



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ALTERACIONES EN LA BIOMETRIA HEMÁTICA
EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
DURANTE EL PERIODO DE VIGILANCIA.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



P R E S E N T A

DRA. DANIELA OLVERA CARAZA

TUTOR DE TESIS

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO

México DF, 2016.



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.

ÍNDICE

Introducción.....	04
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	12
Preguntas de investigación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Clasificación de la Investigación.....	15
Material y métodos.	15
Definición operacional de variables.....	17
Descripción del estudio.	20
Análisis estadístico.....	21

Principios éticos y buenas prácticas clínicas.....	22
Financiamiento.....	23
Resultados.....	24
Discusión.....	38
Cronograma de Actividades.....	41
Referencias.....	42
Anexos.....	44

ALTERACIONES EN LA BIOMETRIA HEMÁTICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DURANTE EL PERIODO DE VIGILANCIA.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una patología caracterizada por proliferación clonal de progenitores linfo-hematopoyéticos secundaria a una alteración citogenética que causa disregulación en la proliferación celular con alteración en la diferenciación de linfocitos T y B. Representa la neoplasia más frecuente en pediatría ya que constituye el 25% del cáncer infantil. La incidencia anual en países desarrollados es de 3.7 a 4.9 casos /100 mil niños menores de 14 años. Presenta un pico de incidencia entre 2-5 años con una tasa de 80 casos por millón por año (1) que disminuyen a 20 por millón en niños de 8 a 10 años de edad. (2)

Cada año aparecen en los países occidentales entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por cada millón de habitantes. La Sociedad Americana del Cáncer estima que 2,700 niños son diagnosticados con leucemia en los Estados Unidos cada año. El 81.5 % corresponden a leucemia linfoblástica aguda, el 18.5 % restante representa los casos de leucemia mieloide aguda. Las leucemias crónicas son infrecuentes en la edad pediátrica y representan <1%. (2)

En México en el año 2000, se presentaron 1926 casos nuevos. Es una enfermedad con alto índice de curación que superan el 80% a 5 años con esquemas de quimioterapia intensos. Durante 2011, de cada 100 personas menores de 20 años con tumores malignos, 59 tuvieron una neoplasia linfo-hematopoyética, siendo principalmente leucemia. Las defunciones registradas en México para el 2001 en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en el grupo de edad de 1 a 4 años fue de 232 para una tasa de 2.69 por 100.000 habitantes y para el grupo de 5 a 14 años el número de muertes por leucemia fue 588 para una tasa de 2.60 por 100.000 habitantes (2,3). La tasa de letalidad hospitalaria más alta en la población menor de 20 años en 2011, se observa entre los jóvenes de 15 a 19 años (5.1 de cada 100 hombres y 5.7 de cada 100 mujeres). (2)

En la Encuesta Nacional de Cáncer 2012 se estimó que existe un incremento del 10% en la incidencia de cáncer en países en desarrollo en relación a países desarrollados. Se espera un crecimiento aun mayor derivado de la distribución de la población en estos países debido a que más de 40% de población es joven y en expansión. Desde 2010 en México el cáncer es la segunda causa de mortalidad en niños entre 4-15 años. (4)

Existe un predominio de la enfermedad en el género masculino en 54.4%. La incidencia de leucemia en 2012 fue de 78.1/1,000,000 habitantes. (5)

La etiología de la leucemia es multifactorial; algunas condiciones genéticas como síndrome de Down predisponen a padecerla ya que para estos pacientes existe un incremento de 30% en el riesgo de padecer leucemia en relación a la población general. Otro factor predisponente son las inmunodeficiencias primarias ya que el 5% pueden presentar una neoplasia. Dentro de los factores ambientales se incluye exposición a radiación ionizante que constituye el agente cancerígeno mejor documentado. La relación causa-efecto no es lineal sino que depende de la intensidad, fuente de radiación, dosis total recibida, duración temporal de la exposición, edad a la que ocurre la exposición, susceptibilidad individual. (6)

La exposición preconcepción ocupacional de los padres se ha asociado a un riesgo mayor de desarrollar Leucemia aguda linfoblástica en sus descendientes. Los exámenes radiológicos a las mujeres embarazadas (<10 Rads) incrementa hasta el 50% la probabilidad de desarrollar leucemia en hijos expuestos, con incremento del riesgo directamente relacionado con el número de exámenes realizados. Otros agentes como la exposición paterna/materna a alcohol y tabaco así como agentes virales incrementan el riesgo de leucemia en <5% de los casos. (6)

De acuerdo al Hospital San Judas en Memphis Tennessee, debido a la mejoría en los métodos de diagnóstico y tratamiento, las tasas de curación en niños superan el 80% con protocolos de Terapia Total XIII y XV. En la actualidad se toman en cuenta los factores pronósticos para predecir qué pacientes pueden ser curados con tratamientos de menor intensidad y se definen categorías de riesgo bajo, estándar, alto y muy alto. El uso de protocolos ajustados al riesgo ha mejorado la supervivencia al mismo tiempo que limita la toxicidad. Algunos de los factores implicados en el pronóstico favorable tienen relación con el paciente son: edad de 1-10 años, sexo femenino, cuenta leucocitaria al diagnóstico <50mil leucocitos, buena respuesta a la inducción y ausencia de alteraciones citogenéticas. (7) De acuerdo al Children's Oncology Group (COG) quienes estudiaron a la población estadounidense de diversos centros en busca de herramientas de diagnóstico con sensibilidad >90% se agrega a la definición de riesgo Estándar a pacientes con <1% de linfoblastos en sangre periférica al día 8 y menos de 0.01% de linfoblastos en médula ósea al día 29. Los pacientes de alto riesgo no cumplen estos criterios o tienen enfermedad extra-medular voluminosa que hace inapropiado tratarlos como riesgo estándar. Se consideran pacientes de muy alto riesgo aquellos que presentan alteraciones citogenéticas desfavorables como cromosoma Philadelphia, hipodiploidia, re-arreglos cromosómicos o falla a la inducción. (8)

La supervivencia libre de evento a 5 años varía de acuerdo a los grupos de riesgo: 95.5% para el bajo riesgo a 30-80% para pacientes de muy alto riesgo. (1)

De acuerdo a Pietters 2007, quien estudio 17 grupos de lactantes 0-12 meses en 22 países, la leucemia linfoblástica aguda en el primer año de vida tiene el peor pronóstico con 20% para los pacientes menores de 90 días. A través del tiempo, las tasas de supervivencia han mejorado, sin embargo la esta mejoría se conserva en todos los grupos de riesgo excepto en los menores de 1 año de edad. En países en vías de desarrollo, el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica no obtiene los mismos resultados que en países desarrollados como lo demostró Abboud en Líbano en donde se estudio una población de pacientes con leucemia aguda linfoblástica y se comparó con Protocolos aplicados en Europa como el grupo BFM en donde encontró que el retraso en el diagnóstico, abandono del tratamiento y muertes secundarias a toxicidad con medidas de soporte sub-óptimo modifican la supervivencia. (1)

El cuadro clínico a la presentación incluye: síndrome infiltrativo caracterizado por dolor óseo en 48%, hepato-esplenomegalia en 61 y 68%; adenomegalia en 50%; síndrome constitucional en 30%, síndrome anémico en 45% cuya manifestaciones son fatiga y palidez. El síndrome purpúrico se caracteriza por petequias y hemorragias que aparecen en 48% y son el resultado de infiltración a médula ósea. La fiebre es el síntoma más común de presentación identificado por los familiares y ocurre en 61% de los casos; esta relacionado a procesos infecciosos subyacentes. En paciente con leucemia de células T hay masa mediastinal en 30% de paciente por lo que puede haber dificultad respiratoria y estridor. (7)

Es importante considerar el involucro a sitios santuario como testículo y sistema nervioso central (SNC). Algunos síntomas de infiltración a SNC son cefalea, vómito, letargia, rigidez de nuca, que se presentan en 1-5% de los pacientes al diagnóstico. En leucemia linfoblástica T y B maduras se presentan en 5-10%. Puede haber parálisis de pares craneales. El involucro testicular al diagnóstico ocurre en <5% de los casos y si se manifiesta como incremento de volumen testicular indoloro. (7)

En la evaluación inicial debe obtenerse biometría hemática con frotis de sangre periférica para clasificación morfológica. En la biometría hemática se analiza la cuenta leucocitaria, anemia, neutropenia y trombocitopenia secundaria a la inhibición de hematopoyesis por infiltración medular. El 20% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica no tienen linfoblastos en sangre periférica. La aparición de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre en 10 a 16% de los casos, mientras que neutropenia o leucopenia se encuentran en 20 a 40%. En algunos casos hay eosinofilia reactiva que precede por meses al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. (9)

La sensibilidad y especificidad de la biometría hemática en la detección de leucemia aguda linfoblástica es diferente para cada parámetro. Para presencia de linfoblastos en sangre periférica la sensibilidad es de 83.8% con especificidad de 78%. Al excluir a los pacientes con leucopenia (<1000leucocitos/dL) la sensibilidad se incrementa a 89%. Con métodos de diagnóstico actuales la sensibilidad para linfoblastos en sangre periférica puede alcanzar 95%. (10)

El estándar para el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica es el aspirado de médula ósea, que confirma el diagnóstico y permite realizar tinciones especiales de inmunohistoquímica, inmunofenotipo, análisis citogenético y molecular que ayudan a clasificar morfológicamente a los pacientes De acuerdo al Sistema de Clasificación Franco-Americana-Británica (FAB):

- L1: Linfoblastos pequeños con escaso citoplasma y nucléolos conspicuos. Representan el 85% de todos los casos de leucemia aguda linfoblástica
- L2: Linfoblastos de mayor tamaño que L1. Las células demuestran heterogeneidad en e tamaño, nucléolos prominentes, abundante citoplasma. L2 representan el 14% de los casos.
- L3: Linfoblastos grandes y con notable basofilia en el citoplasma. Tienen vacuolas prominentes y son idénticos a las células del linfoma de Burkitt. Representan el 1% de los casos de leucemia aguda linfoblástica. (1)

Aunque el sistema FAB se utilizó en el pasado, ya no es el único método de clasificación actual porque el diagnóstico se complementa con técnicas moleculares e inmunofenotipo. (7)

El aspirado de médula ósea se realiza en hueso esponjoso con asepsia, antisepsia, anestesia local y colocación de campos estériles. Consiste en obtener mediante punción con aguja de Yamshidi en prominencia iliaca una muestra de 1 ml de tejido que contiene precursores hematopoyéticos, estos precursores se colocan en extendido mediante una laminilla y se tiñen con el tren Wright que permite su análisis al microscopio. En la muestra se espera encontrar precursores hematopoyéticos y se realiza un conteo de 100 células para establecer los porcentajes de los precursores. En médula ósea de individuos sanos se espera encontrar las siguientes proporciones: mieloblastos 0.6%, promieloblastos 1.4%, Mielocitos 7.6%, meta mielocitos 10.6%, bandas 21.6%, segmentados 29%, pro linfocitos 0.6%, linfocitos 125, monocitos 1.8%, células plasmáticas 0.4%, megacariocitos 0.6%, pro-eritroblastos 0.2%, eritroblastos basófilos 1%, eritroblastos policromatófilos 11%, eritroblastos ortocromáticos 1.2% y células reticulares 0.8%. Se considera leucemia aguda linfoblástica cuando hay > 25% de linfoblastos. (8)

Por inmunofenotipo, los linfoblastos pueden clasificarse como T o B de acuerdo a los receptores que expresan en su superficie. La leucemia de células B maduras representan 1-3% de los casos de leucemia aguda linfoblástica. Las células de linaje B representan el 80%, incluye linfoblastos que expresan CD19, CD20, CD24, CD22, CD21, ó CD79. Los precursores de células B pueden ser sub-clasificados como pre-B tempranos, pre-B, o pre-B transicionales pero la distinción entre estos subtipos no es clínicamente relevante.

Las células de linaje T representan el 10-15%, expresan CD3 y se clasifican en timocitos tempranos, intermedios ó tardíos; el 10% son precursores tempranos de células T y se caracterizan por ausencia de CD1a y CD8 CD5 débil y uno ó mas marcadores mieloides como CD117, CD34, CD13, CD33. (1)

En 80% de los linfoblastos hay alteraciones citogenéticas específicas que pueden encontrarse con cariotipo y técnicas moleculares. Las leucemias de linaje B tienen variaciones cromosómicas que en 50% de los casos les confieren pronostico favorable como t (12:21) p13q22 cuyo gen de fusión es ETV6-RUNX1 conocido también como TEL-AML1 representa 20-25% de los casos. La hiperdiploidia que es la presencia de mas 50 cromosomas/célula se identifica en 25% de los casos y se asocia a trisomías no aleatorias en X, 4,6,10,14,17,18 y 21. La trisomía 4 y 10 confieren un pronostico favorable. Otras alteraciones que confieren pobre pronóstico son hipodiploidia, arreglos de gen MLL t(4;11)(q21;q23) que ocurre en 6% de los casos, cromosoma Philadelphia t(9;22)(q34;q11) en 3% de los casos, amplificación interna del cromosoma 21 en 2% de los casos Existen otras anomalías cromosómicas de significado incierto como t(1;19)(q23;p13) cuyo gen de fusión se llama E2A-PBX1 en 4% de los casos que confiere pobre pronostico porque incrementa el riesgo de recurrencia al sistema nervioso central (1).

La respuesta al tratamiento es el factor pronóstico más importante en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. El método actual se conoce como detección de enfermedad mínima residual y consiste en la detección de transcritos quiméricos generados por genes de fusión, detección clonal de TCR o re-arreglos en cadenas pesadas de inmunoglobulinas para identificar linfoblastos en médula ósea de recuperación después de quimioterapia. Todos los métodos para detectar enfermedad mínima residual tienen una sensibilidad mayor de 95% y son más precisos que la detección morfológica. Existe correlación entre la carga al final de la inducción y el pronóstico de los pacientes lo que permite asignar riesgo de recaída. (5)

El tratamiento de leucemia linfoblástica aguda se basa en quimioterapia. Los protocolos de tratamiento se divide en 3 fases: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. La duración total del tratamiento es de dos años.

La terapia pre-sintomática al sistema nervioso central es una parte clave en la mejoría de la supervivencia. Algunos protocolos de tratamiento incluyen una fase de Intensificación tardía. (1)

Una vez que se ha completado la fase de mantenimiento, los pacientes que se encuentran en remisión completa continua por 30 meses pasan a la etapa de cese electivo de quimioterapia. La finalidad del seguimiento consiste en detectar recaída y evaluar la toxicidad a largo plazo por el tratamiento. Dentro del protocolo de vigilancia del paciente con leucemia linfoblástica aguda se realiza evaluación clínica y biometría hemática. Existen múltiples enfoques del seguimiento de pacientes con leucemia aguda linfoblástica, ya que algunos grupos consideran que la presencia de signos y síntomas en la evaluación periódica son la mejor manera de predecir recaída. Otros grupos utilizan biometría hemática en cada evaluación, incluso con realización de aspirado de médula ósea en pacientes asintomáticos. (11)

La biometría hemática tiene una sensibilidad y especificidad diferente para los diferentes parámetros que se alteran en el estudio: La identificación de linfoblastos en sangre periférica tiene una sensibilidad de 94.4% (IC 95%; 91.2-96.6) y especificidad de 91.9% (IC95% 89.0-94.1) El valor predictivo positivo es de 88.4% (IC95% 84.4-91.5) y el valor predictivo negativo es de 92.6% (IC95% 93.9-97.7) de acuerdo a estudios realizados en Estados Unidos con un contador automatizado en donde se analizaron 815 muestras en busca de linfoblastos en sangre periférica. El resto de los parámetros como anemia, trombocitopenia y linfocitosis presentan sensibilidad y especificidad menor a 60%. (12)

De acuerdo a los Protocolos Técnicos Nacionales, México 2010, para los pacientes con leucemia aguda se solicita una valoración mensual por los primeros doce meses con exploración física completa y biometría hemática. Al inicio del primer año de vigilancia se realiza determinación de pruebas de función tiroidea, niveles de hormona crecimiento, valoración por psicología y estomatología. Durante el segundo se realiza exploración física completa y biometría hemática cada 3 meses y se espacia cada 4 meses para el tercer año y cada 6 meses en el cuarto y quinto año. De acuerdo al Protocolo de Alto riesgo, no es necesario ni justificable realizar aspirado de médula ósea una vez terminada la evaluación final a menos que exista sospecha clínica o alteraciones en la biometría hemática. El riesgo de recaída es mayor en los primeros dos años de vigilancia. (13)

En centros oncológicos pediátricos de Estados Unidos como el Hospital Pediátrico de Investigación San Judas se da seguimiento a pacientes con leucemia cada mes durante el primer año, cada 2 meses durante el segundo año y cada 3 meses a partir del tercer año con exploración física y citometría hemática. (14)

En la actualidad de acuerdo a los Protocolos de Terapia Total para leucemia aguda linfoblástica del Hospital de Investigación San Judas realizados en Memphis, Tennessee; en los últimos 10 años, pese a quimioterapia intensa ajustada al riesgo, 15-20% de los pacientes aún presentan recaída. (11) Se define como recaída a la presencia de Leucemia aguda linfoblástica manifestada clínicamente o mediante alteraciones en biometría hemática en pacientes asintomáticos y presencia de >25% de linfoblastos en médula ósea (9,12). Henze y colaboradores encontraron en el grupo de estudios de recaídas de BFM en 1993 que la detección temprana de recaída puede llevar a disminución de la morbilidad, altas tasas de remisión y mejor supervivencia a largo plazo. En cambio Rubnitz y colaboradores estudiaron un grupo de 43 pacientes con leucemia aguda linfoblástica provenientes de 4 centros distintos en Estados Unidos y encontraron que aunque 66% de los pacientes con recaída logran una segunda remisión, la supervivencia a 5 años es de 21% +4% y el tiempo a la recaída es el único factor pronóstico. (14)

De acuerdo a Gandhi, quien estudio a 48 pacientes menores de 18 años con leucemia aguda linfoblástica en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Londres los síntomas a la recaída son en orden de frecuencia: dolor óseo, fiebre, incremento de volumen testicular, letargia, hiporexia, gingivorragia, epistaxis, vómito, cefalea, visión borrosa. Rubnitz coincide en que dolor óseo y articular, fiebre, petequias sangrado y fatiga son los síntomas principales a la recaída. En el 70% de los pacientes, estos síntomas se presentan por menos de 4 semanas antes del diagnóstico de recaída y son semejantes a los que se presentan al diagnóstico inicial. El 80% presenta dos o mas síntomas al momento de recaída. (14,15) Para los pacientes en vigilancia se considera biometría normal cuando hay Hemoglobina >10, plaquetas >100,000, leucocitos 4-15mil/dL con Neutrófilos totales de 1000. (16)

En pacientes con leucemia aguda linfoblástica, la biometría hemática durante la vigilancia, es de utilidad para descartar anemia, leucocitosis, neutropenia, trombocitopenia o presencia de linfoblastos en sangre periférica que sugieran infiltración a médula ósea. La presencia de linfoblastos en sangre periférica no siempre refleja la carga tumoral que se encuentra en médula ósea ya que puede haber infiltración medular sin salida de células inmaduras a la sangre periférica (4) Existe un 10% de pacientes asintomáticos al momento de la recaída y que presentan alteraciones en la biometría hemática, sin embargo este tipo de detección no ha modificado el pronóstico de los pacientes. (6)

De acuerdo a Gandhi y colaboradores, en Londres durante el año 2003, se realizaron en promedio 27 biometrías hemáticas para cada paciente en un periodo de 5 años de vigilancia después de completar el tratamiento con tasas de detección de pacientes asintomáticos en recaída que alcanzan 0.08%. Su valor para detectar recaída temprana en leucemia para pacientes asintomáticos es cuestionable ya que produce ansiedad en los pacientes y la detección en pacientes asintomáticos es muy baja.

Por otro lado el 48% de los pacientes que presentaron recaída tuvieron biometría hemática normal durante el seguimiento. (15) Rubnitz concluyó que la realización rutinaria de biometría hemática sirve para detectar 0.02% de recaída en pacientes asintomáticos. (14)

La realización de biometría hemática en el seguimiento del paciente en vigilancia de leucemia linfoblástica aguda genera gastos en salud ya que implica la realización de por lo menos 12 exámenes al año. El costo de la realización de biometría hemática en México es de entre \$45 y \$500 pesos. En el Instituto Nacional de Pediatría el objetivo de la biometría hemática es predecir la recaída y adicionalmente documentar procesos infecciosos concomitantes durante la vigilancia. (17)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se considera que la Leucemia Aguda linfoblástica es la neoplasia más frecuente en pediatría con 40 % del cáncer infantil. Su porcentaje de curación alcanza en 80% con protocolos actuales. De acuerdo a lo reportado en la literatura por Rivera-Luna et al, en 2012 hubo 2,671 casos nuevos de leucemia aguda linfoblástica en pacientes de 0 a 18 años reportados en México siendo la más frecuente en nuestro país. El hecho de ser una neoplasia con altos índices de curación genera una cifra elevada de pacientes en vigilancia posterior a la administración del esquema de quimioterapia.

La biometría hemática es una prueba que se utiliza en el seguimiento de pacientes con leucemia aguda linfoblástica para predecir recaída. Se utiliza en los primeros cinco años con intervalos regulares para detectar tempranamente a pacientes asintomáticos con recaída a médula ósea.

La forma principal de detección de recaídas consiste en identificar síntomas en los pacientes, los cuales incluyen fatiga, palidez, epistaxis, petequias, fiebre, cefalea y crecimiento testicular. En estos pacientes se solicita de forma dirigida biometría hemática para mejorar la utilidad diagnóstica de detección. La biometría hemática se altera por otros procesos infecciosos del paciente en vigilancia sin que esto necesariamente implique recaída como infecciones de vías respiratorias superiores, anemia ferropénica y megaloblástica así como trombocitopenia transitoria sobre todo al iniciar el periodo de vigilancia. Es importante conocer las alteraciones más frecuentes en biometría hemática de pacientes con y sin recaída para determinar cuales hallazgos requieren un abordaje mayor para iniciar tratamiento oportuno.

JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia infantil más frecuente. Es una enfermedad curable en 80% de los casos con protocolos de tratamiento actuales. Esta tasa de curación permite que exista un amplio número de pacientes en vigilancia que requieren seguimiento ya que el 5-20% de los casos presentan recaída de la enfermedad durante este periodo; entre los pacientes que no van a recaer se presentan procesos infecciosos que pueden alterar la biometría hemática sin que esto implique recaída.

La detección de la recaída a médula ósea se realiza mediante examen físico y ante síntomas clínicos de recaída se solicita aspirado de médula ósea que es la prueba estándar de diagnóstico en donde se considera recaída si presenta más de 25% de linfoblastos.

La biometría hemática es un estudio de fácil realización que nos da información indirecta de recaída en pacientes asintomático cuando existe anemia definida como hemoglobina <10mg/dL, neutropenia con neutrófilos totales <1500 células/mcL, leucocitosis >10,000 células/mcL y trombocitopenia con plaquetas <150,000/mcL y/o >1 linfoblasto en sangre periférica. Permite detectar la recaída 2 meses a 15 días antes de que el paciente presente síntomas clínicos. Puede ayudar a detectar procesos infecciosos concomitantes; sin embargo se desconoce la frecuencia de alteraciones en este estudio en pacientes con leucemia aguda linfoblástica durante el periodo de vigilancia.

En el Instituto Nacional de Pediatría se detectan 35 casos nuevos de leucemia aguda al año, en pacientes en edad pediátrica de los cuales el 85.6% representa Leucemia aguda linfoblástica. Considerando los últimos 15 años en que se ha estandarizado el seguimiento y vigilancia de pacientes con esta patología consideramos que hay 450 pacientes tratados en este periodo. De ellos el 80% alcanza el periodo de vigilancia. Los pacientes se siguen mensualmente durante los primeros doce meses, cada 3 meses durante el segundo año, cada 4 meses durante el tercer año y semestralmente en cuarto y quinto años con lo que se realizan en promedio 23 tomas de biometría hemática por los primeros cinco años.

La realización del presente estudio permitirá conocer las alteraciones más frecuentes de la biometría hemática en estos pacientes, lo cual favorecerá la identificación temprana de recaída instalando programas de tratamiento oportunos disminuyendo riesgo de complicaciones con incremento de la calidad de atención de los pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cual es la frecuencia de pacientes **sintomáticos** y no sintomáticos con recaída de leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015?
2. ¿Cual es la frecuencia de alteraciones en la biometría hemática anemia, neutropenia, trombocitopenia y/o presencia de linfoblastos de pacientes **asintomáticos** en vigilancia de leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015
3. ¿Qué patologías presentan los pacientes con alteraciones en la biometría hemática durante el periodo de vigilancia de leucemia aguda linfoblástica diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en el Periodo de enero 2005 a diciembre 2015?
4. ¿Cuál es el costo generado por la realización de biometrías hemáticas en pacientes en vigilancia diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en el Periodo de enero 2005 a diciembre 2015

HIPÓTESIS

1. La frecuencia de recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en vigilancia es de 15-20% . Del total de recaídas la frecuencia de pacientes **sintomáticos** es de 95% y los pacientes no sintomáticos con recaída de leucemia aguda linfoblástica representan <5% de los casos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015
2. La frecuencia de anemia, neutropenia, trombocitopenia y/o presencia de linfoblastos en la biometría hemática de pacientes **asintomáticos** en vigilancia de leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015 será del 20%.
3. Las patologías que presentan los pacientes con alteraciones en la biometría hemática durante el periodo de vigilancia de leucemia aguda linfoblástica son infecciones de vías aéreas superiores en 20%, gastroenteritis en 5% y trombocitopenia transitoria en 5%.
4. El costo de la realización de biometría hemática en México es de entre \$45 a \$500 pesos. En el Instituto Nacional de Pediatría, de acuerdo al tabulador de costos en salud 2014, la biometría hemática para los diferentes niveles va de \$3 a \$125. Dependiendo del nivel socioeconómico asignado en el Instituto Nacional de Pediatría, y considerando que existen en promedio 450 pacientes en vigilancia de Leucemia Aguda linfoblástica, el costo generado por la realización de biometrías hemáticas en pacientes en vigilancia diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en el Periodo de enero 2005 a diciembre 2015 se estima entre \$31,050 y \$1,293,750

OBJETIVO GENERAL

- a) Analizar las alteraciones más frecuentes en la biometría hemática de pacientes con y sin recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en vigilancia diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en el Periodo de enero 2005 a diciembre 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer la frecuencia de alteraciones en la biometría hemática secundaria a recaída de la enfermedad en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica con y sin síntomas sistémicos en la fase de vigilancia seguidos en el servicio de oncología que se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría en el Periodo de enero 2005 a diciembre 2015.

OBJETIVO SECUNDARIO

Cuantificar el costo generado de la realización de biometrías hemáticas en la fase de vigilancia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en el Periodo de enero 2005 a diciembre 2015 seguidos en el servicio de Oncología.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACION

Estudio transversal, observacional, descriptivo y retrolectivo

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos tratados de Leucemia Aguda linfoblástica en vigilancia diagnosticados en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos tratados de Leucemia Aguda linfoblástica en vigilancia diagnosticados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015

Criterios de inclusión

Se incluyen en la revisión expedientes:

- 1.- Pacientes menores de 18 años de edad
- 2.- De cualquier sexo.
- 3.- Diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica mediante estudio morfológico, inmunofenotípico y citogenético.
- 4.- Pacientes con tratamiento para Leucemia aguda linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría que han alcanzado el periodo de vigilancia en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015.
- 4.- Pacientes que cuenten en el expediente clínico con al menos 2 notas de evolución del periodo de vigilancia por la consulta externa llevada a cabo por oncólogo certificado del instituto Nacional de pediatría donde se identifiquen signos de recaída (fiebre, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, palidez, petequias, púrpura, equimosis, cefalea, náusea y vómito, incremento de volumen testicular); y síntomas del paciente (dolor óseo, fatiga, anorexia), reporte de biometría hemática y en caso necesario el reporte oficial del aspirado de medula ósea

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes con infiltración a medula ósea por tumores solidos
- 2.- Pacientes con alteraciones hematológicas presentes al diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica incluidas: anemia de los trastornos crónicos, anemia ferropénica, anemia megaloblástica, anemia autoinmune, trombocitopenia autoinmune, neutropenia congénita y sepsis.

Ubicación del estudio

Se realizó una revisión de expedientes clínicos en el departamento de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría México DF.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Sexo	Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física obtenida en la nota médica de valoración clínica de primera vez en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría	Masculino Femenino
Edad	Termino que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo desde su nacimiento.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Hemoglobina	Hetero -proteína de la sangre de color rojo característico que trasporta oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos. Valores normales: 14gr/dL y varían con la edad	Cuantitativa continua	Biometría hemática reportada en cada valoración realizada con aparato automatizado Beckman-coulter modelo 750 con toma de muestra de 150 mL	gr/dL
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmune interviniendo así en la defensa del organismo contra infecciones externas o agentes infecciosos.	Cuantitativa discreta	Biometría hemática reportada en cada valoración realizada con aparato automatizado Beckman-coulter modelo 750 con toma de muestra de 150 mL	Células/micro litro
Linfocitos	Leucocito de pequeño tamaño, de núcleo esférico, y escaso citoplasma que se haya en la linfa y en la sangre con función de reconocimiento de sustancias extrañas o agentes infecciosos	Cuantitativa discreta	Biometría hemática reportada primer examen de valoración realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 mL	Células/micro litro
Linfoblastos	Célula inmadura de tejido linfoide que da lugar al linfocito con pérdida de la capacidad de diferenciación y apoptosis	Cuantitativa discreta	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada aparato automatizado, Beckman Coulter modelo 750 con toma de muestra 150 mL	Células/micro litro
Síntomas de recaída	Alteración clínica que traduce la aparición de linfoblastos en médula ósea después del cese electivo de quimioterapia. Incluye: adenomegalias, fiebre, dolor óseo, cefalea, hemorragia, anemia, hepatomegalia, esplenomegalia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Historia clínica y Exploración física obtenida en la nota médica de valoración clínica de cada visita de seguimiento que cuente con biometría hemática desde el inicio de vigilancia en el servicio de Oncología del Instituto.	Presente Ausente

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor a 1 cm.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Historia clínica + exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplíteas, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm. Con una regla, reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante el periodo de vigilancia.	Ausente/ Presente
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de 38° centígrados	Cualitativa Nominal Dicotómica	Reportada en la nota medica de la primera valoración medida con termómetro de mercurio en grados centígrados reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante el periodo de vigilancia	Presente/ Ausente
Hepatomegalia	Incremento en el tamaño del hígado >2cm de borde costal	Cualitativa Nominal Dicotómica	Palpación de borde hepático a 2 o mas cm de borde costal, realizada por médico oncólogo estandarizado, medido con una regla graduada en cm. reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante el periodo de vigilancia	Ausente/ Presente
Esplenomegalia	Incremento en el tamaño del bazo > 2cm de borde costal	Cualitativa Nominal Dicotómica	Palpación de borde esplénico a 2 o mas cm de borde costal, realizada por médico oncólogo estandarizado con una regla graduada en cm. reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante el periodo de vigilancia	Ausente/ Presente
Dolor óseo	Dolor sordo continuo, unilateral, severo en reposo, que no se modifica con la actividad física, nocturno.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de dolor nocturno en huesos largos, referido reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante el periodo de vigilancia	Ausente/ presente
Epistaxis	Hemorragia nasal debida a lesión de los plexos venosos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de sangrado nasal referido en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante el periodo de vigilancia.	Ausente/ presente
Petequia	Lesión hemorrágica menor de 1mm en piel secundaria a trombocitopenia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de lesiones hemorrágicas puntiformes reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante la vigilancia.	Ausente/ presente

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Equimosis	Lesión hemorrágica mayor de 0.5 cm en piel secundaria a trombocitopenia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de lesiones hemorrágicas >0.5cm reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante vigilancia	Ausente/ Presente
Palidez	Coloración blanquecina de piel secundaria a anemia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Coloración blanquecina de la piel secundaria a anemia reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante vigilancia	Ausente/ Presente
Fatiga	Sensación de cansancio y debilidad secundaria a anemia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Síntoma reportado en expediente clínico en nota de seguimiento de Oncología pediátrica durante vigilancia	Ausente/ Presente
Recaída	Presencia de linfoblastos en médula ósea en >25% o en un sitio santuario (sistema nervioso central o testículo) durante el mantenimiento ó posterior al cese electivo de quimioterapia	Cualitativa Nominal Politómica	Exploración física con palidez, equimosis, petequias, fiebre, incremento testicular, cefalea, paresia. Biometría hemática con Hb <10mg/dL, Leucocitos <5000 o mayores de 10,000, Plaquetas <50mil. Presencia de >1 linfoblastos en sangre periférica. Aspirado de médula ósea con >25% de linfoblastos obtenidos de notas médicas de consulta de oncología de seguimiento durante el periodo de vigilancia reportado en el expediente clínico	No/Si En caso de Si: *Temprana <12 meses *Tardía ≥12 meses En caso de Si: -Médula ósea -SNC -Testículo -Otros sitios
Alteración en biometría hemática	Anemia(Hb<10mg/dL) Leucopenia (Leu<5000 células/mcL), Leucocitosis Leu>10,000 células/mcL, Neutropenia<1500 células/mcL, Linfopenia (<500cels/mcL), Linfocitosis (>4500cels/mcL) Trombocitopenia (<50,000 plaq/mcL) o 1 linfoblasto en sangre periférica.	Cualitativa dicotómica	Anemia: mg de hemoglobina/dL Leucocitosis/leucopenia: células/mcL Neutropenia: células/mcL Linfocitosis/linfopenia: células/mcL Trombocitopenia: Plaquetas/mcL Linfoblastos en sangre periférica: células/mcL	Alterada/ No alterada
Costo	Es el gasto económico que representa la toma de biometría hemática.	Cuantitativa discreta	Tabulador de costos Instituto Nacional de Pediatría	Pesos

Métodos

Recursos humanos:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realización del protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo la asesoría del tutor metodológico, recolectó la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador responsable: Apoyo en metodología de la investigación, diseño el estudio, asesoramiento para redacción y revisión del marco teórico, aportó información de la experiencia en su centro de trabajo, contribuyó al análisis estadístico e interpretación de resultados.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de este así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

Recursos materiales:

- Expediente clínico impreso y electrónico
- Computadora personal
- Archivo bibliográfico y electrónico del Instituto Nacional de Pediatría
- Hoja de recolección de datos
- Carpetas de organización de la información
- Tabulador costos de biometría hemática del Instituto Nacional de Pediatría

Descripción del estudio

- Se realizó un Listado de pacientes con leucemia aguda linfoblástica en vigilancia diagnosticados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en México en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015

- Se revisaron los expedientes de pacientes en vigilancia diagnosticados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015
- Se seleccionaron los expedientes de acuerdo a criterios de inclusion y exclusion
- Se revisará cada expediente para extraer informacion respecto a variables epidemiológicas: sexo, edad, etapa de seguimiento; diagnostico de leucemia aguda linfoblástica, fecha de diagnostico, fecha de inicio de vigilancia; signos de recaída (fiebre, adenomegalias, hepato-esplenomegalia, palidez, petequias, púrpura, equimosis); y síntomas del paciente (dolor óseo, fatiga, anorexia), reporte de 1 biometría hemática por consulta externa y en caso necesario el reporte oficial del aspirado de medula ósea
- Se realizó el vaciado de estas variables en hoja de recoleccion de datos (anexo 1)
- Se generó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada en la hoja de recolección de datos para su posterior análisis.
- Se realizó a analisis estadístico mediante el programa STATA 12

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizó el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos y dependiendo del tipo de distribución (edad); mientras que para las variables categóricas se obtuvieron proporciones (sexo, síntomas de recaída: anemia, leucopenia, leucocitosis, linfocitosis, linfopenia, trombocitopenia, presencia de blastos en sangre periférica reportados en la biometria hemática) y se graficaron sus frecuencias a través de gráficas de barras.

Principios éticos y buenas prácticas clínicas

La Buena Práctica Clínica (BPC) es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, acorde a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son creíbles. Los lineamientos fueron desarrollados en consideración de las buenas prácticas clínicas actualmente de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos basados en las buenas prácticas clínicas:

1. Revisión de este protocolo por el comité de Enseñanza del Instituto Nacional de Pediatría
2. Se archivó la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se puso a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Se aseguró la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

Financiamiento

El presente protocolo no contó con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría (INP), dado que es un estudio observacional y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto. Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés.

RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo que incluye a 71 pacientes con leucemia aguda linfoblástica que completaron el tratamiento y alcanzaron el periodo de vigilancia en el periodo de los últimos 16 años de los pacientes con los que se cuenta con acceso al expediente clínico. La mediana de edad al diagnóstico para todo el grupo fue de 6 años (rango 1-17años). El tiempo promedio de tratamiento fue 36.2 meses (rango 12-58 meses). Las características demográficas de los pacientes estudiados se ilustran en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Características de los pacientes con Leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que alcanzaron el periodo de vigilancia de 2005-2015.		
Variable	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)
1. Sexo		
Masculino	54.9%	39
Femenino	45.1%	32
2. Edad		
0-1 años	2.8%	2
1.1-10 años	74.6%	53
>10 años	22.5%	16
3. Inmunofenotipo		
B	93%	66
T	7%	5
4. Recaída		
No	78.9%	56
Si	21.1%	15
5. Sitio de recaída		
Médula ósea	5.6%	4
Sistema Nervioso central	8.5%	6
Testículo	1.4%	1
Combinada	5.6%	4
No recaída	78.9%	56
6. Número de líneas de tratamiento		
1	84.5%	60
2	12.6%	9
3	2.8%	2
7. Radioterapia		
No administrada	71.8%	51
Cráneo	15.5%	11
Testículo	2.8%	2
Cráneo y neuro-eje	4.2%	3
Corporal total	7%	5

El presente estudio se realizó para evaluar las características clínicas de los pacientes que predicen recaída y las alteraciones en la biometría hemática que son sugestivas de recaída realizando un análisis comparativo entre aquellos que presentaron: anemia (Hb<10mg/dL), leucocitosis (Leucocitos >10,000 cels/mcL), linfocitosis (>1500 Linfocitos/mcL), neutropenia (<1500 céls/mcL), trombocitopenia (<50,000 plaquetas/mcL) o linfoblastos en sangre periférica (>1%) y los que no presentaron estas características valorando cuantos de ellos presentaron recaída.

De los 71 pacientes estudiados que alcanzaron el periodo de vigilancia se obtuvieron 807 valoraciones en consulta externa con un promedio de 11.3 consultas de seguimiento por paciente. La recaída se presentó en 15 casos que representaron el 21.1% de los pacientes en vigilancia. Se consideró recaída temprana en el 73.3% de los casos (n=11) y solo el 26.7% fueron tardías. No hubo variaciones estadísticamente significativas en edad, tiempo de tratamiento o tiempo a la recaída entre pacientes con Biometría hemática alterada o no alterada.

La **Tabla 2** muestra el porcentaje de biometría hemática alterada y la descripción de estas alteraciones comparando a los pacientes en quienes se detectó la recaída vs aquellos que no la presentaban.

Tabla 2. Alteraciones en la biometría hemática de pacientes con Leucemia aguda linfoblástica en recaída y sin recaída atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que alcanzaron el periodo de vigilancia de 2005-2015

CARACTERÍSTICA	NO RECAÍDA Porcentaje % Frecuencia (n)	RECAÍDA Porcentaje % Frecuencia (n)	TOTAL Porcentaje % Frecuencia (n)	p
1.- Alteraciones en biometría Hemática				
Presentes	33.3% (269)	0.7% (6)	34.1% (275)	0.002
Ausentes	65.9% (532)	0%	65.9% (532)	
2. Núm de alteraciones en biometría				
0	65.9% (532)	0%	65.9% (532)	0.000
1	25.9% (209)	0%	25.9% (209)	
2	5.8% (47)	0.1% (1)	5.9% (48)	
3	1.5% (12)	0.2% (2)	1.7% (14)	
4	0.1% (1)	0.1% (1)	0.2% (2)	
5	0%	0.2% (2)	0.2% (2)	
3. Anemia (Hb<10mg/dL)				
Presente	0.1% (1)	0.2% (2)	0.4% (3)	0.000
Ausente	99.1% (800)	0.4% (4)	99.6% (804)	
4. Leucopenia (<5,000cels/mcL)				
Presente	21.2% (171)	0.2% (2)	21.4% (173)	0.38
Ausente	78.0% (630)	0.4% (4)	78.6% (634)	
5. Leucocitosis (>10,000cels/mcL)				
Presente	6.7% (54)	0.2% (2)	6.9% (56)	0.059
Ausente	92.5% (747)	0.4% (4)	93.1% (751)	
6. Neutropenia (<1500neutrófilos/mcL)				
Presente	4.9% (40)	0.4% (4)	5.5% (44)	0.000
Ausente	94.3% (761)	0.2% (2)	94.5% (763)	
7. Linfopenia (<500linfocitos/mcL)				
Presente	1.4% (11)	0%	1.4% (11)	0.921
Ausente	97.9% (790)	7.4% (6)	98.6% (796)	
8. Linfocitosis (>4500 linfocitos/mcL)				
Presente	2.1% (17)	0.3% (3)	2.5% (20)	0.000
Ausente	97.1% (784)	0.3% (3)	97.5% (787)	
9. Trombocitopenia (<150mil plaq/mcL)				
Presente	5.2% (42)	0.4% (4)	5.7% (46)	0.000
Ausente	94% (759)	0.2% (2)	94.3% (761)	
10. Linfoblastos en sangre periférica				
Presente	8.7% (7)	0.6% (5)	1.5% (12)	0.000
Ausente	98.4% (794)	0.1% (1)	98.5% (795)	

Prueba: χ^2

La recaída durante vigilancia se presentó en 6 casos que corresponde al 0.74% de la población estudiada. El tiempo promedio a la recaída fue 15.6 meses (DE 8.66). En 5 casos hubo signos y síntomas clínicos al momento de la consulta de seguimiento con un rango de 2-7. La biometría hemática alterada sin ningún síntoma clínico se encontró en 1 caso que representa 0.1% de la población estudiada.

El 100% de los casos en recaída presentaban de 2 a 5 alteraciones en biometría hemática. La alteración más frecuente fue la presencia de linfoblastos en sangre periférica en 5 casos. En la **Tabla 3** se detallan las alteraciones en la biometría hemática en pacientes sintomáticos y asintomáticos encontrando que este estudio la biometría hemática es normal en pacientes que no presentan signos y síntomas clínicos. Hay diferencias estadísticamente porque tienen un menor porcentaje de anemia, leucocitosis y linfopenia.

Tabla 3. Alteraciones en la biometría hemática de pacientes con Leucemia aguda linfoblástica en asintomáticos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que alcanzaron el periodo de vigilancia de 2005-2015				
CARACTERÍSTICA	ASINTOMÁTICOS	SINTOMÁTICOS	TOTAL	p
	Porcentaje % Frecuencia (n)	Porcentaje % Frecuencia (n)	Porcentaje % Frecuencia (n)	
1.- Alteraciones Biometría				
Presentes	22.9% (185)	11.1% (90)	65.9% (532)	0.222
Ausentes	4.2% (342)	68.9%(190)	34.0% (275)	
2. Núm alt. biometría				
0	42.4% (342)	23.5% (190)	65.9% (532)	0.009
1	18.7% (151)	7.2% (58)	25.9% (209)	
2	3.2% (26)	2.7% (22)	15.6% (48)	
3	2.6% (8)	0.7% (6)	1.7% (14)	
4	0%	0.2% (2)	0.2% (2)	
5	0%	0.2% (2)	0.2% (2)	
3. Anemia (Hb<10mg/dL)				
Presente	0%	0.3% (3)	0.3% (3)	0.041
Ausente	65.3% (527)	34.3% (277)	99.6% (804)	
4. Leucopenia (<5,000cels/mcL)				
Presente	15% (121)	6.4% (52)	21.4% (173)	0.087
Ausente	50.3% (406)	28.2% (228)	78.6% (634)	
5. Leucocitosis (>10,000cels/mcL)				
Presente	3.5% (28)	3.5% (28)	7% (56)	0.011
Ausente	61.8%(499)	31.2% (252)	93% (751)	
6. Neutropenia (<1500neutrófilos/mcL)				
Presente	2.9% (24)	2.4% (20)	5.5% (44)	0.086
Ausente	62.3% (503)	32.2% (260)	94.5% (763)	
7. Linfopenia (<500linfocitos/mcL)				
Presente	0.5% (4)	0.8% (7)	1.4% (11)	0.047
Ausente	65.3% (527)	33.8% (273)	98.6% (796)	
8. Linfocitosis (>4500 linfocitos/mcL)				
Presente	1.4% (11)	1.1% (9)	2.5% (20)	0.226
Ausente	63.9% (516)	33.6% (271)	97.5% (787)	
9.Trombocitopenia (<150mil plaq/mcL)				
Presente	4% (33)	1.6% (13)	5.7% (46)	0.218
Ausente	61.2% (494)	33% (267)	94.3% (761)	
10. Linfoblastos en sangre periférica				
Presente	0.7% (6)	0.7% (6)	0.15% (12)	0.205
Ausente	64.6%(521)	33.9% (274)	98.5% (795)	

Prueba: χ^2

La **Tabla 4** muestra un análisis comparativo entre los pacientes con y sin alteraciones en biometría hemática comparando la edad de presentación, tiempo de tratamiento y tiempo a la recaída. Se designó como recaída temprana a la que ocurrió durante el tratamiento o en los primeros doce meses del inicio de vigilancia y como recaída tardía si ocurría >12 meses después.

Tabla 4. Análisis comparativo de edad, tiempo de tratamiento y tiempo a la recaída para pacientes con Leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que alcanzaron el periodo de vigilancia de 2005-2015 con biometría hemática alterada y no alterada

Variable	BH alterada Mediana (min - max) n = 9	BH normal Mediana (min - max) n = 62	p
Edad (años)	12.8 (10.7 – 19.4)	13.4 (6.4 – 22.96)	0.50
Tiempo de tx (meses)	38 (24 – 43)	38 (12 – 58)	0.89
Tiempo a la recaída (meses)	159 (66 – 216)	132 (24 – 264)	0.91

Estadístico de prueba = U de Man-Whitney *p<0.05

Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes que presentaron alteraciones en biometría hemática o biometrías normales encontrando que no hubo diferencias en la distribución por sexo, inmunofenotipo o tipo de tratamiento (esquema de quimioterapia y empleo de radioterapia); sin embargo ante la recaída se presentó un 66% de alteraciones en biometría hemática de pacientes que recayeron vs un 13% de alteraciones entre los pacientes que no presentaron recaída con una p =0.001 obtenida mediante prueba exacta de Fisher.

El sitio de recaída que se detecta con mayor facilidad es médula ósea para la cual hay biometrías alteradas en 33% de los pacientes con recaída en este sitio mientras que solo el 1% de los pacientes con recaída presentaron biometría normal con una p= 0.005.

Algunos padecimientos encontrados en pacientes con anemia, leucopenia, leucocitosis, linfocitosis y trombocitopenia que no presentan recaída son: infecciones de vías aéreas superiores: rino-faringitis, sinusitis y otitis media aguda que producen leucocitosis y linfocitosis. Parasitosis como toxocariasis y escabiasis son causas frecuentes de linfocitosis, eosinofilia y anemia. La enfermedades inmuno-alérgicas como dermatitis atópica y rinitis alérgica pueden causar eosinofilia.

En dos casos se presentaron infecciones severas en los primeros seis meses de inicio de vigilancia. En el primer caso hubo un evento de infección asociada a catéter por Klebsiella sp que requirió retiro del mismo y el paciente presentó trombocitopenia y leucocitosis con neutrofilia. En el segundo caso, el paciente presentó Neumonía adquirida en la comunidad por atípicos que se manifestó con leucocitosis y linfocitos atípicos en sangre periférica.

Algunos síntomas sugestivos de leucemia como dolor óseo persistente se presentaron sin alteraciones en la biometría hemática, en este caso el paciente presentó condromalacia. En dos casos se presentaron manifestaciones neurológicas, agresividad y defectos de atención sin presentar linfoblastos en líquido céfalo-raquídeo que fueron secundarios a trastorno por déficit de atención e hiperactividad y a un evento de intoxicación etílica en un adolescente. En un caso se presentó dolor abdominal crónico como única manifestación clínica que se acompañó de leucopenia, sin embargo se consideró enfermedad ácido- péptica pues no hubo otras alteraciones en aspirado de médula ósea y mejoró con tratamiento sintomático.

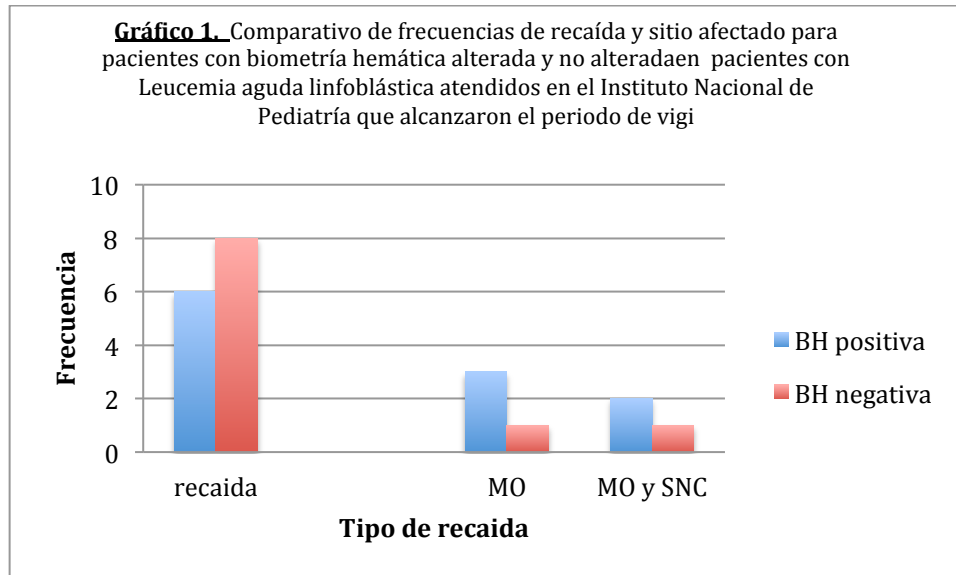
La **Tabla 5** muestra el análisis comparativo por sexo, inmunofenotipo, presencia de recaída, sitio de recaída, tratamiento y desenlace de la enfermedad. Cabe mencionar que entre los pacientes vivos sin enfermedad el 96% presenta biometría hemática sin alteraciones durante el seguimiento.

Tabla 5. Análisis comparativo de características clínicas y tratamiento en pacientes con Leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que alcanzaron el periodo de vigilancia de 2005-2015 con biometría hemática alterada y normal.

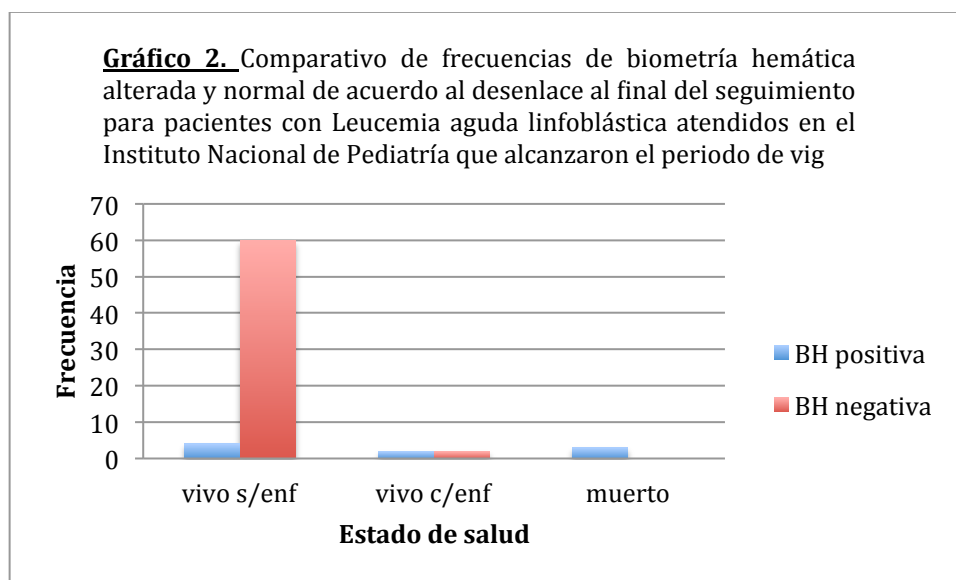
Variable	BH alterada Freq (%) n = 9	BH normal Freq (%) n = 62	p
Sexo			
Hombres	5 (0.55)	27 (0.43)	0.72
Mujeres	4 (0.44)	35 (0.56)	0.72
Inmunofenotipo			
Pre B	8 (0.88)	58 (0.93)	0.50
T	1 (0.11)	4 (0.06)	0.50
Recaída	6 (0.66)	8 (0.13)	0.001*
Sitio de recaída			
Medula osea	3 (0.33)	1 (0.01)	0.005*
SNC	1 (0.11)	5 (0.08)	0.57
Testículo	0 (-)	1 (0.01)	1.00
otro	0 (-)	0 (-)	-
MO y SNC	2 (0.22)	1 (0.01)	0.041*
MO y testículo	0 (-)	1 (0.01)	1.00
MO y otro	0 (-)	0 (-)	-
SNC y testículo	0 (-)	0 (-)	-
Edo salud			
Vivo sin enfermedad	4 (0.44)	60 (0.96)	0.000*
Vivo con enfermedad	2 (0.22)	2 (0.03)	0.076
Muerto	3 (0.33)	0 (-)	0.001*
Tratamiento			
San Judas XIII B	8 (0.88)	60 (0.96)	0.33
BFM90	1 (0.11)	2 (0.03)	0.33
Radioterapia	3 (0.33)	17 (0.27)	0.70

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p<0.05

En la parte inferior se esquematiza mediante una gráfica de barras la frecuencia de alteraciones en la biometría hemática con base al sitio de recaída (**Gráfico 1**).



El **Gráfico 2** ilustra el comparativo de frecuencias entre los pacientes con biometría hemática alterada y no alterada en relación al desenlace de la enfermedad agrupándoles en pacientes vivos sin enfermedad, vivos con enfermedad y muertos al final del seguimiento. Se encontró que los pacientes vivos sin enfermedad tenían biometrías hemáticas normales en 96% de los casos durante el seguimiento.



En relación a los signos y síntomas, se estudiaron 1-23 signos y síntomas entre los que los más frecuentes fueron adenomegalias, esplenomegalia, hepatomegalia. En la **Tabla 6** se detallan los síntomas presentados por los pacientes que se correlacionan con alteraciones en la biometría hemática encontrando que adenomegalias, hepatomegalia, equimosis, fiebre, dolor óseo y fatiga son más frecuentes en pacientes con recaída con p estadísticamente significativa al utilizar prueba exacta de Fisher.

Tabla 6. Correlación entre signos y síntomas clínicos con alteraciones en la biometría hemática de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en vigilancia atendidos en INP de 2005-2014.

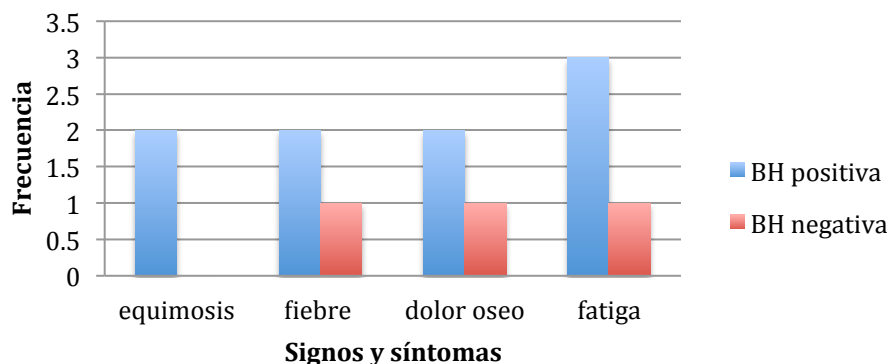
Variable	BH positiva Freq (%) N = 9	BH negativa Freq (%) N = 62	P
Adenomegalias	3 (0.33)	2 (0.03)	0.013*
Esplenomegalia	1 (0.11)	1 (0.01)	0.23
Hepatomegalia	2 (0.22)	0 (-)	0.014*
Petequias	1 (0.11)	0 (-)	0.12
Equimosis	2 (0.22)	0 (-)	0.014*
Palidez	1 (0.11)	0 (-)	0.12
Infiltración test	0 (-)	2 (0.03)	1.00
Neurológicos	0 (-)	2 (0.03)	1.00
Fiebre	2 (-)	1 (0.01)	0.041*
Dolor óseo	2 (0.22)	1 (0.01)	0.041*
Fatiga	3 (0.33)	1 (0.01)	0.005*
Epistaxis	1 (0.11)	0 (-)	0.12
Cefalea	0 (-)	4 (0.06)	1.00

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p<0.05

El **Gráfico 3** muestra las 4 características clínicas que se relacionan con alteraciones en la biometría hemática. Se observa que la presencia de equimosis evidencia trombocitopenia, y no se encuentra en pacientes con plaquetas normales.

Fiebre y dolor óseo se presentan en pacientes con alteraciones en biometría hemática con mayor frecuencia que en pacientes con biometría normal y también la presencia de fatiga se presentó en pacientes con alteraciones en la biometría hemática.

Gráfico 3. Comparativo de frecuencias en síntomas para pacientes con biometría hemática alterada y no alterada en pacientes con Leucemia Aguda linfoblástica en vigilancia del Instituto Nacional de Pediatría de 2005-2015



De manera secundaria se analizaron las secuelas presentadas por los pacientes con relación al tratamiento para leucemia aguda linfoblástica, encontrando alteraciones endocrinológicas, obesidad, neuro-cognitivas y enfermedad injerto contra huésped. Se compararon las frecuencias entre los pacientes con alteraciones en la biometría hemática y los que presentaron estudios normales durante vigilancia sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. La **Tabla 7** muestra estos resultados.

Tabla 7. Frecuencia de secuelas endocrinológicas y neuro-cognitivas en pacientes con y sin alteraciones en la biometría hemática de pacientes con Leucemia aguda linfoblástica en vigilancia del Instituto Nacional de Pediatría de 2005-2015

Variable	BH positiva Freq (%) n = 9	BH negativa Freq (%) n = 62	P
Hemorragia intracraneana	1 (0.11)	0 (-)	0.12
Hipogonadismo	1 (0.11)	1 (0.01)	0.23
Talla baja	0 (-)	2 (0.03)	1.00
Hipotiroidismo	1 (0.11)	1 (0.01)	0.23
Obesidad	0 (-)	6 (0.09)	1.00
Hipoacusia	1 (0.11)	1 (0.01)	0.23
Alt. Aprendizaje	0 (-)	1 (0.01)	1.00
Diabetes	1 (0.11)	0 (-)	0.12
EICH	0 (-)	1 (0.01)	1.00

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p<0.05

Durante el estudio se realizó un análisis del número de biometrías hemáticas tomadas durante la vigilancia y se comparó el la presencia de recaída comparando la sensibilidad y especificidad para detectar recaída. Se encontró que la ausencia de síntomas es altamente específica para descartar recaída ya que en 74 estudios ninguno presentó alteraciones cuando no había sintomatología. En cambio ante la presencia de 2-7 síntomas la sensibilidad de la prueba alcanza 1.0. La **Tabla 8** ejemplifica estos resultados.

Tabla 8. Sensibilidad y especificidad de Signos y síntomas clínicos en relación a la Biometría hemática para detectar recaída durante vigilancia en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2005-2015

No. Síntomas	BH utilizadas	No. pacientes	Media BH por paciente	BH positivas	Recaídas	Sensibilidad	Especificidad
Sin síntomas	74	7	10.57 (3.82)	0	0	-	1.00
>1 síntomas	29	4	7.25 (5.5)	1	0	-	0.99
>2 síntomas	108	11	9.81 (5.23)	3	2	1.00	0.99
>3 síntomas	61	6	10.16 (6.71)	0	0	1.00	0.99
>4 síntomas	87	6	14.5 (7.09)	0	0	1.00	0.99
>5 síntomas	131	10	13.1 (6.43)	2	0	1.00	0.99
>6 síntomas	58	5	11.6 (5.12)	1	1	1.00	0.99
>7 síntomas	46	3	15.3 (8.02)	0	0	1.00	0.99
>8 síntomas	66	5	13.2 (2.77)	1	2	0.80	0.99
>9 síntomas	54	5	10.8 (3.42)	3	1	0.83	0.99
>10 síntomas	17	2	8.5 (0.70)	0	0	0.83	0.99
>11 síntomas	18	2	9 (4.24)	0	0	0.83	0.99
>13 síntomas	8	1	8 (-)	0	0	0.83	0.99
>15 síntomas	10	1	10 (-)	0	0	0.83	0.99
>16 síntomas	8	1	8 (-)	0	0	0.83	0.99
>20 síntomas	12	1	12 (-)	0	0	0.83	0.99
>23 síntomas	17	1	17 (-)	0	0	0.83	0.99
Total	804	71	11.32 (5.32)	11	6	0.83	0.99

Un objetivo secundario de este estudio fue estimar los costos derivados de la consulta con interrogatorio y exploración física así como el costo de realizar la biometría hemática en cada paciente durante el periodo de vigilancia.

Se estudió a los pacientes con base en el número de síntomas presentes durante la consulta o referidos en el interrogatorio del último mes encontrando que con base en el tabulador Institucional, los costos derivados de la consulta médica van de \$15,276 a \$656,064 y el adicionar un estudio de biometría hemática en cada consulta puede sumar de \$2,412 a \$100,500 para el grupo de pacientes estudiados. La **Tabla 9** ilustra los costos en salud por estas dos intervenciones.

Tabla 9. Costos de consulta médica y realización de biometría hemática en relación al número de síntomas sugestivos de recaída que presentan los pacientes con Leucemia aguda linfoblástica en vigilancia atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 2005 al 2015.

No. Síntomas	No. Pacientes	BH utilizadas	Costo consulta (MX\$)	Costo BH (MX\$)
Sin síntomas	7	74	1,406.00 – 60,384.00	222.00 – 9,250.00
>1 síntoma	4	29	551.00 – 23,664.00	87.00 – 3,625.00
>2 síntomas	11	108	2,052 – 88,128.00	324.00 – 13,500.00
>3 síntomas	6	61	1,159 – 49,776.00	183.00 – 7,525.00
>4 síntomas	6	87	1,653 – 70,992.00	261.00 – 10,875.00
>5 síntomas	10	131	2,489.00 – 106,896.00	393.00 – 16,375.00
>6 síntomas	5	58	1,102.00 – 47,328.00	174.00 – 7,250.00
>7 síntomas	3	46	874.00 – 37,536.00	138.00 – 5,750.00
>8 síntomas	5	66	1,254.00 – 53,856.00	198.00 – 8,250.00
>9 síntomas	5	54	1,026.00 – 44,064.00	162.00 – 6,750.00
>10 síntomas	2	17	323.00 – 13,872.00	51.00 – 2,125.00
>11 síntomas	2	18	342.00 – 14,688.00	54.00 – 2,250.00
>13 síntomas	1	8	152.00 – 6,528.00	24.00 – 1,000.00
>15 síntomas	1	10	190.00 – 8,160.00	30.00 – 1,250.00
>16 síntomas	1	8	152.00 – 6,528.00	24.00 – 1,000.00
>20 síntomas	1	12	228.00 – 9,792.00	36.00 – 1,500.00
>23 síntomas	1	17	323.00 – 13,872.00	51.00 – 2,125.00
Total	71	804	15,276.00 – 656,064.00	2,412.00 – 100,500.00

En cuanto a la utilidad de los síntomas y signos clínicos para detectar recaída observamos que la ausencia de síntomas tiene una especificidad de 90% para descartar recaída sin embargo entre mayor es el número de signos y síntomas que se presentan, la especificidad de la prueba va disminuyendo hasta el 1% cuando hay mas de 20 síntomas. La presencia de mas de tres síntomas tiene una sensibilidad de 100% que se conserva para los pacientes con mayor número de datos clínicos (signos y síntomas) que en este estudio fue de 23. (Tabla 10)

Tabla 10. Utilidad de signos y síntomas en la detección de recaída para pacientes en vigilancia de Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 2005-2015			
No. Síntomas	Recaídas	Sensibilidad	Especificidad
Sin síntomas	0	-	0.90
> 1 síntoma	0	-	0.84
> 2 síntomas	2	1.00	0.71
> 3 síntomas	0	1.00	0.62
> 4 síntomas	0	1.00	0.53
> 5 síntomas	0	1.00	0.36
> 6 síntomas	1	1.00	0.32
> 7 síntomas	0	1.00	0.28
> 8 síntomas	2	1.00	0.21
> 9 síntomas	1	1.00	0.13
> 10 síntomas	0	1.00	0.10
> 11 síntomas	0	1.00	0.07
> 13 síntomas	0	1.00	0.06
> 15 síntomas	0	1.00	0.04
> 16 síntomas	0	1.00	0.03
> 20 síntomas	0	1.00	0.01
> 23 síntomas	0	1.00	-

Finalmente la **Tabla 11** resume el análisis comparativo de la sensibilidad y especificidad de los datos clínicos vs la presencia de alteraciones en la biometría hemática mediante la prueba de Ji cuadrada. Se encontró que la ausencia de síntomas tiene una especificidad de 90% en la detección de recaída y se correlaciona con ausencia de alteraciones en la biometría hemática.

La presencia de dos ó más signos y síntomas se relaciona a alteraciones en la biometría hemática que permiten detectar recaída en el 100% de los casos y la sensibilidad de biometría hemática fue 100% cuando hay de 2 a 7 datos clínicos, con mas de 8 síntomas hay disminución en la capacidad de la biometría hemática para detectar recaída con una p estadísticamente significativa para todo el grupo de estudio.

Complementariamente se elaboró una curva ROC (**Gráfico 4**) que expresa áreas bajo la curva de datos clínicos vs. Biometría hemática para detectar recaída con lo que se evalúa la utilidad del estudio. Se encontró que el área bajo la curva para datos clínicos fue de 0.6566 vs área bajo la curva para alteraciones en biometría hemática con área bajo la curva de 0.688 con una p de 0.82 que indica que no hay diferencias estadísticamente significativas para ambos, esto puede explicarse por el número de pacientes incluidos en el estudio.

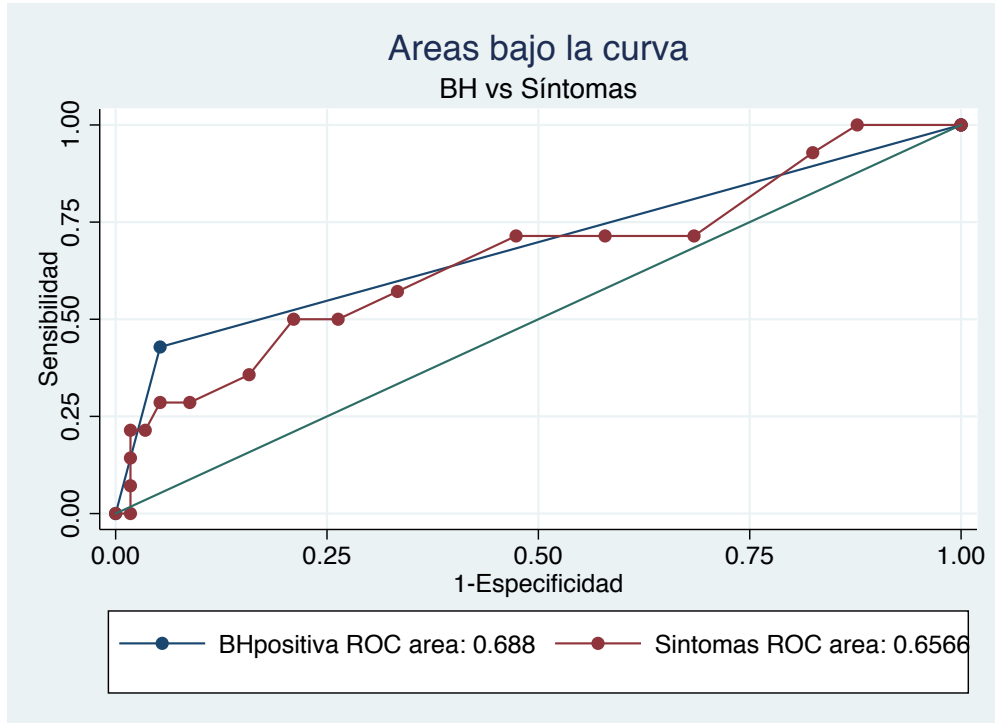
Tabla 11. Utilidad de los síntomas vs BH en detección de recaída para pacientes en vigilancia de Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 2005 al 2015

No. Síntomas	Síntomas		BH		p
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	
Sin síntomas	-	0.90	-	1.00	0.001*
> 1 síntoma	-	0.84	-	0.99	0.000*
> 2 síntomas	1.00	0.71	1.00	0.99	0.000*
> 3 síntomas	1.00	0.62	1.00	0.99	0.000*
> 4 síntomas	1.00	0.53	1.00	0.99	0.000*
> 5 síntomas	1.00	0.36	1.00	0.99	0.000*
> 6 síntomas	1.00	0.32	1.00	0.99	0.000*
> 7 síntomas	1.00	0.28	1.00	0.99	0.000*
> 8 síntomas	1.00	0.21	0.80	0.99	0.000*
> 9 síntomas	1.00	0.13	0.83	0.99	0.000*
> 10 síntomas	1.00	0.10	0.83	0.99	0.000*
> 11 síntomas	1.00	0.07	0.83	0.99	0.000*
> 13 síntomas	1.00	0.06	0.83	0.99	0.000*
> 15 síntomas	1.00	0.04	0.83	0.99	0.000*
> 16 síntomas	1.00	0.03	0.83	0.99	0.000*
> 20 síntomas	1.00	0.01	0.83	0.99	0.000*
> 23 síntomas	1.00	-	0.83	0.99	0.000*
Curva ROC	0.6566 (0.48 – 0.83)		0.688 (0.55 – 0.82)		0.812
Gastos	MX\$ 15,276.00 – 656,064.00		MX\$ 2,412.00 – 100,500.00		

Estadístico de prueba = ji cuadrada

*p<0.05 19 – 816

Gráfico 4. Curva ROC de Biometría hemática vs datos clínicos para detección de recaída durante la vigilancia en pacientes con Leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 2005 al 2015.



DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con el fin de analizar las alteraciones más frecuentes en la biometría hemática de pacientes con y sin recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en vigilancia diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 11 años. Se incluyen estos pacientes porque son aquellos expedientes accesibles para consulta de información.

Es relevante mencionar que se encontraron 267 pacientes con leucemia aguda linfoblástica atendidos en los últimos 11 años. De ellos 71 pacientes alcanzaron el periodo de vigilancia por >1 mes y tuvieron al menos una cita de seguimiento registrada en el expediente clínico con reporte del interrogatorio y exploración física que evidencian signos y síntomas clínicos además de biometría hemática reportada.

El porcentaje de pacientes en vigilancia en relación al total estudiado corresponde a 26.7%; esta cifra obedece al hecho de que muchos pacientes se encuentran aún en tratamiento, otros tienen pérdidas de seguimiento o no hubo acceso a la información clínica.

Hay un discreto predominio en incidencia de hombres respecto a mujeres con una relación 1.1:2. El grupo de edad más afectado fue el de 1-10 años en donde ocurrió el 75% de los casos. Se presentaron recaídas en 21% de los casos. Sin embargo de ellas solo en 6 pacientes ocurrieron durante vigilancia.

Concordamos con la literatura internacional en cuanto al número de biometrías hemáticas a realizar por cada paciente, en nuestro caso fue en promedio 11.4, sin embargo estudios como los realizados por Gandhi y colaboradores, en Londres durante el año 2003, se realizaron en promedio 27 biometrías hemáticas para cada paciente en un periodo de 5 años de vigilancia.

En nuestro centro se ha optado por tomar determinaciones mensuales de biometría hemática durante el primer año y posteriormente espaciarlo hasta que después de los dos años de vigilancia solo se toma una determinación en caso de encontrar alteraciones clínicas en el interrogatorio o examen físico.

Se estratificaron a los pacientes en dos grupos con base a la recaída. Los pacientes que presentaron recaída durante vigilancia representaron el 8.4% de los casos (6 pacientes).

De los pacientes en recaída se encontró que el 83.3% de pacientes presentaban síntomas clínicos de leucemia aguda linfoblástica y solo en un caso (16.7%) la paciente se encontraba asintomática, lo que representa que la prueba puede detectar 0.1% de pacientes asintomáticos, lo que coincide con estudios realizados previamente por Gandhi también concluyó que después de completar el tratamiento, las tasas de detección de pacientes asintomáticos en recaída mediante biometría hemática alcanzan 0.08%; mientras que Rubnitz concluyó que la realización rutinaria de biometría hemática sirve para detectar 0.02% de recaída en pacientes asintomáticos.

En pacientes con leucemia aguda linfoblástica, la biometría hemática durante la vigilancia, es de utilidad para descartar anemia, leucocitosis, neutropenia, trombocitopenia o presencia de linfoblastos en sangre periférica que sugieran infiltración a médula ósea. La presencia de linfoblastos en sangre periférica no siempre refleja la carga tumoral que se encuentra en médula ósea ya que puede haber infiltración medular sin salida de células inmaduras a la sangre periférica. Existe un 10% de pacientes asintomáticos al momento de la recaída y que presentan alteraciones en la biometría hemática, sin embargo este tipo de detección no ha modificado el pronóstico de los pacientes.

Es cuestionable el uso de biometría hemática durante el periodo de vigilancia en leucemia aguda linfoblástica ya que los pacientes en recaída se detectan en su mayoría por visitas adicionales debidas a la aparición de síntomas y no se ha demostrado en estudios previos que exista una diferencia palpable en la supervivencia libre de evento a largo plazo por detectar de forma temprana la recaída.

Cabe señalar que al analizar a los pacientes asintomáticos encontramos que el no presentar ningún síntoma clínico tiene alta correlación con biometría hemática no alterada y con un mayor porcentaje de pacientes vivos sin enfermedad; sin embargo al momento de solicitar la prueba clínica en ocasiones no es posible predecir si el paciente presentará síntomas por lo que se la biometría se solicita previo a la valoración clínica. Desde 1996 Bühler describió que la cuenta leucocitaria al momento de la recaída no es un factor pronóstico y únicamente el tiempo a la recaída impacta la supervivencia. Sin embargo, la presencia de cuentas leucocitarias altas es un factor que ayuda a predecir una segunda falla a tratamiento. Los pacientes con más de 10,000 linfoblastos a la recaída son considerados de alto riesgo y son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. El 33% de los pacientes con recaída se presentó con cuentas leucocitarias >100,000 al momento del diagnóstico.

Algunos de los síntomas clínicos que se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes con biometría hemática alterada fueron adenomegalias, petequias, equimosis, fiebre dolor óseo y fatiga. Las diferencias en presentación entre biometría normal y alterada fueron estadísticamente significativas para estas cinco características.

De acuerdo a Gandhi, quien estudio a 48 pacientes menores de 18 años con leucemia aguda linfoblástica en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Londres los síntomas a la recaída son en orden de frecuencia: dolor óseo, fiebre, incremento de volumen testicular, letargia, hiporexia, gingivorragia, epistaxis, vómito, cefalea, visión borrosa. Rubnitz coincide en que dolor óseo y articular, fiebre, petequias sangrado y fatiga son los síntomas principales a la recaída. En el 70% de los pacientes, estos síntomas se presentan por menos de 4 semanas antes del diagnóstico de recaída y son semejantes a los que se presentan al diagnóstico inicial. El 80% presenta dos o mas síntomas al momento de recaída concordante con nuestro estudio.

Como un análisis secundario se describieron algunas de las secuelas del tratamiento y la enfermedad encontrando que las alteraciones endocrinológicas y neuro-cognitivas son las más frecuentes en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en vigilancia como lo describió Pakakasama en 2010 para pacientes tailandeses de 10 centros oncológicos distintos, para los cuales la obesidad y problemas endocrinológicos fueron los padecimientos más frecuentes y en segundo lugar las alteraciones neuro-cognitivas y del aprendizaje.

En cuanto al número de síntomas clínicos que sugieren recaída de leucemia aguda linfoblástica se encontró que a partir de dos síntomas la sensibilidad del diagnóstico clínico alcanza la unidad. Rubnitz et al en su estudio de síntomas en recaída de leucemia aguda linfoblástica encontraron que para su grupo de estudio, el 80% de la población tenía más de dos síntomas clínicos.

Como objetivo secundario se planteo cuantificar el costo generado de la realización de biometrías hemáticas en la fase de vigilancia para pacientes con leucemia aguda linfoblástica diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 11 años seguidos en el servicio de Oncología encontrando que los costos por atención clínica que son de \$15,276.00 a \$656,064.00 por este grupo de pacientes que varia con base la clasificación económica del tabulador de costos de atención Institucional, sin embargo la realización de biometría hemática suma a los costos entre \$2,412.00 pesos y \$100,500.00 que podrían invertirse en mejorar las pruebas moleculares de detección de enfermedad mínima residual en el seguimiento y optimizar así la estratificación de los pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mar 15	Abril 15	May 15	Jun 15	Julio 15	Agosto 15	Sept 15	Octubre 15	Nov 15	Dic 15	Ene 16	Feb 16	Mar 16
Realización de marco teórico	x	x	x	x									
Diseño metodológico				x	X	x	x	x					
Revisión por comité de enseñanza									x	x			
Recolección de datos										x	x		
Análisis de resultados												x	x
Publicación de resultados													x

REFERENCIAS

- 1.- Briggs C, Bain BJ. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Basic haematological techniques. Dacie and Lewis Practical Haematology. 11th ed. Philadelphia PA: Philadelphia PA; 2012.
- 2.- Curado MP et al., eds. Cancer incidence in five continents, Vol. IX (CI5-IX). Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2007. (IARC Scientific Publications No. 160)
- 3.- Ortega MA, Osnaya ML, Rosas JV. Leucemia aguda linfoblástica. Med Int Mex 2007;23:26-33
4. Censo Poblacional de la República Mexicana 2010. 2010, <http://www.inegi.org.mx>.
5. Rivera-Luna. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. BMC Cancer 2014, 14:790 <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/790>
- 6.- Ribera JM, Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. Hematol Oncol Clin North Am. Oct 2009;23(5):1033-42, vi.
- 7.- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. Mar 22 2008;371(9617):1030-43.
8. Perkins SL. Examination of the Blood and Bone Marrow. In: Greer JP, Foester J, Rodgers GM, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed.
- 9.- Ortega M, Osnaya M. Leucemia aguda linfoblástica. Med Int Mex 2007;23:26-3
10. IKline A1, Bird A, Adams L, Identification of blast cells in the peripheral blood of patients with acute leukaemia using the Technicon H-1. Clin Lab Haematol. 1989;11(2):111-6.
- 11.- Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 15th ed. 2006:538-90
- 12.- Kahng J1, Kim Y1, Kim M1 et al. Flow cytometric white blood cell differential using CytoDiff is excellent for counting blasts. Ann Lab Med. 2015 Jan;35(1):28-34. doi: 10.3343/alm.2015.35.1.28. Epub 2014 Dec 8.
13. Rivera-Luna R, Martínez-Ávalos A, González-Perez Maldonado R et al. Leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo en: Protocolos técnicos de cáncer en Niños. Etmsa 2010. Pp 31-59.
14. Rubnitz J, Hijiya N, Zhou Y et al. Lack of Benefit of Early Detection of Relapse After Completion of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Blood Cancer 2005;44:138–141
15. Gandhi M, Rao K, Chua S et al. Routine blood counts in children with acute lymphoblastic leukaemia after completion of therapy: are they necessary? British Journal of Haematology, 2003, 122, 451–453.

16.- Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. Am J Clin Pathol. Jul 2008;130(1):104-16.

17. Tabulador de costos. Instituto Nacional de Pediatría 2014.

18. Pakakasama S, Veerakul G, Sosothikul D et al. Late effects in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study from Thai Pediatric Oncology Group. Int J Hematol. 2010 Jun;91(5):850-4.



ANEXO I

ALTERACIONES EN LA BIOMETRIA HEMÁTICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DURANTE EL PERIODO DE VIGILANCIA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Apellido Paterno: _____ Apellido Materno: _____ Nombre _____

Sexo: Hombre / Mujer Registro: _____ Fecha de nacimiento: ___/___/___ (día/mes/año) Edad al diagnóstico: ___ años ___ meses

Fecha ingreso al Instituto Nacional de Pediatría: ___/___/___ (día/mes/año) Fecha diagnóstico: ___/___/___ (día/mes/año)

Fecha de inicio de tratamiento: ___/___/___ (día/mes/año)

Fecha Inicio de Vigilancia: ___/___/___ (día/mes/año)

Fecha de recaída: ___/___/___ (día/mes/año)

SITIO DE RECAÍDA: (marque con X): Médula ósea _____ Sistema Nervioso central _____ Testículo: _____ Otro: _____ (especificar sitio): _____

Fecha de ultima consulta: ___/___/___ (día/mes/año)

ESTADO A LA ULTIMA CONSULTA (marque con una X) : Vivo sin enfermedad: ___ Vivo con enfermedad: ___ Muerto sin enfermedad: ___ Muerto con enfermedad: ___

I. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE RECAÍDA: (marque con X los signos y síntomas presentes en el paciente al momento de la consulta):

SIGNOS DE RECAÍDA	PRESENTE	AUSENTE	NO DETERMINADO
ADENOMEGALIA			
ESPLENOMEGALIA			
HEPATOMEGALIA			
PETEQUIAS			
EQUIMOSIS			
PALIDEZ			
INCREMENTO DE VOLUMEN TESTICULAR			
ALTERACIONES EN EXPLORACION NEUROLÓGICA:			
Circular la alteración que presenta el paciente	Ataxia // Dismetria // Estrabismo // Parálisis facial // Dolor neuropático // Paresia // Parestesia// Debilidad		

SÍNTOMA RECAÍDA	DE	PRESENTE	AUSENTE	NO DETERMINADO
FIEBRE				
DOLOR OSEO				
FATIGA				
EPISTAXIS				
PETEQUIAS				
EQUIMOSIS				
CEFALEA				

--

**ALTERACIONES EN LA BIOMETRIA HEMÁTICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLÁSTICA DURANTE EL PERIODO DE VIGILANCIA.**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

2. **BIOMETRÍA HEMÁTICA:** (escriba los valores presentes en el paciente al momento de la consulta):

PARÁMETRO	VALOR	UNIDAD
Hemoglobina		mg/dL
Leucocitos totales		Células/m cL
Neutrófilos totales		Células/m cL
Linfocitos totales		Células/m cL
Plaquetas		Células/m cL
Linfoblastos (porcentaje)		%

3. **ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA:** (marque con X en la casilla correspondiente)

REALIZADO	NO REALIZADO	NO DETERMINADO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NEGATIVO INFILTRACIÓN	A	NO DETERMINADO	POSITIVO INFILTRACIÓN	A	En caso de encontrarse positivo especificar Porcentaje de Linfoblastos
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	%

4.- **LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO** (marque con X en la casilla correspondiente)

REALIZADO	NO REALIZADO	NO DETERMINADO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NEGATIVO INFILTRACIÓN	A	NO DETERMINADO	POSITIVO INFILTRACIÓN	A
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>