

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO** 109



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE PEDIATRÍA**

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS.
ANÁLISIS CLÍNICO DE 28 CASOS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. NOEMÍ CARITINA GODINEZ TÉLLEZ**

**ASESOR DE TESIS:
DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA**



MÉXICO D.F.,

OCTUBRE DEL 2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACIÓN DISCONTINUA



HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA

Titular de curso y jefe de enseñanza del Hospital Juárez de Mexico
- Asesor de tesis

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Dedicatoria:

A Dios

Gracias por permitir terminar otra etapa de mi vida.

A mis padres:

Gracias por su amor, y apoyo incondicional.

A mi Familia.

Por estar en los momentos más difíciles.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Introducción.....	6
Justificación.....	26
Planteamiento del problema.....	27
Hipótesis.....	27
Hipótesis alterna.....	27
Hipótesis nula.....	27
Objetivo general.....	28
Objetivo principal.....	28
Plan general.....	28
Definición del universo.....	29
Determinación de variables.....	29
Diseño del estudio.....	29
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de no inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	30
Material y métodos.....	30
Análisis estadístico.....	31
Consideraciones éticas.....	31
Resultados.....	32
Discusión.....	34
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	38
Gráficas.....	39

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
EN NIÑOS,
ANÁLISIS CLÍNICO DE 28 CASOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica aguda es una de las enfermedades más frecuentes dentro de la hematología pediátrica, con un alto grado de mortalidad; el diagnóstico y el tratamiento oportuno han disminuido considerablemente la mortalidad de este padecimiento.

ANTECEDENTES HISTORICOS:

La palabra leucemia significa sangre blanca y el termino aguda, se refiere a la evolución antes de hacer el diagnostico. Antaño los pacientes con leucemias aguda vivían menos que aquellos con leucemias crónicas, situación que ha cambiado debido a tratamientos más eficaces. (6)

Las neoplasias de los tejidos sanguíneos se reconocieron desde 1666 cuando Malpighi describió describo una enfermedad mortal de los tejidos linfoides; de esta época a la actualidad los procesos neoplásicos hematológicos se han multiplicado. (2).

A)EN CUANTO AL DIAGNOSTICO:

EN 1845 Virchow realizo las que se consideran primeras descripciones de los cuadros leucémicos. Un año después el propio Virchow publicó algunos detalles sobre las características anatomico-patológicas de las leucemias, interpretando que tales enfermedades tenían origen en aumentos incontrolados de la producción de células sanguíneas por parte de la medula ósea. (3)

En un inicio la medula ósea era considerada como un órgano que daba calor, energía, y alimentaba al hueso. Posteriormente otros científicos definieron la médula ósea como órgano importante en la formación de sangre y aumento el interés en este tejido por su íntima relación con la enfermedad

En 1881, Ehrlich describió algunas técnicas rudimentarias para teñir las células sanguíneas en sangre periférica, lo cual hizo posible los primeros intentos para clasificar las leucemias posteriormente junto con el conocimiento del interior de la célula se desarrollaron nuevas técnicas aplicándose en muestras tomadas de medula ósea, así nació la histoquímica, un conjunto de técnicas que permitían el diagnóstico y la clasificación de forma rápida así como la aplicación de un tratamiento específico para cada tipo sin necesidad de grandes alardes técnicas. (8)

Siguiendo el desarrollo escalonado de las técnicas diagnósticas, llegamos al inmunofenotipo, y el conocimiento de los anticuerpos monoclonales hace mas allá de dos décadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En los últimos años se han desarrollado una serie de técnicas que se basan en detectar alteraciones cromosómicas en el caso de las células leucémicas, estas técnicas son: la citogenética, técnica desarrollada alrededor de 1960 y dio lugar al descubrimiento del cromosoma Philadelphia, y la biología molecular desarrollada desde 1980, lo cual ha tenido una gran repercusión a distintos niveles: a) nivel diagnóstico podemos confirmar con mas seguridad el tipo de leucemia, permitiendo su seguimiento tras la administrar un tratamiento llenado a detectar entidades muy pequeñas de células residuales (lo que se llama enfermedad mínima residual) donde no son detectadas con otros métodos; b) a nivel de tratamiento, con la detección de estas alteraciones se han demostrado que estas células aumentan su resistencia de fármacos requiriendo mayor agresividad terapéutica, c) a nivel pronostico sabemos que aquellas leucemias con trastornos cromosómicos presentan una peor evolución.(3)

B) EN CUANTO AL TRATAMIENTO

En la segunda mitad del siglo xx se han realizado avances importantes en el tratamiento de las leucemias agudas, de modo que la actualidad se menciona que un porcentaje elevado de pacientes presentan curación(6)

Fue en 1948 cuando Faber empleó con algún éxito la aminopterina ; un antagonista del ácido fólico; hasta entonces la supervivencia media de estos pacientes era de cinco meses

En la década de los cincuenta drogas como mercaptopurina, ciclofosfamida y corticoides fueron añadírles al tratamiento.

Entre los sesenta y setenta se introdujeron nuevos fármacos antineoplásicos, tales como, anticíclicos (doxorubicina y daunorubicina) asparaginasa, y epidofilotoxinas. Hasta ese momento se utilizaban los fármacos de forma única (monoterapia) obteniéndose remisiones completas en un 20-60%

Con todos los avances y la introducción de nuevos fármacos, se comenzaron a aplicar en los años setenta y, de manera más extensa, en los ochenta los llamados protocolos de quimioterapia, estableciéndose un esquema en común a todos y dividiendo el tratamiento en fases (fase de inducción, fase de consolidación, fase de mantenimiento) paralelamente en estas fases se aplica profilaxis neuromeningea, (Aplicación de quimioterapia intratecal) y / o radioterapia sobre el sistema nervioso central, con el objetivo de erradicar células leucémicas acantonadas en regiones donde la quimioterapia intravenosa no llega en cantidad suficiente.

El tratamiento de gran cantidad de pacientes estos protocolos hizo en la década de los ochenta se comenzaron a estudiar factores pronósticos que podrían influencia en el éxito del tratamiento.

Trasplante de medula ósea: En el año de 1945, tras las explosiones de la bomba atómica en Japón, se creó un gran interés en las patológicas derivadas de la exposición a grandes dosis de radiación. Los primeros estudios de realizaron en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ratones logrando incrementar su sobrevivencia por algunos días, en 1967 se detecto una serie de síntomas en los ratones transplantados se le dio el nombre de enfermedad injerto contra huésped. En esa época 1958 se descubrió el sistema de HLA que consiste en un sistema de genes que inducen la producción de una gran variedad de antígenos de histocompatibilidad, que son proteínas situadas en la superficie de determinadas células y que ponen el código de identidad necesario para ser reconocidas por el sistema defensivo del organismo y evitar su destrucción, cada persona unos antígenos HLA determinados heredados de su padre y su madre. El conocimiento de este sistema ha sido de gran importancia en el desarrollo de los trasplantes. EN 1971 Thomas comenzó a realizar trasplantes alogénicos en las leucemias realizando el primer trasplante alogénico con éxito en un paciente con aplasia medular, con respecto a los niños el primer trasplante con éxito fue realizado en 1968 en un paciente con una inmunodeficiencia combinada severa.

Desde la fecha hasta la actualidad se han producido avances en este tratamiento. En la década de los ochenta se comprobó la eficacia de TMO alogénico en rescatar una producción de pacientes con recidivas medulares precoces, alcanzando supervivencias libres de enfermedad 40-60 %. (3).

El trasplante de medula ósea tanto en niños como en adultos se ha practicado desde hace más de 30 años, para el tratamiento de algunos padecimientos hematológicos como leucemias, linfomas, anemia aplásica grave y trastornos genéticos de la hematopoyesis (17)

En 1976 fueron propuestos por un grupo internacional de investigadores los criterios para realizar la clasificación morfológica (6)

DEFINICIÓN

La Leucemia Linfoblástica aguda (LAL) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación incontrolada y anormal de los progenitores de las células sanguíneas que se producen en la medula ósea, especialmente los linfocitos. (1) (8)

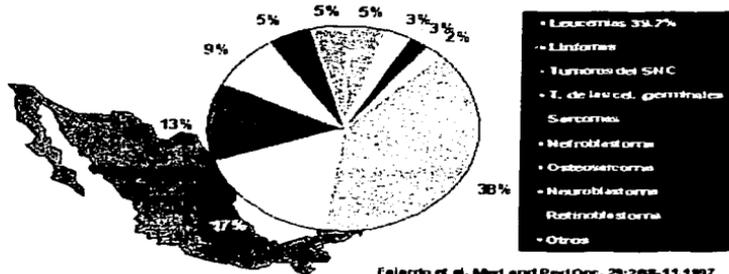
EPIDEMIOLOGIA:

La LAL es la neoplasia más frecuente en los niños, constituye el 80 por 100 de las leucemias agudas, teniendo una incidencia más alta en primeros 15 años de vida y después de esta edad aproximadamente un 6 a un 7%.

Ligeramente más frecuente en varones, de acuerdo a su morfología el 80 al 85 de las LAL corresponden al L1, entre el 12 y 15% al L2 y menos del 3% al L3 Existen variaciones geográficas entre los subtipos que tal vez reflejen un sobre diagnóstico o exploración a agentes leucemogénicos como sucede en países industrializados.(1,2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 1. Distribución de neoplasias más frecuentes en la república Mexicana.



Fajardo et al. *Med and Ped Onc.* 25:265-11,1997

En estados unidos la frecuencia de leucemias en pediatría es de un caso por cada 2880 niños sanos; en nuestro país no se conoce la verdadera frecuencia de este padecimiento. Se tienen algunos reportes en donde se observa que la leucemia ocupa el primer lugar en frecuencia de las neoplasias, como se puede observar en la Figura. 1 (17)

La Organización Mundial de la Salud señala que es mayor en sexo masculino, este padecimiento se puede presentar desde recién nacido hasta la adolescencia con un pico de frecuencia máximo los entre los 3 y 6 años de edad. (5)

En Estado Unidos de Norteamérica se diagnostican 2,500 a 3000 casos nuevos por año. Se reporta un mayor número en varones en relación con las mujeres en proporción de 1.5:1.0 y su pico de incidencia se encuentra entre los 2 y los 8 años de edad. (20)

Como ya menciono anteriormente la leucemia es uno de los cánceres más frecuentes en los niños, tiene una prevalencia que va de 30 a 32.2 % con respecto a otros cánceres en los niños. En los dos últimos años en México demuestra que la leucemia ocupa uno de los primeros lugares de mortalidad infantil (16)

Se han realizado estudios para tener un reporte de la incidencia de las Leucemias en la Ciudad de México, en este donde se menciona que 6 de los principales hospitales de la ciudad de México se atienden cerca del 97.5% de todos los pacientes con cánceres de esta ciudad, y se observo una tendencia la incremento en la incidencia de las leucemias aguda linfoblástica aguda en las siguientes delegaciones; Álvaro Obregón, Cuauhtémoc, Gustavo A. Madero, Venustiano Carranza. (10)

ETIOLOGÍA:

La causa precisa se desconoce, la proliferación clonal por medio de divisiones sucesivas apartir de célula progenitora constituye el origen. (6) Hay factores predisponentes que se han mencionado en la literatura , por ejemplo, aquellos niños con síndrome de Down (mongolismo) tienen 95 veces más posibilidades de desarrollar este tipo de enfermedad que la población general.(5,6,17)

FACTORES PREDISPONENTES:

Se consideran factores ambientales y externos, no sólo las radiaciones ionizantes sino también los citostáticos y en particular los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa (tenipósido y etopósido) aumentan el riesgo del desarrollo de las leucemias, el papel de los virus como agentes causales de leucemia en niños no se ha comprobado hasta el momento actual. (4).

Principales factores predisponentes (5)

- Radiación
 - a) In útero.
 - b)Supervivientes de la exposición atómica
 - c)radiación terapéutica
 - (espondilitis anquilosante, etc)
- anomalías cromosómicas
 - a) síndrome de Blom
 - b) anemia de Fanconi
 - c) síndrome de Down
 - d) trisomía G.
 - e) Síndrome de Klinefelter.
- Otras entidades:
 - a)síndrome de Poland
 - b)síndrome de Rubinstein Taybi
 - c)Neurofibromatosis
 - d)Ataxia -telangiectasia
- Enfermedades virales
 - a) HTLV-I y HTLV II
- Fármacos
 - a) Cloramfenicol
 - b)agentes citotóxicos (alquilantes)
- Insecticidas
 - Derivados del benceno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FISIOPATOLOGÍA:

La leucemia linfoblástica aguda es el resultado de expansión de una clona anormal, caracterizado por una lesión del genoma que origina u crecimiento autónomo y detención en la maduración celular (2)

La característica principal de esta entidad es la proliferación de las células más primitivas de la médula ósea, que puede ser desde la más indiferenciada de las linfoides hasta la de mayor grado de diferenciación, proveniente de linfocitos B como de T. En el momento actual, consideramos que la leucemia aguda representa un espectro muy amplio de enfermedades. Este concepto está básicamente dado por la demostración de que las células malignas -linfoblastos- contienen un linaje muy diverso y que inclusive, como han señalado muchos autores, pudieran tener un factor racial, geográfico y nutricional. En los niños mexicanos, aquellas leucemias del grupo de linaje B predominan sobre las de T, siendo al parecer, según reportes de diferentes instituciones nacionales -incluido el Instituto Nacional de Pediatría-, que la leucemia pre-B temprana es la más común.(9)

Estos tipos de leucemias se comportan de manera distinta en lo que se refiere a aspectos inmunológicos, clínico, pronóstico y de tratamiento, en nuestro medio resulta difícil hacer la diferenciación en centros especializados con la técnica de anticuerpos monoclonales facilita la clasificación. Alrededor de 80 a 85 % de las leucemias son de estirpe b (pre B, pre B temprana y pre B transitoria); por otra parte, 17% de las leucemias se identifican con marcadores de estirpe T, y finalmente solo el 3% son de la serie B madura (5)

La leucemia linfoblástica tiene algunas características citogenéticas de interés: 25 % de los niños tienen blastos leucémicos con cariotipo mas de 50 cromosomas -51:60-; a menudo hay trisomías y baja frecuencia de translocaciones cromosómicas; constituyen un subgrupo de casos con pronostico relativamente mejor que los que tienen blastos 47-49 cromosomas(2)

La leucemia linfoblástica es una proliferación clonar maligna de células precursoras linfoides, en distintos grados de diferenciación, que dan lugar a una invasión de la médula ósea que abarca mas del 25% de la celularidad total y una infiltración de hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros órganos y tejidos. la transformación de un protogen en oncogen o pérdida de un gen supresor determina la transformación de una célula precursora hematopoyetica en célula leucémica (4)

CLASIFICACION:

Citomorfoloía

Las LAL pueden ser clasificadas siguiendo criterios morfológicos e inmunológicos. Clasificación morfológica: la clasificación FAB (franco -americana-británica) reconoce tres tipos morfológicos: L1, L2 y L3. (1) Clasificación citogenética(8)

Clasificación de las leucemias agudas linfoblásticas por sistema FAB y CCSG en 1981 se redefinieron los criterios para la distinción entre L1 y L2. Por su parte, el Children's Cancer Study Group. estableció un sistema por el que se identifica a cada célula, individualmente como L1 o L2 (4)

Clasificación citogenética:

LA-L1: linfoblástica "típica"

- Todos los blastos son de un mismo tamaño, pequeños, con escaso citoplasma y sin núcleo o con uno poco aparente.

LA-L2 : Linfoblástica " atípica"

- Son de población mixta con blastos grandes y pequeños, con abundante citoplasma, con 1 ó 2 o más nucleolos grandes bien marcados.

LA-L3: Precedida al linfoma de Burkitt

- Tiene una definición morfológica única, población celular homogénea, célula grande, un citoplasma mas o menos abundante color azul con muchas vacuolas la cromatina finalmente dispersa y homogénea, el núcleo oval redondo de contorno regular, con uno o más nucleolos prominentes y vesiculares. (7)

Clasificación de las LLA según los criterios del grupo FAB (1)

Rasgos citológicos	Tipo morfológico		
	L1	L2	L3
Tamaño celular	Predominio de cel. pequeñas.	Cel. Grandes y heterogéneas	Cel. Grandes y homogéneas
Cromatina	homogénea	Variable, heterogenia	Homogénea y puntado fino Mitosis > 5%
Forma núcleo	Regular, ocasionalmente hendido o con indentaciones	Irregular, generalmente hendido o indentado	Regular, oval o redondo
nucleólos	No visibles o pequeños y atenuados	Uno o mas, a menudo prominentes	Uno o mas prominentes
Cantidad de citoplasma	escasa	Variable, moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	ligera	variable	Muy intensa
Vacuolización	Variable (habitualmente ausente)	Variable (habitualmente ausente)	Prominente

CITOQUÍMICA: La leucemias tiene tinciones especiales según la célula de origen, los linfoblastos se tiñen positivo para PAS (Periodic Acid Schiff) pero no se puede distinguir entre linfocitos T o B.

CITOGENÉTICA: Hay técnicas para saber el número de cromosomas y los cambios estructurales de estos mismos que demuestran que hay alteraciones tanto en número como0 estructurales en mas de 90% de los casos. El cariotipo determina el numero de cromosomas y la citometria de flujo mide el indice de ADN ambas alteraciones permiten definir grupos pronósticos(20)

En muchos de los casos en las leucemias linfoblástica agudas se encuentran alteraciones cromosómicas como es el cromosoma Filadelfia este aparecerá en el 2% de los enfermos de a LAL su presencia sé a relacionado con pronostico sombrío(6)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Clasificación inmunológica

Los marcadores inmunológicos, al identificar las células a través de sus características antigénicas, han permitido el estudio de las células hematopoyéticas) reconocer estirpes o tipos celulares que difícilmente pueden calificarse mediante métodos morfológicos y cito químicos convencionales; b) establecer subgrupos inmunológicos y citoquímicos convencionales; c) definir poblaciones celulares con propiedades biológicas.

Por lo tanto, mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos (Ag) en la membrana o en el citoplasma de las células, algunos de los cuales son específicos para diferentes poblaciones celulares.(4)

La clasificación por marcadores inmunológicos o anticuerpos monoclonares se subdividen en : (2,9)

1. LAL precursor B
2. LAL T
3. LAL B

CLASIFICACION INMUNOLÓGICA SIMPLIFICADA

Propósito	LAL B	LALT
Definición de línea	CD 79 ^a /CD19	CD3 ^c /CD7
Maduración	CD34/TdT	CD34/TdT

Clasificación de las leucemias agudas linfoblásticas por inmunofenotipo en incidencia en niños. Tiene gran relevancia y actualmente el estudio de los marcadores celulares se considera un requisito indispensable para el diagnóstico de la enfermedad. La clasificación por fenotipos, su correlación con los tipos morfológicos y frecuencia se muestra en la siguiente tabla .(1,4)

Clasificación inmunológica y morfológica de las LAL

Tipo y subtipo	Marcadores	Tipo FAB
LAL de células B		
• B- Inmaduro	TdT+ Ia + CD19+CD10- Cylg- Smlg-	L1,L2
• B-común	TdT+ Ia+ CD19+CD10+ Cylg- Smlg-	L1,L2
• Pre -B	TdT+ Ia+ CD19+CD10+ Cylg +Smlg-	L1
• B	TdT- Ia+ CD19+CD10+ /-Cylg-/ +Smlg+	L3
LAL de células T		
• T-Inmaduro	TdT+CD7+CD2-	L1-L2
• T	TdT+CD7+CD2+	L1-L2
LAL de células "nulas"	TdT+Ia +/-CD19-CD10-CD7-CD2-	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

El comienzo suele ser insidioso, estas se presentan en el momento en que la proliferación de células malignas en médula ósea rompe el equilibrio homeostático, reduciendo progresivamente la producción de plaquetas, eritrocitos y granulocitos(5)

Aproximadamente dos tercios de los niños con leucemia han tenido signos y síntomas de su enfermedad durante menos de 4 semanas en el momento de diagnóstico. Los primeros síntomas son habitualmente inespecíficos y comprenden anorexia, irritabilidad y letárgica, puede haber un antecedente de infección vírica de vías respiratorias. (7)

Algunas bibliografías reportan que el cuadro clínico se presenta en días o semanas, en menos de 6 meses, con una evolución promedio de 4 semanas, debido a la infiltración-reemplazo leucémico y falla de la médula ósea se desarrollan las siguientes manifestaciones (palidez, fiebre ,sangrados) y debido a la infiltración de tejidos y órganos podemos encontrar (hepato-esplenomegalia, linfadenopatía, dolor óseo, parotiditis, recimiento testicular, nefromegalia , síndrome meníngeo, síndrome de compresión mediastinal , síndrome de compresión medular) (20)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las manifestaciones clínicas iniciales en los niños son diversas y reflejan, principalmente el resultado de fracaso de la función medular y de la infiltración blástica en órganos y tejidos extramedulares (4).

En estos pacientes podemos identificar diversos síndromes aisladamente o en combinación(5) (2)

Síndrome Hemorrágico: la hemorragia puede deberse a trombocitopenia por invasión de la Leucémica de medula ósea o coagulopatía por consumo
Anémico: se debe también a invasión tumoral de la medula ósea, la anemia grave se considera un dato de buen pronóstico en la leucemia linfoblástica infantil. (6) es

Síndrome infiltrativo: supone crecimiento de ganglios, bazo o hígado. La esplenomegalia de grado variable con relación al estadio del proceso leucémico, los crecimientos ganglionares se han considerado una característica de las leucemias, suelen ser generalizados, con ganglios libremente móviles, la adenomegalia así como la presencia de masas mediastínicas, se han considerado signos de pronóstico desfavorable.

Infiltración óseas: La expansión de la cavidad medular por la proliferación celular oncoclónica puede causar dolores óseos. Se solicitan radiografías en las cuales se identifican lesiones osteolíticas, desprendimientos del periostio osteoporosis o zona de radio lucidez (2)

Infiltración meníngea : Al ingreso se ha observado en 5 % de los niños y en el 15% de los adultos, pero puede desarrollarse en cualquier etapa, los síntomas de infiltración meníngea son (cefalea, letargo, náuseas, vomito y otras manifestaciones relacionadas con el aumento de la presión intra craneana como el edema de papila, rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudzinkski positivos, el examen de LCR demuestra la infiltración blástica, el encontrar 10 blastos en frotis de LCR basta para hacer el diagnóstico pero si se identifican células anormales el número no es restrictivo.

La infiltración a de sangre periférica con células leucémicas es evidente en dos terceras partes de los pacientes al ingreso y el 60% de los casos se acompañan de leucocitosis de más de 10 000 células por microlitro, una cifra de más de 50 000 células por microlitro se considera de mal pronóstico. (6)(2)

Lo habitual es que la enfermedad se manifiesta de forma subaguda en el curso de varios días o semanas y que los signos y síntomas más frecuentes sean: cansancio, malestar, anorexia, fiebre, infecciones de curso prolongado, hemorragias cutáneas (petequias equimosis) dolores en extremidades y dolor abdominal . (4)

Es muy importante la realización de una historia clínica detallada atendiendo una historia familiar de enfermedades oncológicas, exposición a tóxicas medulares, y atención a signos y síntomas propios de anemia neutropenia y trombocitopenia, en el examen físico hay que valorar el grado de palidez, evidencia de sangrado, signos causa infecciosa, es muy importante la exploración de linfadenopatías en territorios no usuales en los niños (supraclaviculares, epitrocleares y auriculares posteriores)(3)

Los hallazgos mas frecuentes en la exploración física (palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías y púrpura) (4)

DATOS HEMATOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS INICIALES :

- a) Anemia con hemoglobina inferior a 10 g/L en mas del 80 % de los casos
- b) Leucocitosis superior a $20 \times 10^9/L$ en el 30-35% y superior a $100 \times 10^9/L$ en 15 %
- c) Trombocitopenia con cifras de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$

LCR la presencia de blastos en menos del 5 % de los pacientes.

Hallazgo biológico: Elevación de la de la lactodeshidrogenenasa y la hiperuricemia.

En casos con leucocitosis elevadas y grandes vicromeagalias o adenopatías puede producirse, al inicio del tratamiento, un síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal. Alteraciones en los iones y coagulopatía.(4)

Estudios de laboratorio y radiológico necesarios para la evaluación inicial:

■ Biometría hemática:

(leucocitosis 59×10^9 aguda. se mencionaran continuación (5) (3)

- x1 en el 30% de los pacientes o leucopenia en el 50% cifras por debajo de mil y menores de 3mil en el 15% con neutropenia. anemia normocítica y normocrómica con reticulocitos disminuidos por lo general se reporta hemoglobina por debajo de 11 g/ 100 ml y recuento plaquetario trombocitopenia menos de 100.00/ mcl ,(5) (3)

■ Examen general de orina.

■ Pruebas de funcionamiento hepático .

■ Química sanguínea :Urea creatinina sérica, y ácido úrico.

■ Electroforesis de proteínas.

■ Inmunoglobulina.

■ Frotis de sangre periférica:

Cuando la invasión blástica de la sangre periférica es muy grave, no hay dificultad para establecer el diagnostico por lo que en algunas ocasiones no es estrictamente necesario hacer estudio de medula ósea, pero cuando el estudio de sangre periférica se debe realizar aspirado de medula ósea, idealmente se debe realizar junto con el aspirado ,la biopsia de hueso preferentemente en la espina iliaca posterosuperior ; también puede realizarse en la espina anterosuperior o en la cara antero interna tercio proximal de la tibia del lactante(5) (6)

■ Aspirado de medula ósea:

Después de realizar. Frotis con tinción de Wright, si el recuento diferencial hay mas de 25% de linfoblastos en el aspirado de medula ósea se establece el diagnostico. (2).

■ -Biopsia medular:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En algunos casos de leucemia linfoblástica, la infiltración blastica medular puede ir precedida de una pancitopenia e hipoplasia medular transitoria; a repetición de aspirado de medula ósea a intervalos cortos y la practica de la biopsia medular establece el diagnostico. (4)

■ **Análisis de LCR:**

Otro estudio obligado para el diagnóstico y seguimiento es el líquido cefalorraquídeo, el cual se buscara linfoblastos preferentemente por citocentrifuga además d la determinación de glucosa y proteínas (5).

■ **-Estudios de marcadores inmunitarios y enzimáticos en los Blastos, estudio de liquido cefalorraquídeo para citología, glucosa y proteína.**

■ **-Estudios radiológicos**

Nos ayudan a determinar el posible sitio de infiltración; se debe solicitar Radiografías de tórax y lateral (sirve para determinar presencia de adenopatías mediastinales), radiografías simples de huesos largos (permiten observar datos de detención del crecimiento, pequeñas lesiones líticas pelvis, columna y cráneo.

Radiografía simple de abdomen (Sombra renal) opcionales (estudios de citogenética etc.) (5)

En conclusión una historia clinica cuidados, la exploración fisica, el examen de sangre periférica, y fundamentalmente el aspirado de medula ósea y biopsia medular en determinados casos proporcional el diagnostico de leucemia aguda. (4).

La mayoría de los pacientes con leucemia presenta una enfermedad diseminada en el momento del diagnostico, con afección difusa medula ósea y presencia de blastos leucémicos en sangre periférica. El bazo el hígado y los ganglios linfáticos también suelen estar afectados. (7).

Exploraciones previas al tratamiento deben incluir lo siguiente: historia clínica, exploración fisica, exámenes hematológicos, exámenes bioquímicos, aspirado de medula ósea, estudios de marcadores enzimáticos e inmunológicos, estudio citogenético, examen de liquido cefalorraquídeo y fondo de ojo, exploraciones por imagen, exámenes microbiológicos (4)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Las enfermedades que se deben tener en cuenta para el diagnostico diferencial son las que también se asocian fracaso de medula ósea como la anemia aplásica y la mielofibrosis Otras patologías. Que se debe hacer diagnostico diferencial como Púrpura trombocitopenica idiopatica en esta es frecuente encontrar manchas púrpúricas petequias y sangrados. Mononucleosis infecciosa produce cuadro clínico hasta cierto

punto similar, pero el examen cuidadoso del frotis sanguíneo debe identificar los linfocitos atípicos. Artritis crónica juvenil ya que algunos pacientes tienen fiebre inexplicada y dolor articular. (7)

PRONOSTICO:

La sobrevida de los niños con LAL se ha modificado favorablemente en los últimos 50 años. Sin embargo, estos cambios se han debido no nada más a tratamientos más racionales, pero en forma muy importante a la identificación de una serie de factores pronósticos que han contribuido a identificar a una población de niños con pronóstico favorable, otro intermedio y un tercero con pronóstico desfavorable. Los factores identificados inicialmente fueron edad, sexo y aquellos que representan gran carga leucémica como visceromegalia por abajo de la cicatriz umbilical. Otros factores son los de laboratorio incluyendo la hemoglobina, cuenta de leucocitos y cuenta de plaquetas. Otros son la elevación de deshidrogenasa láctica y alteraciones de las inmunoglobulinas. (FP)

Con los esquemas de tratamiento actuales entre el 95 y 98 % de los pacientes alcanza con el tratamiento de inducción a remisión, a 5 semanas, recaída es decir regresión de los signos y síntomas y restauración de la actividad medular sin células blasticas detectables al examen con microscopia convencional. alrededor del 70 % se mantiene durante 5 años en la situación alcanzada después de recibir quimioterapia de consolidación y mantenimiento por 2 años y aproximadamente el 95 % curan definitivamente de la enfermedad leucémica. Una pequeña proporción el 3 % presenta recidivas muy tardías y otra semejante 2 % tiene segundas neoplasias a lo largo de un periodo comprendió en 3 y 20 años (4)

FACTORES PRONOSTICOS: (5,4,3)

Factores pronósticos varían dependiendo de múltiples situaciones; las más importantes son:

- ✓ **Recuento de leucocitos** (mayor de 50 000 /mm³) al momento del diagnóstico,
- ✓ **Edad** (hay riesgo alto por debajo de 2 años y por arriba de 10 años de edad; las edades entre 1 y 9 años es la de mejor pronóstico seguida por la de 10 a 15 años.
- ✓ **Características citogenéticas:** Son de indicativos de alto riesgo los casos con hipodiploidia (menos de 45 cromosomas), indican un pronóstico favorable el hallazgo de hiperdiploidia de 50 o más cromosomas.
- ✓ **Rapidez a la respuesta al tratamiento inicial** es un importante factor pronóstico y puede evaluarse en dos formas: la desaparición o persistencia de blastos circulantes tras 7 días de monoquimioterapia, o la persistencia de blastos en aspirado de médula ósea en el día 14 desde el inicio del tratamiento.-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

✓ **La presencia de grandes visceromegalias, masa mediastínica.**

✓ **Infiltración al SNC al diagnóstico**

✓ **Morfología L2 13**

✓ **Sexo masculino.**

Para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda se agrupan a los pacientes de acuerdo a sus características clínicas con el objetivo de dar el tratamiento ideal de acuerdo al riesgo y pronóstico.

-Riesgo alto:

Cualquiera de las siguientes características
edad: 1 año o menos, o de 10 años o más
Leucocitos. Igual o más de 50 000 por mm³
Morfología; tipo L2
Presentación clínica similar a linfoma

-Riesgo estándar:

Si no cumplen criterios anteriores.

-Riesgo habitual

Niños entre 1 a 10 años

Cuenta de leucocitos menor de 25,000 por mm³

Sin infiltración inicial a SNC, mediastino, testículos ni masa abdominal
Sin alteraciones citogenéticas de mal pronóstico

-Buen pronóstico:

Edad: 2-10 años

Leucocitos : menos de 10 000 por mm³

En la revisión original de los pacientes con plaquetas por debajo de 100 000 por mm³ se consideran en riesgo estándar o riesgo alto, no obstante fueron niños entre 2 y 10 años de edad con menos de 10 000 leucocitos por mm³ (12-14)

En pacientes que no responden al tratamiento experimentan una progresión de la enfermedad y fallecen como consecuencia directa o indirecta de esta. (4)

Se ha observado que aproximadamente el 95 % de los pacientes puede alcanzar una remisión completa después del tratamiento inicial. Y esta se mantiene, no presentara mas manifestaciones relacionadas directamente con la enfermedad. Sin embargo, a consecuencia del tratamiento y de la situación de depresión inmunitaria, pueden aparecer infecciones a causa de gérmenes oportunistas y efectos tóxicos precoces y tardíos por los tratamientos administrados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aproximadamente el 25% de los niños afectados presentan ya sea durante el período de tratamiento o después de suspenderlo, recidiva de la enfermedad que puede originarse en medula ósea, con manifestaciones clínicas ala fase inicial, destacando las del SNC y localizadas en los testículos. (4)

Desde el punto de vista biológico, los niños de bajo riesgo deberían tener una mejor supervivencia que los de alto riesgo, como se informa en la literatura. La pobre supervivencia del grupo de bajo riesgo encontrada en este estudio se puede atribuir a una clasificación inadecuada de estos pacientes debido a la falta de disponibilidad del inmunofenotipo y cariotipo, necesarios para identificar factores pronóstico que determinan la asignación al tratamiento. (9,1)

Factores pronósticos en la LLA.

Factores	Favorables	Desfavorables
Edad (años)	2-10 años	<de 1 año , más de 10 años
Leucocitos	2000o	Mas de 50 000
Presentación linfomatosa	ausente	presente
Infiltrado SNC	ausente	presente
Inmunofenotipo	B común (CD10+)	T, B "nulo"
Citogenética	Hiperdiploia > 50	Hipodiploidias: T (9,22),t (8;14), t (4; 11), t (1;19)
Sexo	femenino	masculino
Subtipo morfológico	L1	L3 y L2
Respuesta días 14	< 5 % blástos en MO	> 25 % blástos en MO

TRATAMIENTO:

En la actualidad, mas de dos tercios de los niños pueden ser curados con moderna técnicas de tratamiento (1)

Con protocolos terapéuticos de los años ochenta aplicados a miles de niños afectados LLA se ha alcanzado una supervivencia sin recidivas(3).

I. QUIMIOTERAPIA

Hay diferentes esquemas quimioterapéuticos para niños con leucemia linfoblástica los cuales se escogen de acuerdo a grupo de riesgo de cada paciente.

la quimioterapia incluye 4 fases.:

1. Inducción a la remisión :

Que es la destrucción rápida de los blastos leucémicos para permitir la recuperación de la función normal de la médula ósea, lo que comúnmente se alcanza en un promedio de 4 semanas usando sulfato de vincristina, prednisona, L asparaginasa; algunos protocolos incluyen una antraciclina de acuerdo al grupo pronostico, se espera 92% de remisión completa en todas, 8-8% son la excepción de una resistencia primaria.}

2.Consolidación:

También conocida como intensificación o reforzamiento, consiste en dar quimioterapia combinada a altas dosis para erradicar la posibilidad de blastos residuales o resistentes; se incluyen varias drogas entre ellas Methotrexato a dosis intermedias, epipodofiloxinas y citosinas de arabinósido.

3.Profilaxis la SNC:

Algunos programas la incluyen desde la fase de inducción a la remisión o como parte de la consolidación y es la aplicación de quimioterapia intratecal vía de punción lumbar, la mayoría incluyen dos aplicaciones por semanas en un promedio de seis. Algunos protocolos incluyen radioterapia al encéfalo y al neuroeje sobre todo a grupos con pronósticos desfavorables.

4.Mantenimiento:

Incluye reinducciones periódicas casi siempre con vincristina, prednisona y de acuerdo al grupo pronostico una antraciclina, además de agentes de sostén como 6-mercaptopurina, methotrexato oral o intramuscular, o thioguanina; el tiempo de tratamiento es de 6 a 30 hasta 36 meses de mantener una remisión completa continua según el protocolo de riesgo.

Recaídas: una recaída significa la reaparición de manifestaciones de actividad leucémica, después de haber obtenido remisión. LA recaída sugiere resistencia a las drogas utilizadas se pueden presentar recaídas a médula ósea, testículo, sistema nervioso central y extramedulares que son excepcionales (ojos, encías , o como tumor sólido) Se tratan con protocolos de quimioterapia combinadas e intensivas, la radioterapia como consolidación y excepcionalmente LAL requerirá de trasplante de médula ósea.(3) (18)

Uno de los esquemas quimioterapéuticos es **MSK-NY II** (utilizado en asientes con riesgo alto o estándar, en el cual se incluyen pacientes con buen pronostico) (12-13-14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Que consiste en las siguientes etapas en la que cada una duración de días y se administran medicamentos específico

Los protocolos de tratamiento vigentes comprenden cuatro componentes: inducción, consolidación con o sin intensificación, tratamiento sobre el SNC y quimioterapia de continuación o mantenimiento. (4).

a) **INDUCCIÓN A LA REMISION:** días de tratamiento Enfermos con infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico, agregar Methotrexate intratecal el día 8vo de tratamiento y 1 299 cGy de radioterapia (Rdt). Espinal durante el primer ciclo de mantenimiento.b)**CONSOLIDACIÓN:** Se inicia preferentemente un DIA lunes, é más cercano al DIA mas 28 de tratamiento o bien cuando la cuenta de neutrófilos este por encima de 500 mm³ y las plaquetas mas de 100, 000 por mm³.c) **PRIMER CICLO DE MANTENIMIENTO:** Corresponde al día 56 de consolidación = DIA 0 Iniciar al tener una cuenta absoluta de neutrofilos mayor de 1000 por mm³ y cuenta de plaquetas por encima de 100 000 por mm³.D) **MANTENIMIENTO No. 2 y subsecuentes:** Esperar 2 semanas o recuperación hematológica y repetir el ciclo sucesivamente hasta completar 2 años de mantenimiento.
Esquema de tratamiento quimioterapeutico para niños con leucemia PRTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA NIÑOS RIESGO HABITUAL: a)INDUCCIÓN A LA REMISION SE INCLUYE PROFILAXIS AL SNC
b)CONSOLIDACIÓN No. 1, c)CONSOLIDACIÓN No 2
.CONSOLIDACIÓN No 3, e) MANTENIEMIENTO , f) PSEUDOREINDUCCION

Existen una infinidad de protocolos de quimioterapia en la literatura, los cuales ofrecen diferentes opciones siguiendo factores de riesgo. En términos generales todos los esquemas de quimioterapia incluyen un periodo de inducción a la remisión de aproximadamente de 4 a 6 semanas de duración y un esquema de mantenimiento que durara hasta completar 24 a 36 meses de duración. Existen excepciones para ciertas leucemias incluyendo la de células B en las cuales el tratamiento se ha acortado a 6 meses. Es indispensable saber que al final del periodo de inducción de la remisión en la leucemia linfoblástico el 90 a 95 % de los pacientes se encontraban con una exploración física normal y una Biometría hematica y cuenta planetaria dentro de la normalidad sin significar que el paciente se encuentra curado de be continuar con su tratamiento (11).

II. TRASPLANTE DE MEDULA OSEA:

En una opción de tratamiento para este tipo de pacientes con resultados favorables sin embargo el rechazo del trasplante y la recaída de la enfermedad son complicaciones de importancia en este procedimiento. El estado de quimerismo es uno de los factores que influyen en la evolución postrasplante, la frecuencia y la gravedad del injerto contra huésped, el limite de efecto injerto contra leucemia(17)

Si la fuente de médula ósea es el paciente, se habla de autotrasplante, si las células progenitoras proceden de un sujeto no idéntico se habla de trasplante alogénico (7)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III: TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS ENRIQUECIDAS CD34+

Es una arma terapéutica que se emplea con éxito en procedimientos oncológicos, el trasplante de células hematopoyéticas haploidentico con enriquecimientos de células CD34+ es una arma terapéutica que permite el tratamiento de enfermos sin donadores hermanos HLA idénticos. Cuando el trasplante alogénico está indicado, solamente el 30 % de los pacientes contará con un hermano HLA idéntico, por lo que se buscan trasplantes alternativos para el grupo de paciente sin donador familiar, como el trasplante de donador no familiar, trasplante de células de cordón umbilical, trasplante autólogo de células hematopoyeicas y últimamente trasplante haploidentico con depleción de células T: (hay un reporte de un caso realizado en la república Mexicana) Por lo que este tratamiento es una arma terapéutica que permite el tratamiento de enfermos sin donadores HLA idénticos. (15)

IV. TRATAMIENTO DE SOPORTE:

Comprende todas aquellas medidas dirigidas a la prevención y tratamiento de las complicaciones inherentes del tratamiento específico de esta enfermedad y de la propia enfermedad.(3) (7) (5)

- ❖ **TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO** Medias como hidratación y alcalinización de la orina evitan la toxicidad derivada de la lisis tumoral, Se han desarrollado fármacos que antagonizan los efectos indeseables de algunos quimioterapeúticos (ácido folínico)
- ❖ **VOMITOS:** Este síntoma es de extrema importancia en los pacientes sometidos a quimioterapia pues limitan el tratamiento y coaccionan problemas graves de desnutrición si no se da ajejo se prolonga el tiempo. Se han desarrollado distintos fármacos los cuales son capaces de frenar el desencadenamiento del vómito por lo que en la actualidad este síntoma ocasiona poco problema permitiendo una correcta administración de los fármacos antineoplásicos.
- ❖ **NUTRICION:** En ocasiones se precisa de apoyo nutricional debido al intenso tratamiento de quimioterapeúticos que recién alta toxicidad gastrointestinal y la disminución de ingesta de alimentos por lo tanto pedida de peso relacionadas con la propia enfermedad y tratamiento. En la actualidad se utiliza nutrición enteral y parenteral.
- ❖ **VIAS VENOSAS.** Se recomienda la aplicación de catéteres de larga duración para favorecerla administración de quimioterapia y toma de muestras, por lo que se evitan las repetidas venopunciones.
- ❖ **SOPORTE TRANSFUSIONAL:** En ocasiones se requiere grandes cantidades de hemoderivados para evitar complicaciones sobre todo en la fase de aplasia.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- ❖ **ASPECTOS PSICOLÓGICOS:** Una de las disciplinas medicas de interés por los problemas psicosociales de los pacientes de los pacientes ha mejorado la calidad de vida de estos pacientes por lo que es necesario contar con un psicólogo.
- ❖ **MANEJO DEL DOLOR**
en los centros multidisciplinarios de aporta tratamiento medico psicológico en cualquier fase de la enfermedad con el objetivo de pallear síntomas que crean angustia en los enfermos,

TRATAMIENTO DE SANTUARIOS:

Se considera santuarios aquellos sitios anatómicos y o fisiológico e los cuáles rutinariamente la quimioterapia no penetra y_o alcanza niveles terapéuticos eficaces para lograr una erradicación de las células leucémicas. Dentro de estos sitios se incluyen el sistema nervioso central y los testículos en estos últimos cuando exista crecimiento de un testículo se debe pensar en esta posibilidad el paciente debe someterse a tratamiento con radioterapia a ambos testículos con la consecuente producción de esterilidad. Por lo que se considera que el tratamiento antileucémico debe tener profilaxis al sistema nervioso central con quimioterapia intratecal. Cuando existe evidencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo se debe considerar el uso de radioterapia a cráneo(11).

CALIDAD DE VIDA DE NIÑO.

Siendo la leucemia una de las principales causas de mortalidad en niños, se ha visto la necesidad de evaluar la atención en fase terminal que contribuyan al apoyo del niño y su familia. En un estudio realizado en la ciudad de México con el objetivo de evaluar la calidad de vida, de aquellos que son atendidos el hospital, en relación con los que se manejan en el hospital, teniendo como resultado que la calidad de vida de los niños atendidos en el domicilio fue buena en 83 % en contraste con 18% de los niños manejados en el hospital. 58% de los padres estuvo a favor de la atención de los niños en el domicilio ya que se favorece la atención del niño por su grupo familiar y social, durante esta fase. (17)

Ante todo se debe de respetar la integridad y dignidad del paciente en esta fase. Debe ser necesario la utilización de analgésicos potentes, sedantes, tranquilizantes y en general cualquier medida que evite el sufrimiento de estos niños. Es necesaria la comunicación amplia y sincera, abierta con los padres del paciente. (11)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

La Leucemia Linfoblástica aguda es padecimiento frecuente en hematología pediátrica, comprende mas del 65% de todos los casos. En cuanto su etiología se desconoce, hay factores predisponentes que se mencionan en la literatura. También se menciona que es mas frecuente en el sexo masculino y en cuanto al tipo morfológico L1 mas frecuente que es la experiencia en el servicio de hematología pediátrica se a encontrando que no concuerda del todo con lo marcado en las bibliografías de ahí su importancia en realizar un estudio en que evalúe la incidencia, la sintomatología mas frecuente y los factores pronósticos al ingreso y evoluciona de los paciente, ya que esta patología es la principal causa de mortalidad en nuestro servicio.

El diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda resulta un dilema para el personal médico clínico, ya que la sintomatología es muy inespecifica por lo que se apoya de estudios de laboratorio: como la biometría hemática, el examen de sangre periférica y fundamentalmente el aspirado de medula ósea que con la presencia del mas del 25 % de blastos no confirma el diagnostico, y biopsia medular en determinados casos. En muchos centros hospitalarios se dificulta diagnostico de leucemia linfoblástica aguda ya que no se cuenta con personal capacitado para la realización de dichos estudios y así ofrecer lo mas oportunamente un tratamiento tomando en cuenta que los protocolos actuales de tratamiento ofrecen un mejor pronóstico para estos pacientes.

Muchos investigadores han reportado un incremento de la sobrevivida de los pacientes y la curación en una porcentaje elevado 80% El empleo de estudios de gabinete para el apoyo en el diagnóstico la leucemia linfoblástica aguda ha tomado auge en los últimos años, ayudando a proporcionar elementos para un diagnóstico más exacto y a su vez excluir otros padecimientos que cursan con sintomatología similar. Dentro de estos estudios se pueden mencionar aspirado de medula ósea es estudios de citogenética , Y hasta la fecha la biometría hemática y frotis de sangre periférica y aspirado de medula ósea constituyen un pilar en el diagnóstico.

El objetivo del presente estudio esta enfocado a identificar la incidencia para tener una estadística en cuanto la presentación clínica y factores pronósticos de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Correlacionarlos con la evolución. Así como plantear un protocolo para el seguimiento de estos pacientes comparativo con otros centros hematológicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Identificar la incidencia, presentación clínica, factores pronósticos y correlacionarlos con la evolución de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Juárez de México.

HIPÓTESIS.

La evolución clínica, diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, mejora el pronóstico de los pacientes.

HIPÓTESIS ALTERNA.

La evolución clínica, diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda es mala con complicaciones importantes.

HIPÓTESIS NULA.

Los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda evolucionan sin complicaciones independientemente de los factores pronósticos y con curación en todos los casos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL.

Identificar la incidencia evolución clínica y factores pronósticos a inicios de la enfermedad y relacionarlas con la evolución del pacientes leucemia linfoblástica aguda .

OBJETIVO PRINCIPAL.

Identificar la incidencia, presentación clínica, factores pronósticos y evolución de los paciente en cuanto el índice de mortalidad, los pacientes que cursan con leucemia linfoblástica aguda.

PLAN GENERAL.

- ✓ Búsqueda de casos de Leucemia Linfoblástica aguda registrados en el servicio de Hematológica Pediátrica del 1 de agosto del 2000 al de 31 de agosto del 2003.
- ✓ Determinación del número de casos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.
- ✓ Revisión de los expedientes encontrados.
- ✓ Aplicar una encuesta para la captación e identificación de los casos.
- ✓ Análisis de datos.
- ✓ Discusión de resultados.
- ✓ Establecer conclusiones de los datos obtenidos y compararlos con la literatura mundial.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.

Todos los pacientes ingresados en el Servicio de Hematológica Pediátrica del Hospital Juárez de México, del 1° de agosto de 2000 al 31 de agosto del 2003, que cumplan con los criterios de inclusión de este estudio.

DETERMINACIÓN DE VARIABLES.

CUALITATIVAS:

- Sexo
- Población mexicana

CUANTITATIVAS:

- Edad (pacientes con edades entre 0 a 16 años 11 meses)
- Sexo:
- Leucocitos iniciales.
- Visceromegalias.
- Infiltración a SNC.
- Morfología.
- Sintomatología mas frecuente al inicio de la enfermedad.
- Tratamiento médico empleado.
- Evolución clínica(fallecimientos, sobrevida, total de pacientes libres de enfermedad)

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio retrospectivo. no experimental, clínico, descriptivo y original.

CRITERIO DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con edades entre 0 a 16 años y 11 meses con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda hospitalizados en el servicio de Hematológica Pediátrica del Hospital Juárez de México en el período comprendido entre el 1° de agosto del 2000 al 31 de agosto del 2003.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

- Pacientes con edad mayor a 16 años y 11 meses
- Pacientes con antecedentes de toxicomanías (alcoholismo, drogadicción)
- Casos reportados antes y después del período establecido en el presente estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con Dx de leucemia linfocítica aguda trasladados a otra unidad hospitalaria.
- Pacientes dados de alta voluntaria del Servicio de Hematológica Pediátrica.
- Expedientes clínicos incompletos
- Pacientes con abandono de tratamiento..

MATERIAL Y METODOS.

Revisión del registro de ingresos al servicio de Hematológica Pediátrica del Hospital Juárez de México del 1° de agosto del 2000 al 31 de agosto del 2003.

Revisión de expedientes clínicos de los casos identificados como Leucemia linfocítica Aguda registrados en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Juárez de México.

Hoja de captura de datos que incluya las variables antes mencionadas (se anexa formato).

La captura de datos se realizará bajo el criterio de confidencialidad para los involucrados en la identificación y evolución de los casos reportados.

Se realizará una investigación aleatorizada de 28 pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará la estadística descriptiva para presentar los resultados obtenidos a través de frecuencias simples y porcentajes.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Cumple con los criterios de la Ley General de Salud en su artículo 17, fracción 1. En la presente investigación no existen riesgos mayores para los sujetos de estudio ya que la investigación es no experimental, por lo que no requiere de consentimiento informado por escrito de los participantes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se revisaron en total 28 expedientes de pacientes que cursaron con Hospital Juárez de México, en el período correspondiente del 1° de agosto de 2000 al 31 de agosto del 2003, obteniéndose los siguientes resultados:

Los factores que se consideraron de mal pronóstico para los pacientes al ingreso : edad, sexo, leucocitos, visceromegalias, infiltrado al SNC y tipo morfológico por lo que se reportaran la cantidad de pacientes en los que se encontraron dichos datos así como el porcentaje.

Del total de pacientes, 12 correspondieron al sexo femenino (48.8%) y 16 al sexo masculino (57.1%), con una relación de 1.3:1.0.

En cuanto a la edad, el promedio obtenido fue de 7.7 años, con un rango entre 1-7 años y 11 a 16 años, de los cuales 1 es lactante menor (3.5%), 4 son lactantes mayores (14%) 6 son preescolares (21.4%), 6 escolares (21.4%) y 11 adolescentes (39.2%).
Encontrando menores de 1 año 1 paciente (3.5%) y mayores de lo años 10 (42%).

El tipo morfológico que se encontró L1 7 paciente (25%), L2 21 pacientes (75%) y L3 no se registraron casos.

Al ingreso se reportaron los siguientes valores de leucocitos 1000-5000 15 pacientes (53.5) de 5000-10000 un total de 2 pacientes (7.1%) 10 000-20 000 se registraron 2 pacientes (7.1%) de 20 000- 30 000 se reportaron en 2 pacientes (7.1%) de 40 000- 50 000 un total de 4 pacientes (14.2%) y Mas de 50 000 en 3 pacientes (10.9%)

La presencia de visceromegalias al ingreso se registro en un total de 20 pacientes (71.4%) y en 8 pacientes no se registraron visceromegalias (28.5%)

Infiltración del sistema nervioso centra solo se presento en 2 pacientes (14.2%) y en el resto 26 pacientes sin evidencia de infiltrado (92.8%).

El tiempo estimado entre el ingreso del paciente al servicio de hematología pediátrica y el inicio de la sintomatología fue. Menos de una semana en 1 paciente (3.5%) 1 semana en 5 pacientes (17.8%) 2 semanas en 2 pacientes (7.1%) 3 semanas en 4 pacientes (14.3%) 1 mes 7 pacientes (25%) 2 meses 1 pacientes (3.5%) 3 meses 1 pacientes (3.5%) 4 meses en 1 pacientes (3.5%) con una media en el inicio de la sintomatología de 5.8 semanas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La sintomatología principal en orden decreciente fue la siguientes: se observo la presencia de hemorragia en 16 pacientes que corresponde a 1 (57%) astenia y adinamia 15 pacientes (53 . 5 %) fiebre en 12 pacientes (42.8%) Palidez en 12 pacientes (42.8%) hiporexia en 9 pacientes (32.1 %) dolor articular y mialgias en miembros inferiores 6 pacientes (21.4 %) cefalea en 6 pacientes (21.4 %) aumento de volumen en ganglios en 6 pacientes (21.4 %) infección de vías respiratorias en 5 pacientes (17.8 %) , Vómito en 5 pacientes (17.8 %) perdida de peso en 4 pacientes (14.2 %) parálisis facial 2 pacientes (7.1 %) dolor abdominal en 2 pacientes (7.1%) nauseas en 2 pacientes (7.1 %) deterioro neurológico en un paciente 3.5 % .

El protocolo de tratamiento que se utilizo en los pacientes de acuerdo a los grupos de riesgo y factores pronósticos (NY II) En 24 pacientes (85.7%) y 4 pacientes no se aplico ninguna tratamiento ya que fallecieron antes o solicitaron su traslado a otra unidad.

De acuerdo a la evolución de los pacientes se reporto 16 pacientes (57%) fallecieron , 7 aun estan en tratamiento (25%) unicamente 1 paciente libre de enfermedad (3.5%) 2 se trasladaron a otra unidad (7.1 %) 2 pacientes abandonaron el tratamiento (7.1%)

La defunción ocurrió en menos de un mes en un paciente (3.5%) durante el primer mes 6 pacientes (21.5 %) , a los 2 meses (14%) al año 3 pacientes (10.7%) a los 2 años 2 pacientes (7.1%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

La leucemia linfoblástica es el cáncer mas frecuente en la infancia y ocupa los primeros lugares en mortalidad infantil Desde el punto de vista epidemiológico se reporta que es mas frecuente en el sexo masculino y el tipo morfológico mas frecuente en niños es L1, En la actualidad la sobrevida de estos pacientes a mejorado debido a los avances técnicos para la realización de un diagnostico y la detección de factores pronósticos para ofrecer un tratamiento ideal para cada paciente de acuerdo al grupo de riesgo.

En los trabajos realizados en nuestro país en los diferentes centros hospitalarios reportan mayor incidencia en varones en relación con las mujeres de 1.5 : a 1.0 Como es el caso del Instituto Nacional de Pediatría (INP) Los datos obtenidos de esta investigación se encontró una relación de 1.3 : 1.0 , observado un patrón muy similar .

La prevalencia por grupos de edad se encontró un mayor numero de casos entre las edades de 12 a 16 años se encontraron 11 pacientes (38.2%), en el INP Se ha observado un pico de incidencia entre los 2 y 8 años y a los 13 años .

De acuerdo a la clasificación morfológica se menciona que predomina el tipo L1 90% de los casos , tipo L2 de 5-15 % , forma L3 solo el 1 % . en el presente análisis el tipo predominante fue el predominante el L2 75% , L1 25% y 0 % para el tipo L3. La explicación posible es que existen variaciones geográficas en los subtipos que tal vez la exposición a agentes leucémicos como sucede en países industrializados incrementa la frecuencia de algunos de los tipos morfológicos y tomando en cuenta que el lugar de residencia para la mayoría de los pacientes fue la ciudad de México y las regiones mas cercanas del estado de México.

La sintomatología de esta patología es muy inespecifica y a menudo se puede confundir con diversas patologías ocasionado retardo en el diagnostico, tomando encuentra que la población pediátrica es mas difícil obtener la sintomatologia en pasantes pediátricos que en los adultos, el tiempo de evolución cuadro clínico hasta el momento de su diagnostico se reporta, que este se de días ,semanas en un lapso no mayor a meses de 6 meses, En nuestra experiencia se encontró en promedio la presentación fue de 7.7 semanas.

La sintomatología como ya se menciono es muy variable pero en estudios realizaos en pacientes INP se documenta mayor predominio para cierta sintomatologia al inicio de la enfermedad observando aproximadamente 65 % de los pacientes refieren astenia, adinamia, malestar general, , palidez, fiebre en 55 % de los pacientes, la presencia de sangrados en 30% de los pacientes. Que es muy similar alo encontrado en HJM Observandose que la sintomatologia predominante se registro un 57% de los pacientes presentaron hemorragias (epistaxis, de tubo digestivo, cerebro) . el 53% se reporto adinamia que es un dato que en el mayor porcentaje de pacientes se refiere, fiebre en 42% de los paciente, palidez 42% , hiporexia 32% de los pacientes, y con menos del 6%

se reporto la siguiente sintomatología dolor articular, mialgias cefalea, la presencia de ganglios, infección de vías respiratorias, perdida de peso, y con menos del 2% la parálisis facial , nauseas, y deterioro neurológico.

En este estudio se demuestra que la sintomatología inespecifica lo que dificulta el diagnostico temprano . En la actualidad la secretaria de salud desarrolla programas en los que se educa ala población en acudir periódicamente al medico (control de niños sano) de esta manera se pudiera detectar de manera temprana alguna sintomatología e iniciar el protocolo de estudio para tener el diagnostico en fases tempranas de la enfermedad. Y canalizarlos a los centros hospitalarios de tercer nivel para su manejo.

Para la realización de un dx oportuno se solicitan estudios de laboratorio una biometria hematica, frotis de sangres periférica el cual se basa en la observación de una blastos y fundamental para el diagnóstico el aspirado de medula óseas que confirma el diagnostico la presencia de blastos que iguale o supere el 25 % de la totalidad celular, actualmente el estudio citoquemimico, ultraestructural inmunológico y. citogenetico detalla do es fundamental para tener una mejor clasificación. Estos últimos se realizan en el INP con mayor exito , en el hospital solo se encontró en dos pacientes se realizo citogenetico por que en las mayoría de las muestras la muestra fue insuficiente.

El pronostico va a depender de los factores pronosticas al inicio de la enfermedad los cuales nos indicaran si el pronostico es favorable o desfavorable.

Se analizaron los pronosticaos desfavorables presentes al inicio de la enfermedad: como son la edad que es indicativa de mal pronóstico edades inferiores a 1 año y mayores de 10 años. Reportando se en este estudio 3.5 % y 42 % respectivamente. Sexo masculino se reporto predominancia 57 % . el tipo morfológico desfavorable es el L2 y L3 registrándose un mayor predominio del tipo L2 en el 75% de los pacientes Cuenta de leucocitos inicial mas del 50000 leucocitos en el 10.9 %y algunos reportan incomedgalias mal pronóstico si se encuentran por arriba de 25mil, la presencia de visceromegalias observándose en un porcentaje de 71.4%, tumor mediastinal en 3.5 % e infiltración al sistema nervioso central solo en 3.5 % . otros factores indicativos de mal pronostico son el fenotipo que solo se reporto en dos pacientes y en los de mas no fue posible realizarla por fallas al momento de la obtención de la muestra : Estos factores pronósticos son utilizados en diferentes centros hematológicos incluyendo al INP .

Es factores indicativos de mal pronostico los pacientes al momento de su ingreso por lo menos tenían un factor presente como es el caso de la presencia de visceromegalias en el 75 % de los pacientes lo que indica que hay infiltración leucemia en higado y bazo principalmente. En este estudio se observa una mayor frecuencia en el tipo morfológico L2 que es indicativo de l pronostico.

El esquema de tratamiento que se utilizo fue el MSJ -NY II de acuerdo al grado de riesgo. Y factores pronostico 24 pacientes iniciaron su ciclos de quimioterapia y 4 pacientes no se realizaron ya que 1 falleció y 2 se trasladaron a otra unidad. , 1 paciente se solicito alta voluntaria. En el transcurso del tratamiento 16 pacientes fallecieron, 2 abandonaron el tratamiento, y 7 actualmente se encuentran en tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La sobrevivida de estos pacientes a mejorado se documenta que es mas del 80 % de los pacientes presenta buena evolución esto favorecido por los avances que se han obtenido para ofrecer un mejor tratamiento. En el presente análisis se reporto que el 57 % de los pacientes fallecieron en un periodo promedio de 5 meses, documentándose en varias bibliografias que la causa principal de muerte son la presencia de infecciones 70% y hemorragias en 20% que solo el 6.8 % resistencia al tratamiento y progresión de la enfermedad.

Se observa un alto grado de mortalidad por lo que se recomienda realizar un protocolo en donde se compare la evolución de los pacientes en otros centros hospitalarios, para saber que factores influyeron en la evolución.

Solo encontró el reporte de un paciente libre de enfermedad (3.5%) que es mucho menor al reportado por la literatura.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

En el presente analisis se confirma que la LLA sigue siendo una de las principales causas de muerte en niños ingresados al servicio de hematología pediátrica y que se requiere de manejo multidisciplinario para ofrecer una mejor calidad de vida en los pacientes, y que a pesar de los avances tecnológicos en la actualidad aun es difícil el diagnóstico de leucemia linfoblástica en etapas tempranas de la enfermedad, debido a lo confuso de su sintomatología e en su mayoría de los pacientes que acuden a este hospital primero son tratados en un primer nivel de atención con diagnósticos erróneos, lo que demora el tiempo de atención especializada y oportuna.

Tenemos que tomar en cuenta que incrementa la mortalidad en la población mexicana aparte de los factores pronósticos iniciales en la enfermedad como es la pobreza tanto económica, como cultural la limitación a centros hospitalarios de atención medica el estado nutricional que se en ocasiones esta presente antes de la enfermedad. Los grandes avances en el éxito de su tratamiento comprenden un período de 50 años durante el cual ha dejado de ser una condición uniformemente fatal para constituirse en una enfermedad con una tasa de curación entre 65% y 75% en los países desarrollados. Los progresos realizados en la década de 1990 con relación a la caracterización molecular, cariotipo e inmunofenotipo de los blastos leucémicos ha mejorado la comprensión de la biología de la LLA y ha refinado los criterios de clasificación de riesgo, lo cual permite la asignación adecuada de los pacientes a diferentes esquemas de tratamiento. La combinación de estos avances, sumada a la continua mejoría en las medidas de soporte, ha producido la tasa de curación mencionada. Sin embargo, en países en vías de desarrollo como México, las limitaciones económicas y las políticas de salud no han permitido implementar en todos los centros la infraestructura necesaria para brindar el manejo óptimo a estos pacientes lo cual se traduce en tasas de curación más bajas y una sobrevida mucho más corta.

Existe una clara evidencia de la necesidad de que los niños con LLA sean tratados en centros hospitalarios en donde estén disponibles protocolos de tratamiento actualizados, agentes citotóxicos efectivos y donde sea posible brindarles adecuadas medidas de soporte incluyendo terapia con derivados sanguíneos, hallazgo y tratamiento de complicaciones infecciosas, atención cuidadosa a las necesidades metabólicas y nutricionales del paciente y soporte psicosocial permanente para el niño y su familia por lo anterior contribuye a disminuir la tasa de mortalidad y a elevar la supervivencia a largo plazo.

El presente estudio resalta el alto grado de mortalidad por lo que sugiere la realización de estudios de investigación y protocolos de tratamiento que permitan obtener resultados epidemiológicamente válidos en comparación con otros centros hematológicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. L. Sierrasesumaga et al. Oncología pediátrica. Interamericana. Mc Graw- Hill. 1992 252-70
2. Santos Abel Bello , síndromes Hematológicos en Pediatría Edit. Masc Graw Hill 1998.
3. Et al. BSCP Can LEUCEMIA LINFOBLASTICA EN NIÑOS Vol 30 junio 2001
4. Sans- Sabrafen J Hematología clínica, Mosby/ Doyman 3ª edición Barcelona 1994 , 320-330
5. Arturo Loreto Abdala Medicina interna pediatría, Mc Graw-Hill- interamericana México 1997
6. Ruiz G. J. Fundamentos de Hematología Pediátrica , Panamericana 2da edición 2000.
7. Nelson. Tratado de Pediatría Mc Graw-Hill-Interamericana , 16 edición , 2001, 1683-89) TI
8. Abel Bello . Hematología Básica, panamericana 3ra edición 2001
9. et al . Leukemia acute an children Medical and Pediatric Oncology 32: 411-415 , 1999.
10. J. Sánchez et al . Tendencia de leucemia linfoblástica en la ciudad de México , Salud publica Vol 42, No 5 20002
11. Et, al Cáncer en niños PAC P1 Tomo II academia Mexicana de pediatría 1997.
12. et al La importancia de los factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda en la población en vías de desarrollo. Revista Nacional de cáncer en Mexico 2000 ; 46 (4) 260.266
13. et al Leukemia acuteJ clínica Oncolol 1986 VOL 4 744-52
14. et al Esquema de tratamiento en niños con leucemia linfoblástica .Cáncer 1993 72 3120-30
15. et al. Trasplante de células hematopoyéticas enriquecidas cd34 + donador familiar con tres locus HLA incompatibles. Boletín Hospital Infantil de México V 59 agosto . 2002.
16. et al Calidad de vida del niño leucémico en fase terminal Boletín del hospital infantil de México vol julio 2002
17. et al . Aanalysis del quecinerismno en niños con leucemia después del trasplante de medula óseas Boletín del hospital infantil de Mexico. Vol. Julio 2002
18. M. Revollo . Resultado de tratamiento del niño con LLA Colombia Medica. 1999 30: 146-54.

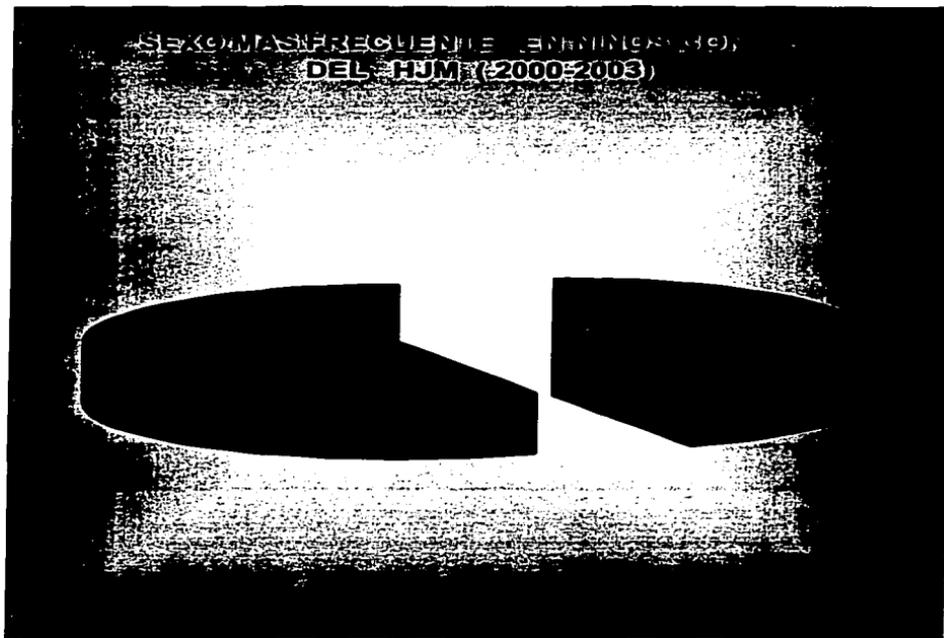
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN. SALE
DE LA BIBLIOTECA

PAGINACIÓN DISCONTINUA

GRAFICA SEXO MAS FRECUENTE EN NIÑOS CON LLA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO (2000-2003)

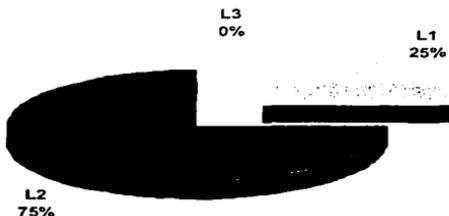


Fuente: Archivo clinico del HJM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA . TIPO MORFOLÓGICO MAS FRECUENTE EN NIÑOS CON LLA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO (2000-2003)

TIPO MORFOLOGICO MAS FRECUENTE EN NIÑOS CON LLA EN NIÑOS DEL HJM (2000-2003)

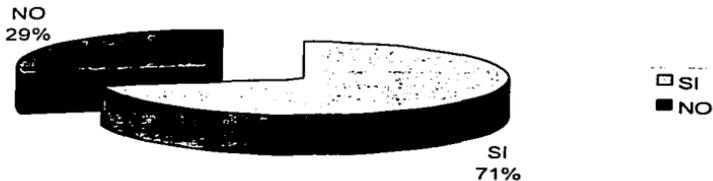


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuente: : Archivo clinico del HJM

GRAFICA : PRESENCIA DE VISCEROMEGALIAS AL INGRESO DE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA EN HOSPITAL JUÁREZ DE Mexico (2000-2003)

VISCEROMEGALEAS PRESENTES AL INGRESO



Fuente: : Archivo clínico del HJM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA PRESENCIA DE INFILTRADO AL SNC AL INGRESO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO (2000-2003)

PRESENCIA DE INFILTRADO AL SNC AL INGRESO

SI
 NO

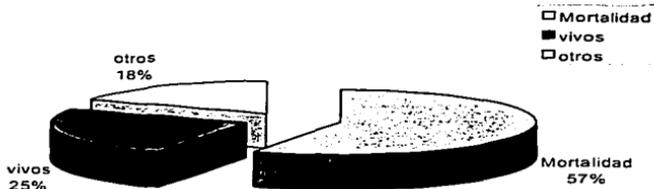


Fuente: : Archivo clinico del HJM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA MORTALIDAD DE NIÑOS CON LLA HJM (2000-2003)

Grafica de mortalidad

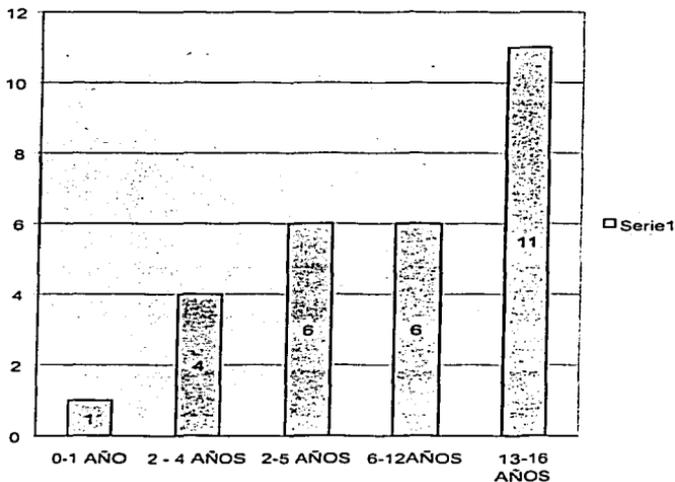


Fuente: : Archivo clinico del HJM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA POR GRUPO DE EDAD SEXO EN PACIENTES CON LLA EN DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO (2000-2003)

GRUPO DE EDAD LLA

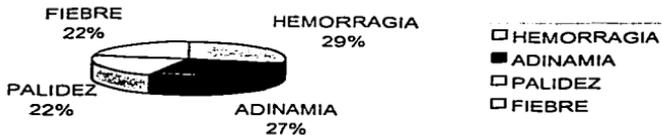


Fuente: : Archivo clinico del HJM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA SÍNTOMAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE Mexico (2000-2003)

SINTOMATOLOGIA MAS FRECUENTE



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuente: : Archivo clinico del HJM

GRAFICA EDADES DE RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO (2000-2003)

EDAD DE RIESGO PACIENTES LLA



TECIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuente: : Archivo clinico del HJM