandes vasos mediastínicos o las vías respiratorias. La afectación testicular también es común en la LLA.
- Las manifestaciones del sistema nervioso central como cefaleas, vómitos y parálisis nerviosas por diseminación meníngea.(2)

ESTADO NUTRICIONAL

En un estudio realizado en el “American journal of clinical nutrition” se describe que la pérdida de peso es rara en pacientes pediátricos con LLA, tanto en talla, peso y peso para la talla. (18).

Para evaluar la antropometría en los pacientes pediátricos del Hospital Regional Honorio Delgado se utilizó el puntaje Z, el uso del mismo permite evaluar y seguir antropométricamente en forma más precisa tanto a niños que están dentro del rango de normalidad como a los que estén por fuera de los mismos. Permite valorar en forma numérica cuanto se alejan de los valores normales y monitorear su evolución en forma más precisa.

A continuación se muestra una tabla para a partir del score Z concluir el estado nutricional del niño. (20).

TABLA I. Índices nutricionales derivados del peso y de la talla. Cálculo y clasificación.

Relación o índice	Cálculo
Relación peso/talla ¹	Curva percentilada / Puntuación z
Índice de masa corporal ² (IMC)	$\frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla (m)}^2}$ Valorar resultado según: Curva percentilada / Puntuación z

¹Relación peso/talla. Se clasifica según percentil y/o puntuación z:

- Normal: P15– P85 ($z \geq -1$ y $\leq +1$)
- Subnutrición (tres niveles): a) Leve, $<P15$ y $> P3$ ($z < -1$ y ≥ -2); b) Moderada, $z < 2 \geq -3$; c) Grave, $z < -3$
- Sobrenutrición (tres niveles): a) Leve (sobrepeso) $> P85$ y $< P97$ ($> +1$ y $\leq +2$); b) Obesidad, $>P97$ ($z > +2$ y $\leq +3$); 2) Obesidad intensa, $z > +3$.

²IMC (OMS, Cole): Hasta 5 años se clasifica igual que la relación peso/talla. En mayores de 5 años:

- Normal: P15– P85 ($z \geq -1$ y $\leq +1$)
- Sobrepeso $> P85$ (puntuación $z > +1$), equivalente a un IMC de 25 kg/m² a los 19 años;
- Obesidad $> P98$ (puntuación $z > +2$), equivalente a un IMC de 30 kg/m² a los 19 años.

Sobrepeso y obesidad deben valorarse junto al perímetro braquial y pliegue tricípital para distinguir exceso de grasa o masa muscular.

- Subnutrición $< P3$ ($z < -2$)

Cálculo de la puntuación Z: $\frac{\text{Valor antropométrico real} - \text{Mediana (Percentil 50)}}{\text{desviación estándar}}$

Desviación estándar: Se obtiene a partir de las tablas originales, o a partir de los percentiles (para valores superiores a P50 se calcula dividiendo el valor de la distancia P97 - P50 por 1,88; y para los inferiores a P50, dividiendo la distancia P50 - P3 por 1,88.

Equivalencias: Percentil 97 = + 1,88; Percentil 50 = 0; Percentil 3 = -1,88

Hay 3 tipos de desnutrición:

Desnutrición aguda: Deficiencia de peso para altura (P/A). Delgadez extrema. Resulta de una pérdida de peso asociada con periodos recientes de hambruna o enfermedad que se desarrolla muy rápidamente y es limitada en el tiempo.

Desnutrición crónica: Retardo de altura para la edad (A/E). Asociada normalmente a situaciones de pobreza, con consecuencias para el aprendizaje y menos desempeño económico.

Desnutrición global: Deficiencia de peso para la edad. Insuficiencia ponderal. Índice compuesto de los anteriores ($P/A \times A/E = P/E$) que se usa para dar seguimiento a los Objetivos. (21)

SÍNTOMAS

- Fatiga, mareos y palpitaciones
- Dolor severo e inusual en huesos y articulaciones
- Infecciones recurrentes y severas (orales, faríngeas, piel, perianales comúnmente)
- Fiebre sin infección evidente (pero la infección se debe asumir)
- Sensación de plenitud en el cuadrante superior izquierdo abdominal, y saciedad temprana debido a esplenomegalia (10-20%)
- Disnea (debido a anemia o a una gran masa mediastínica en pacientes con tumores de células T)
- Cefalea, irritabilidad o alteración del estado mental y rigidez cervical (con compromiso del SNC)
- Complicaciones hemorrágicas, debido a trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada (CID)- por ejemplo menorragia, hemorragias nasales frecuentes, moretones espontáneos

SIGNOS

- Palidez
- Taquicardia y soplo de flujo
- Signos inespecíficos de infección
- Petequias (debido a trombocitopenia), puede progresar en púrpura o equimosis
- Distensión abdominal debido a hepatomegalia y esplenomegalia

- Linfadenopatías
- Agrandamiento testicular
- Hipertrofia de encías
- Cutis de leucemia
- Parálisis de nervios craneales (especialmente III,IV,VI y VIII) en LLA de células B maduras

Presentación Clínica y evaluación inicial

El inicio de la LLA es muchas veces insidioso, caracterizado por síntomas inespecíficos como palidez, astenia, adinamia, febrículas que se prolongan por un periodo variable de días a meses, promedio de 2-3 semanas. La pérdida de peso es rara, al diagnóstico, el peso, la talla, peso para la talla y circunferencia braquial son normales en la mayoría de los pacientes. (18).

En el examen físico inicial es frecuente encontrar adenopatías de pequeño tamaño, principalmente cervicales, más de la mitad de los pacientes tienen esplenomegalia y alrededor del 30% hepatomegalia.

Un síntoma que hay que considerar son los dolores óseos que pueden ser confundidos con otra patología osteoarticular y que pueden responder a un tratamiento empírico con corticoides, de esta manera retrasaría el comienzo del tratamiento, la radiología muestra bandas metafisiarias radio lúcidas, neoformación ósea subperióstica, lesiones osteolíticas y a veces necrosis ósea. También son características las bandas de detención del crecimiento.

No pueden dejar de incluirse en el examen físico inicial los testículos, ya que el compromiso inicial de los mismos, consiste en un agrandamiento uni o bilateral indoloro el que se observa en el 1% de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas pueden expresarse como:

- a) Síndrome anémico con palidez, adinamia y cansancio.

- b) Síndrome hemorrágico con petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia y menos frecuentemente sangrado de tubo digestivo.
- c) Síndrome infeccioso con fiebre, infecciones y afectación del estado general.
- d) Hepatoesplenomegalia, adenomegalias, y menos frecuente infiltración a testículos, sistema nervioso central y riñones, los dolores ostearticulares frecuentes reflejan el compromiso de huesos y pueden causar dificultad para deambular; la infiltración al sistema nervioso central es caracterizado por signos de hipertensión intracraneal muchas veces pasajero, (cefalea, náusea, vómito, disturbios visuales, somnolencia o irritabilidad) y afectación de los pares craneales. Es excepcional al inicio, los signos y síntomas ligados a localización de la enfermedad a nivel ovárico, testicular y ocular.

El diagnóstico de leucemia en SNC se hace cuando aparecen células leucémicas, independientemente del número, en frotis de un centrifugado de líquido cefalorraquídeo y/o cuando hay infiltración de nervios craneales. De 3 a 5% de los pacientes presentan inicialmente manifestaciones clínicas de compromiso de sistema nervioso central. Habitualmente estos pacientes tienen el subtipo B o T de la LLA y tienden a ser niños de mayor edad con leucocitosis periférica muy elevada.

La sospecha clínica de leucemia testicular se basa en el desarrollo de tumefacción gonadal indolora, se ve alrededor de 1% de los casos y el diagnóstico definitivo debe realizarse por biopsia.

Diagnóstico Diferencial

- Infecciones como EBV, parvovirus B19
- Trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos
- Mielodisplasias

- Anemia aplásica
- Trombocitopenia idiopática
- Linfoma
- Cáncer metastásico
- Otros tipos de cáncer de la infancia - por ejemplo , neuroblastoma, rabdomyosarcoma
- Osteomielitis
- Artritis idiopática juvenil

EXÁMENES DE LABORATORIO

- Anemia es habitual y la Hemoglobina puede estar por debajo de 5g/l
- Trombocitopenia también es habitual en diferentes grados.
- El recuento de glóbulos blancos en sangre puede ser alto, normal o bajo pero por lo general hay neutropenia.
- La leucemia es poco probable en presencia de un recuento de células sanguíneas normal, pero este recuento no siempre será anormal en todos los casos de LLA, ya que algunos pacientes aun no tienen supresión de la médula ósea.
- Si el recuento sanguíneo es anormal, es necesario realizar más estudios para decidir si este es causado por el cáncer o un proceso inflamatorio.
- El recuento puede que muestre blastocitos, éstos pueden ser normales si es que se limitan a la médula ósea.
- Puede ocurrir coagulación intravascular diseminada y esto produce un tiempo de protrombina elevado, reducción en los niveles de fibrinógeno y presencia de productos de degradación de la fibrina.
- Los niveles de DHL están usualmente elevados y la rápida renovación celular puede elevar el ácido úrico.
- La función renal y hepática deben ser analizadas antes de iniciar la quimioterapia

- Si hay presencia de fiebre, se deben realizar las medidas adecuadas para identificar y tratar infecciones por ejemplo mediante cultivos de sangre.

RADIOLOGIA

- Los RX de tórax pueden revelar neumonía, masa mediastínica o lesiones óseas líticas.
- Realizar ecografía testicular si los testículos se encuentran agrandados al examen.
- Electrocardiograma, Ecocardiografía para el uso de antraciclina debido a su cardiotoxicidad.(15)

Hematología, inmunología y pruebas genéticas

- Aspiración de médula ósea y biopsia: La Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) requiere 20 % o mayor cantidad de blastos en la médula ósea para el diagnóstico de LLA.
- La inmunofenotipificación ayuda a revelar el subtipo. La confirmación positiva de leucemia linfocítica en lugar de origen mieloide, se debe buscar por citometría de flujo bajo la demostración de los antígenos linfocíticos. Terapéuticamente, es importante hacer una diferencia entre fenotipos de células T, células B maduras y células B precursoras.
- Las muestras de médula ósea deben ser sometidas a citogenética. La hiperdiploidia es común. Un número de translocaciones equilibradas han sido identificados en la LLA incluyendo:

T (12;21) - esta es la translocación más común en la LLA pediátrica (30 % de los casos). El resultado es el gen de fusión TEL -AML y se asocia principalmente con el fenotipo común.

T (9;22): también conocido como el cromosoma Filadelfia - esto ocurre en aproximadamente el 15-30 % de los pacientes (la mayoría de los adultos) y se asocia con un pronóstico muy pobre.

T (4; 11) – Esta translocación produce el gen de fusión MLL- AF4. Se asocia con un mal pronóstico.

T (1; 19) - asociado con la LLA pre-B, y resulta en la formación del gen de fusión E2A-PBX.

- Una tinción negativa de mieloperoxidasa ayuda a diagnosticar LLA, aunque la Leucemia monocítica aguda también da este resultado
- Comprobación de la oncoproteína BCR-ABL mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o por citogenética puede ayudar a identificar a aquellos pacientes en los que la LLA surgió como la fase linfoblástica de la leucemia mieloide crónica (LMC)

El aumento de los glóbulos blancos $>10\ 000$ por mm^3 está presente en más del 50% de los casos y se asocia a granulocitopenia <500 cel. / mm^3 , anemia normocítica normocrómica con hemoglobina inferior a 10g/dl y reticulocitos bajos o ausentes. Está presente en casi todos los pacientes el diagnóstico de plaquetopenia ($<50\ 000 \times \text{mm}^3$) que es casi nunca un fenómeno aislado y está presente en el 50% de los casos.

Debe tenerse en consideración que hasta un 10% de casos puede presentarse con glóbulos blancos dentro de límites normales.

Factores Pronóstico

Se han hecho avances significativos en el tratamiento de la LLA. Con quimioterapia intensiva (administrada muchas veces con tratamiento profiláctico para el sistema nervioso central), más del 90% de los niños con LLA consiguen la remisión completa y por lo menos las dos terceras partes se pueden considerar curados. Varios factores se han asociado consistentemente con peor pronóstico:

1. Edad inferior a un año, posiblemente debido a la asociación fuerte de la LLA infantil con translocaciones que afectan al gen MLL en el cromosoma 11 y mayor de diez años.
2. El sexo masculino se considera de peor pronóstico
3. Presentación en la adolescencia o vida adulta
4. Recuento de blastos en sangre periférica superior a 50 000, lo que puede reflejar una carga tumoral alta
5. Presencia de aberraciones citogenéticas desfavorables, como la T (9; 22) (cromosoma filadelfia). La t (9; 22) está presente solo en 3% de los casos pediátricos de LLA y hasta en el 25% de los casos adultos.
6. Bajo recuento de plaquetas (< 20 000), infección o hemorragia en el momento de diagnóstico, IG séricas bajas, raza negra, HLA B12, BI 8 Y A II 1B35, lenta respuesta al tratamiento, en blastos reacción positiva a fosfatasa ácida.
7. Linfocito L3
8. Translocación t(8; 14), t (8,22), t(2;8) asociado con linfoma de Burkitt esporádico.

En contraste, los marcadores pronóstico favorables incluyen la edad entre uno y diez años, sexo femenino, cifra baja de leucocitos, considerando el más importante por debajo de 50 000 leucocitos, fenotipo pre-B precoz, linfocitos L1 Y L2, hiperploidia o T (12; 21) o contenido euploide de DNA, la respuesta a la monoterapia esteroidea, si la respuesta es buena el pronóstico es favorable. El perfil de expresión se muestra prometedor como un medio para identificar subclases adicionales de LLA, con biología y comportamiento clínicos diferentes. El trasplante alogénico de médula ósea también ofrece esperanza para las categorías con pronóstico desfavorable. (15)

Complicaciones

- Infecciones
- Recaída: Es la complicación más temida y se presenta en el 25-30% de los pacientes. Consiste en una reaparición de la infiltración leucémica (medular o extramedular). La más frecuente en la médula ósea, luego SNC y testículo, la aparición de ésta ensombrece el pronóstico. La recaída puede ser hallazgo en exámenes de rutina o bien presentarse bruscamente como síntomas clínicos. La presencia de síntomas del sistema nervioso central obliga a realizar de inmediato una punción lumbar diagnóstica. No hay que temer a una herniación secundaria al aumento de presión intracraneal ya que aparentemente en el compromiso leucémico hay aumento de la presión distribuido en todo el LCR más que una masa ejerciendo presión sobre el tentorio. Este procedimiento se realiza corrientemente sin complicaciones.
- Con los protocolos actuales en uso, la frecuencia de recaída en SNC es de 2-5%. La recaída testicular se evidencia por aumento de volumen unilateral o bilateral, en general no sensible. Se requiere biopsia bilateral para su confirmación.
- Los protocolos actuales que usan metotrexato en dosis intermedia o alta tienen una frecuencia de recaída testicular menor al 2%.

TRATAMIENTO

Factores pronósticos

Actualmente, el factor pronóstico más importante de las LLA es la respuesta precoz al tratamiento, cuantificado por la enfermedad mínima residual (EMR) la cual consiste en la persistencia de un clon anormal, aún en niveles bajos, durante o tras finalizar el tratamiento. La respuesta precoz al tratamiento refleja las características genéticas de los linfoblastos, las características farmacodinámicas

y farmacogenéticas del paciente y el efecto de la quimioterapia sobre las células. Factores pronósticos históricamente importantísimos, como la edad y el número de leucocitos al diagnóstico, con los nuevos tratamientos basados en el seguimiento por EMR, están empezando a ser cuestionados. Los pacientes con una edad inferior a un año continúan teniendo un pronóstico claramente peor que el resto de los pacientes. Algunas anomalías cromosómicas, como la t(9:22) o la t(4:11) presentaban muy mal pronóstico. Actualmente, tras la adición a la quimioterapia de los inhibidores de la tirosín cinasa, como el imatinib, el pronóstico de los pacientes con LLA Phi+ t (9;22) ha mejorado espectacularmente, dejando de ser, en el momento actual, una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas que dura la inducción no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida. (22)

Grupos de riesgo

Atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes podrían dividirse en cuatro apartados:

- “Bajo” riesgo: LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios tienen un pronóstico excelente.
- Riesgo estándar: las mismas características que el grupo de bajo riesgo pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- Alto riesgo: resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.
- Pacientes de muy alto riesgo: este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia, no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento.

- **Lactantes:** la leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el mayor estudio multicéntrico realizado (INTERFANT 99) son del 46,4% y 53,8%, respectivamente, a los 5 años. El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante, sobre todo en aquellos pacientes de máximo riesgo (menores de 6 meses, con reordenamiento MLL y/o con hiperleucocitosis al diagnóstico). (22)

Se recomienda que la evaluación inicial y el tratamiento posterior de los pacientes pediátricos y adolescentes con LLA se realicen en centros especializados de hemato-oncología infantil. Aunque, como hemos explicado, el tratamiento está dirigido a los distintos grupos de riesgo, en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento.

Inducción

El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Decimos que un paciente está en remisión completa cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada. Tras el ingreso inicial (aproximadamente, 10-15 días), el paciente acude casi a diario al hospital para recibir la quimioterapia i.v., mientras en casa recibe quimioterapia oral. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%. Aunque no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos de inducción de los diferentes protocolos internacionales, la administración de ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con

asparraginasa se consideran beneficiosos en el tratamiento de inducción de las LLA-T. Así mismo, el tratamiento con imatinib (un inhibidor de tirosín cinasas) y los nuevos inhibidores, como el dasatinib o nilotinib, han aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma Philadelphia positivo. Es por ello que, en los pacientes con LLA Phi positivo, se inicia tratamiento con imatinib desde el día +15 de la inducción. (22)

Intensificación (consolidación)

La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa. (22)

Mantenimiento

Los pacientes con LLA requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados. Se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos con una enfermedad mínima residual. Es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen al menos durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas. Durante el mismo, reciben profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana. Pueden acudir a la escuela y realizar una vida prácticamente normal. (22)

Tratamiento del SNC

El SNC actúa como “santuario” para las células leucémicas, porque son protegidas por la barrera hemato-encefálica que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar concentraciones adecuadas. Para la profilaxis del SNC, utilizamos desde el principio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal.

Trasplante hematopoyético

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída tienen, en general, una mala evolución si se les trata sólo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente, las indicaciones de TPH en la LLA se resumen en: 1) pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción; 2) persistencia de enfermedad mínima residual tras la consolidación; 3) hipodiploidia extrema al diagnóstico (<44 cromosomas); 4) menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis; 5) pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento); y 6) recaída combinada o extramedular en los 18 primeros meses desde el diagnóstico. (22)

ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA.

Inducción

Doxorrubicina 30mg/m ²	EV	Días 1, 8, 15 y 22
Vincristina 1,4mg/m ²	EV	Días 1, 8, 15 y 22
Asparraginasa 5000 UI/m ²	IM	A partir del día 15 por 8 dosis
Prednisona 60mg/m ²	VO	Días 1 al 28
Quimioterapia intratecal	2 dosis	

Consolidación:

Ciclofosfamida 1g/m ²	EV	Día 1
Citarabina 75mg/m ²	EV	Día 2 a 5, 9 a 12, 16 a 19 y 23 a 26
Mercaptopurina 60mg/m ²	VO	Día 1 a 28
Quimioterapia intratecal 2 dosis		

Mantenimiento

Mercaptopurina 60mg/m ²	VO	De lunes a sábado por 3 semanas
Metotrexato 20mg/m ²	VO	Sólo domingos
Refuerzo: Vincristina 1,4mg/m ²	EV	Día 1, 8 y 15
Prednisona 40mg/m ²	VO	Del 1 al 15

SINDROME DE LISIS TUMORAL

Es un desequilibrio del metabolismo que se caracteriza por la rápida liberación de potasio, fósforo y ácido nucleico intracelular en la sangre tras la muerte de las células malignas. Este suceso es más susceptible de ocurrir durante la quimioterapia o la radiación en casos de cáncer hematolinfático. Las características distintivas de este síndrome son: hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, e hipocalcemia. La degradación de un gran número de células cancerosas induce la liberación de cantidades considerables de purinas de ácido nucleico, que posteriormente se metabolizan en ácido úrico por la xantina oxidasa hepática. Este proceso, a la larga, produce hiperuricemia. La cantidad elevada de ácido úrico supera la capacidad de filtración de los riñones, originando la precipitación de cristales de ácido úrico de los túbulos renales.

Análisis de antecedentes investigativos.-

- **“Leucemia Linfocítica Aguda en Paciente pediátricos en el hospital Honorio Delgado.Arequipa.2001-2010”. Ocros Cavalcante Wilber. Arequipa 2011. (19)**

En éste estudio se concluyó que la mayoría de los pacientes provenían de Arequipa, la frecuencia de atención fue de 7 casos por año. La mayoría presentó buen estado nutricional. Las principales características clínicas fueron fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia, dolor osteoarticular y cefalea. El tipo histológico más frecuente fue L1. La infiltración al SNC fue más frecuente en pacientes con recaídas. En la quimioterapia, un tercio no recibió tratamiento, o fue incompleto. Se refirieron un 9% y continúan en tratamiento un 19.1%. Un quinto de los pacientes fallecieron.

- **El estudio de investigación que titula: Factores de riesgo para Leucemia Aguda en niños, publicado por Environ Health Perspect. 2007 January; 115(1): 138–145.**

La revisión se enfoca en la demografía de los niños con LLA, y los factores de riesgo que han sido asociados a esta enfermedad, que incluyen radiación ionizante, radiación no ionizante, hidrocarburos, pesticidas, uso y abuso de alcohol, consumo de tabaco, y uso ilícito de drogas. Así como también riesgos genéticos e infecciosos, y otras variables como historia reproductiva de la madre y características al nacer.

En este estudio se concluye que los factores causales de la LLA aun no están claros. Que identificar factores de riesgo tanto ambiental como genético e infeccioso, es un paso importante para disminuir la carga de la enfermedad. En general la exposición al benceno y a radiación ionizante son dos factores ambientales fuertemente asociados con el desarrollo de la LLA, sin embargo identificar otro tipo de factores de riesgo ambientales asociados a leucemia es difícil por diferentes razones como son la inhabilidad para confirmar y cuantificar la

exposición, falta de cohortes prospectivas, presencia de diferentes variantes de leucemia, y sobre todo un aun inadecuado entendimiento de la patofisiología de la enfermedad, por ejemplo infecciones con alteraciones ambientales y sus posibles interacciones.

Futuros intentos para superar estos obstáculos (por ejemplo, a través de la mejora de los métodos de detección de laboratorio para confirmar la exposición, los estudios de cohorte prospectivos, centrándose en determinados tipos de agentes químicos específicos y de tipos de leucemia) podían descubrir otros factores de riesgo ambientales asociados con la leucemia infantil y mitigar los riesgos que puedan reducir el riesgo para la enfermedad. Los estudios futuros, en su caso, deben tratar de utilizar cuestionarios comunes, direcciones y tiempo de habitaad, vía de exposición, la evidencia documentada que la exposición ha sido efectivamente transferida desde un lugar de trabajo hacia el niño, y almacenar muestras biológicas cuando sea posible.

Objetivos.-

- Determinar la frecuencia de LLA en pacientes pediátricos atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012.
- Determinar la procedencia de los pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012.
- Enumerar las características clínicas de los pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012.
- Reportar el tipo histológico mas frecuente en pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012.
- Determinar la respuesta a la quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012.
- Determinar la tasa de letalidad y curación en pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002 a 2012.
- Determinar factores de riesgo asociados al desarrollo de la LLA en pacientes pediátricos con LLA atendidos en el HRHDE entre los años 2002-2012.

Hipótesis.-

Dado, que aun no esta clara la etiología de la LLA, y que existen diversos factores de riesgos asociados a la misma, mediante el conocimiento de la realidad epidemiológica y clínica de la Leucemia Linfoblástica aguda en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, en los últimos 10 años, se podrá conocer la incidencia, prevalencia y factores de riesgo de la LLA en dicha institución, y de ésta manera conocer dicha realidad para poder realizar campañas de prevención de salud en la población para evitar el desarrollo de dicha enfermedad.

Así mismo conociendo la realidad clínica, y estadio de la enfermedad al diagnóstico, podremos educar a la población sobre signos y síntomas de alarma propios de esta enfermedad, y así de esta manera se aproximen tempranamente a los centros de salud, y conseguir un mejor pronostico y tasa de curación al realizar prevención secundaria.

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.-

- Muestreo:
No se utilizará ningún muestreo ya que se trabajará con todas las historias clínicas de pacientes de 0-14 años 11 meses con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en el HRHDE durante el periodo 2002-2012.
- Producción y registro de datos:
 - Solicitar autorización a la dirección del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza

- Revisar en el sistema informático los códigos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda
- Revisar en archivos de estadística todas las historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA comprendidos entre los años 2002-2012.
- Incluir casos que cumplan criterios de selección
- Proceder al llenado del instrumento
- Introducir los datos a una computadora, agrupar la información obtenida en cuadros y finalmente realizar la estadística correspondiente.

Análisis Estadístico

Se empleará la técnica descriptiva con determinación de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, y con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables numéricas. Se utilizara a si mismo la medición de tasas. Como prueba de asociación estadística se utilizó Chi- cuadrado, y En el análisis de la supervivencia, el estimador de *Kaplan–Meier el cual* es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia.

Campo de verificación:

Ubicación Espacial

Servicio de pediatría, Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, Perú.

Ubicación Temporal

Trabajo de investigación estructural del periodo comprendido entre los años 2002 y 2012

Unidades de Estudio

Pacientes pediátricos comprendidos entre 0 y 14 años con 11 meses, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, confirmado con aspirado de médula ósea.
- Pacientes con edad que comprenda entre 0 y 14 años 11 meses.

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas incompletas o extraviadas.

Estrategia de recolección de datos.

Organización:

- Solicitar autorización a la dirección del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza
- Revisar en el sistema informático los códigos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda
- Revisar en archivos de estadística todas las historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA comprendidos entre los años 2002-2012.
- Incluir casos que cumplan criterios de selección
- Proceder al llenado del instrumento
- Introducir los datos a una computadora, agrupar la información obtenida en cuadros y finalmente realizar la estadística correspondiente.

Recursos

Humanos: llenar fichas de recolección de datos a partir de información obtenida en historias clínicas

Físicos: Fichas de recolección de datos. Computadora para ingresar datos

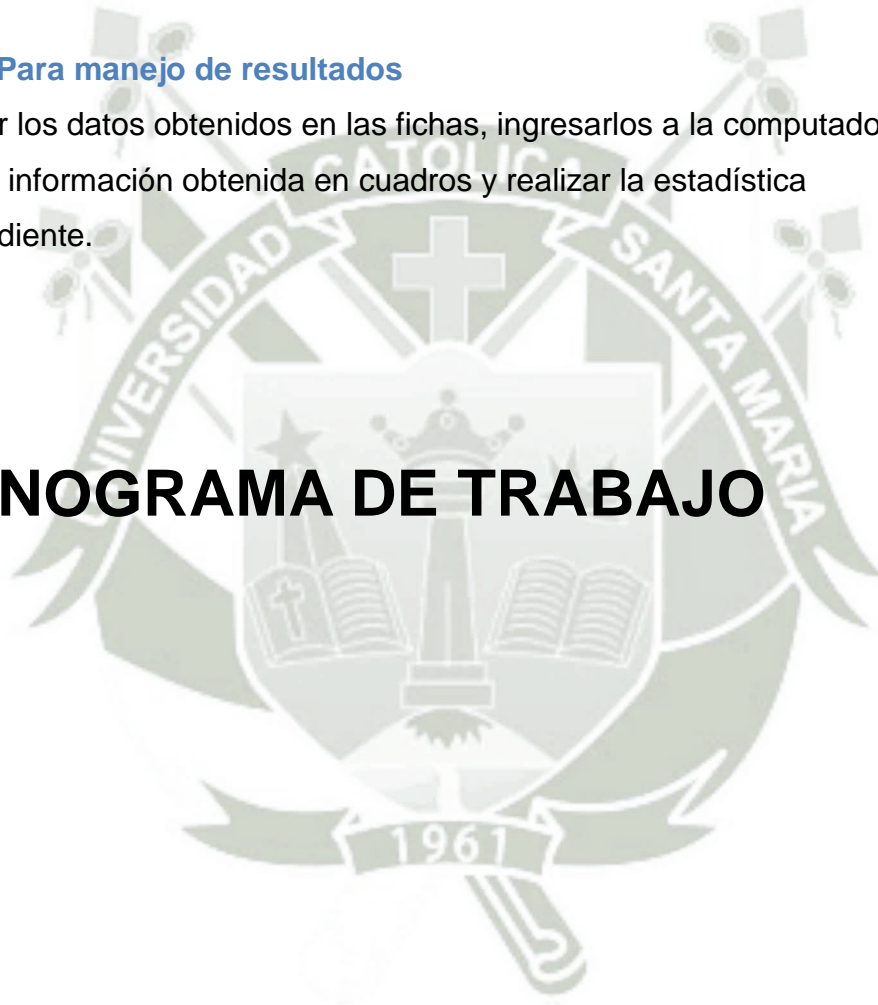
Validación de los instrumentos

Fichas de recolección de datos con preguntas estándar para recolectar datos a partir de Historias Clínicas

Criterios Para manejo de resultados

Recolectar los datos obtenidos en las fichas, ingresarlos a la computadora, agrupar la información obtenida en cuadros y realizar la estadística correspondiente.

CRONOGRAMA DE TRABAJO



		CRONOGRAMA DE DESARROLLO DE TESIS																											
ETAPA	#	TAREAS	AGOSTO	SETIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE				ENERO				FEBRERO					
			S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4		
PROYECTO DE TESIS	1	Determinación del problema																											
	2	Problema de investigación																											
	3	Justificación																											
	4	Marco Conceptual																											
	5	Análisis de antecedentes																											
	6	Objetivos																											
	7	Hipotesis																											
	8	Planteamiento operacional																											
TESIS	9	Material y métodos																											
		Resultados																											
		Discusión y comentarios																											
	10	Conclusiones y recomendaciones																											
ENTREGA	11	CORRECCION																											
	12	PRESENTACION																											
	13	ENTREGA																											

LEYENDA	
ETAPA DE DESARROLLO	
ETAPA DE DIGITALIZACIÓN	
ETAPA CRITICA	

BIBLIOGRAFIA BÁSICA

1. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper: Principios de Medicina Interna. 17^a ed. México DF: Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2009

2. Robbins y Cotran: Patología Estructural y funcional. 7ª ed. Elsevier; 2005.
3. Nelson.: Tratado de pediatría, 2008 Barcelona: Elsevier
4. Globocan 2008.
5. <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html> (Estadísticas INEN Perú)
6. Belson M, Kingsley B, Holmes A: Risk factors for acute leukemia in children: a review. EnvironHealthPerspect. 2007 Jan
7. Ching-Hon Pui, M.D., Mary V. Relling, Pharm.D.: Acute Lymphoblastic Leukemia, N Engl J

Med 2004; 350:1535-1548 April 8, 2004

8. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM: The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1337
9. Wakeford R, Kendall GM, Little MP: The proportion of childhood leukaemia incidence in Great Britain that may be Leukemia. 2009
10. Advisory Group on Non-Ionising Radiation (AGNIR): Public Health England
11. McNally RJ, Eden TO: An infectious etiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol*. 2004
12. Gilham C, Peto J, et al: Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case BMJ. 2005
13. C. Luengo, Dr M. Ocqueteau: Leucemias Agudas, Escuela de Medicina. PUCCH. Julio,2001
14. J M Bennett, D Catovsky, M T Daniel, et al. FAB: Proposals for the classification of chronic B and T lymphoid leukaemias 1989
15. Chloe Borton Current Version: Dr Colin Tidy, Acute Lymphoblastic Leukemia, Document ID: 1758 Version: 23 © EMIS.
16. <http://www.bfm-international.org/>
17. The WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, May 31, 2011 (<http://www.iarc.fr/>)
18. Laure Delbecque-Boussard, Frederic Gottrand, Simon Ategbo, Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study Source: AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION Volume: 65 Issue: 1 Pages: 95-100 Published: JAN 1997
19. Ocros Cavalcante Wilber: "Leucemia Linfocítica Aguda en Paciente pediátricos en el hospital Honorio Delgado.Arequipa.2001-2010". Arequipa 2011

20. Cecilia Martínez, Consuelo Pedrón: Valoración del estado nutricional.
Hospital Clínico. Universidad de Valencia.
21. UNICEF http://www.unicef.org/lac/glosario_malnutricion.pdf
22. A. Lassaletta Atienza: Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica.
Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

