


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y
DE ESTUDIOS DE GABINETE DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA QUE NO ENTRAN EN REMISIÓN**

ANA LUCÍA SANTIZO GAITÁN

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Enero 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.177.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El(la) Doctor(a): Ana Lucía Santizo Gaitán

Registro Académico No.: 200910261

No. de CUI: 2061741790101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y DE ESTUDIOS DE GABINETE DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE NO ENTRAN EN REMISIÓN**

Que fue asesorado por: Dr. Pedro Augusto Alvarado Reyes, MSc.

Y revisado por: Dra. Evelyn Janina Cotto Menchú, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2020**

Guatemala, 15 de noviembre de 2019

Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Sáenz Morales, MA.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/ce

Guatemala, 10 de mayo de 2019

Doctora
Eugenia Álvarez
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital General San Juan de Dios
Presente.

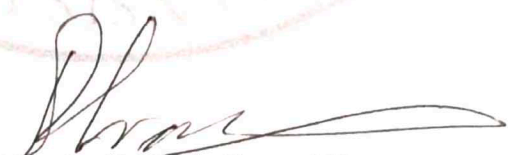
Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **ANA LUCÍA SANTIZO GAITÁN**, Carné No. 2009-10261 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría el cual se titula: **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y DE ESTUDIOS DE GABINETE EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE NO ENTRAN EN REMISIÓN"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Santizo Gaitán**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Pedro Augusto Alvarado Reyes MSc.
Asesor de Tesis

*Dr. Pedro Augusto Alvarado R.
Pediatra
Hematólogo
Colegiado 9,971*

Guatemala, 30 de abril de 2019

Doctora
Eugenia Álvarez
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital General San Juan de Dios
Presente.

Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **ANA LUCÍA SANTIZO GAITÁN**, Carné No. 2009-10261 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría el cual se titula: **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y DE ESTUDIOS DE GABINETE EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE NO ENTRAN EN REMISIÓN"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Santizo Gaitán**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Evelyn Janina Cotto Menchú MSc.
Revisor de Tesis

*Dra. Evelyn J. Cotto M.
MSc Pediatra Neonatóloga
Colegiado 8623*



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dra. Eugenia Argentina Álvarez Gálvez**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital General San Juan de Dios

Fecha Recepción: 15 de mayo 2019

Fecha de dictamen: 21 de junio 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Ana Lucía Santizo Gaitán

"Caracterización clínica, epidemiológica y de estudios de gabinetes en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que no entran en remisión"

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"




Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc
Unidad de Apoyo Técnico de Investigación y Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

Cc. Archivo

MVPM/karin

CONTENIDO

I.	INTRODUCCION.....	1
II.	ANTECEDENTES	3
	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	3
	2.1. Epidemiología.....	3
	2.2. Genética	3
	2.3. Patofisiología	5
	2.4. Síndrome de Down.....	5
	2.5. Factores de Riesgo.....	6
	2.6. Presentación Clínica.....	7
	2.7. Diagnóstico	11
	2.8. Clasificación.....	12
	2.9. Características de la LLA pediátrica	13
	2.10. Factores Pronósticos	13
	2.11. Complicaciones de Leucemias en general	14
	2.12. Estratificación del tratamiento de acuerdo a factores pronósticos	14
	2.13. Evolución de Regímenes	16
	2.14. Tratamiento a SNC	18
	2.15. Enfermedad Mínima Residual.....	18
	2.16. Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas	19
	2.17. Tratamiento de Recaídas.....	19
	2.18. Terapia Blanco	20
	2.19. Inmunoterapia	20
	2.20. Complicaciones de la Quimioterapia.....	21
	2.21. Sobrevida	21
III.	OBJETIVOS.....	23
IV.	POBLACION Y METODOS	24
V.	RESULTADOS	30
VI.	DISCUSION Y ANALISIS	32
	6.1. CONCLUSIONES.....	34
	6.2. RECOMENDACIONES.....	35
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36

INDICE DE TABLAS

CONTENIDO	PAGINA
Tabla 1	30
Tabla 2	30
Tabla 3	30
Tabla 4	30
Tabla 5	30
Tabla 6	31
Tabla 7	31
Tabla 8	31
Tabla 9	31
Tabla 10	31

RESUMEN

El objetivo principal del estudio fue determinar las características clínicas, epidemiológicas y de los estudios de gabinete de los pacientes con diagnóstico de LLA que no entran en remisión en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, de enero 2012 a diciembre 2016; siendo la población total para el estudio los pacientes con nuevo diagnóstico de LLA que se realizó en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios y que iniciaron tratamiento de inducción a la remisión. Es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional con pacientes de 0 a 12 años con nuevo diagnóstico en los años del 2012 a 2016 y que iniciaron tratamiento en el mismo servicio, con análisis estadístico descriptivo y categoría I en aspectos éticos. Se obtuvo un total de 102 pacientes con diagnóstico de LLA, de los cuales el 4% (n=4) se encontró que fallecieron durante el tratamiento de inducción a la remisión y otro 4% (n=4) no entraron en remisión. Las características epidemiológicas encontradas en estos pacientes fueron que el 100% eran hombres, el 75% fueron ladinos y de procedencia de la región Metropolitana; el 50% de los pacientes se encontraban en edad de alto riesgo (menor a 1 año o mayor a 10 años). En las características clínicas y de estudios de gabinete se dividieron en pacientes de riesgo estándar y pacientes de riesgo alto. Siendo las características de riesgo alto edad menor a 1 año o mayor a 10, alta carga tumoral, infiltración a sistema nervioso central o testículo, masa mediastinal e inmunofenotipo de células T. Se encontró que del 4% de pacientes que no entraron en remisión, el 75% eran pacientes del grupo de alto riesgo por presentar edad menor a 1 año y mayor a 10 años (n=2), alta carga tumoral (n=2), e inmunofenotipo de células T (n=1). Concluyendo que el 4% de pacientes no entró en remisión, de los cuales el 75% fueron pacientes de alto riesgo; y que la mortalidad durante la fase de inducción a la remisión fue del 4%.

I. INTRODUCCION

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección. (1)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. (2)

Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un 91%. A pesar de estos resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20% fracasan al tratamiento. (2)

Cada año aparecen en los países occidentales entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por cada millón de habitantes. La leucemia es el cáncer más común en los niños y adolescentes y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años. (3)

La leucemia linfoblástica aguda es más común en la infancia temprana, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años. La incidencia de LLA en pacientes de 2 a 3 años es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años. (3)

En nuestro país Guatemala, que existe un centro de atención especializada para población pediátrica con patología neoplásica, UNOP ha atendido para Julio 2016 un promedio de 120 pacientes diarios en consulta externa, siendo en total el 44% de los niños guatemaltecos con neoplasias, de estos 42% son leucemias agudas y de estos el 75% son linfoblásticas agudas.(2) En el Hospital General San Juan de Dios se cuenta con el servicio de Hematología Pediátrica en donde se tiene un porcentaje de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Considerando que la prevalencia es alta y que es la más frecuente tanto a nivel de neoplasias en general como en las hematológicas en específico, surge la idea de tener en cuenta factores que influyan en el desarrollo y en la evolución natural de la enfermedad; tales como algunos descritos como desfavorables en los pacientes pediátricos con LLA y estos incluyen edad inferior a 1 año o superior a 10 al momento del diagnóstico, recuento leucocitario $>50000/\mu\text{l}$ al diagnóstico, un inmunofenotipo de células T y una respuesta lenta al tratamiento inicial entre otras. (4) Por lo anterior se plantea realizar una caracterización de los pacientes que no entren en remisión, tomando en cuenta variables descritas como algunas otras características clínicas y de estudios complementarios.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de enero del 2012 a diciembre del 2016, tomando en cuenta características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, con lo que se dividieron en dos grupos; pacientes de riesgo estándar y pacientes de riesgo alto (edad menor a 1 año o mayor a 10, alta carga tumoral, infiltración a sistema nervioso central o testículo, masa mediastinal e inmunofenotipo de células T) para determinar las características que presentaron los pacientes que no entraron en remisión. De un total de 102 pacientes se encontró que el 4% ($n=4$) de los pacientes revisados no entraron en remisión. Las características epidemiológicas encontradas en estos pacientes fueron que el 100% eran hombres, el 75% fueron ladinos y de procedencia de la región Metropolitana. Se encontró que del 4% de pacientes que no entraron en remisión, el 75% eran pacientes del grupo de alto riesgo por presentar edad menor a 1 año y mayor a 10 años ($n=2$), alta carga tumoral ($n=2$), e inmunofenotipo de células T ($n=1$). La mortalidad fue del 4% ($n=4$).

II. ANTECEDENTES

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

2.1. Epidemiología

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común en niños, y abarca el 75% al 80% de las leucemias en niños. En Estados Unidos tiene una incidencia anual de 29.2 casos por millón, con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años. (5)

En el estudio SEER, la etnicidad blanca fue más afectada pero no hubo diferencia en cuestión de respuesta al tratamiento cuando se comparó la etnicidad negra, Slate et al. Encontró una asociación entre leucemia en infantes y exposición gestacional a derivados del petróleo, la exposición materna a pesticidas fue verificada en un 19% de los pacientes del estudio. (6)

Mann et al. Y Tomizawa et al. evaluaron el rango de edad menor de 1 año y mostraron que muchos pacientes presentaron más de 100000 leucocitos al diagnóstico lo que confiere un riesgo mayor a patología. (6)

En un estudio del grupo japonés se encontró un 20% de infiltración a sistema nervioso central (SNC). (6)

2.2. Genética

La leucemia aguda es un desorden clonal del sistema hematopoyético. Las anomalías genéticas han sido implicadas en un 5% de los casos. El síndrome de Down es el síndrome genético común más común asociado con leucemias agudas, con estudios que sugieren un 10 a 20% de aumento en el riesgo de estas. (5)

LLA comprende múltiples entidades con distintas constelaciones de alteraciones genéticas somáticas. Estas alteraciones incluyen aneuploidia, reordenamientos cromosómicos que desregulan expresión de genes o resulta en expresión de proteínas de fusión quiméricas, deleciones y ganancias de DNA y mutaciones en secuencias de DNA. (7)

En promedio infantes con LLA sus genomas contienen solo 10 a 20 mutaciones no silentes al tiempo del diagnóstico y cerca de dos veces al momento de la recaída. Muchas

mutaciones perturban los procesos celulares, incluyendo la regulación transcripcional del desarrollo linfóide y su diferenciación, la regulación del ciclo celular, la vía de la proteína supresora de tumor TP53, receptor del factor del crecimiento, RAS, fosfatidilinositol kinasa, y señales JAK-STAT, metabolismo nucleósido y modificación epigenética. (7) (8)

Hay dos clases funcionales de translocaciones, el primero reubica oncogenes dentro de regiones reguladoras de genes transcritos activamente, causando desregulación en la expresión de proteínas intactas. Ejemplos de estos incluyen la translocación C-MYC, frecuente en linfoma Burkitt y leucemias, CRKF2, EPOR, TLX1 y TLX3. La segunda clase de translocaciones yuxtapone dos genes que codifican una proteína quimérica que tiene funciones distintas con proteínas de las que se derivan. Ejemplos importantes son la fusión ETV6-RUNX1 observada en un cuarto de niños con LLA; otro ejemplo incluye TCF3-PBX1, el cromosoma Filadelfia. (7)

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado variantes polimórficas en varios genes (incluyendo ARID5B, CEBPE, GATA3 e IKZF1) que están asociados con un mayor riesgo de LLA o de subtipos específicos de LLA mutaciones raras en la línea germinal PAX5 y ETV6 están vinculados a la LLA familiar. Pocos factores de riesgo ambiental son asociados con LLA en niños. (9)

Tabla No. 1. Translocaciones Cromosómicas más frecuentes en LLA. (2)

Translocación	Frecuencia	Genes Afectados	Características
t (1:19) (q23; p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre B hiperleucocitosis
t (9:22) (q34; p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Filadelfia
T (4:11) (q21: p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. asociada a LLA lactante. Pronóstico pobre
t (12:21) (p13; q22)	25% de las LLA pre B	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico

Fuente: A. Lassaletta Atienza, Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. Pediatría Integral 2012; XVI(6): 453-462

2.3. Patofisiología

La leucemia surge de una mutación simple de alguna célula progenitora hematopoyética que es capaz de auto renovarse y dar lugar a precursores malignos y pobremente diferenciados. (5)

En toda neoplasia hay sucesos que producen una anomalía y por ende transformación maligna de una célula inicial normal, en la LLA, dicha célula afectada son los derivados de la estirpe linfoide. En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los estudios de Mullinghan han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en su etiología, esto se die por varias cosas: primero hay una vinculación entre las LLA y translocaciones de cromosomas, segundo la frecuencia de leucemia aguda es mayor entre los familiares y tercero la determinación de algunas enfermedades genéticas vinculadas con mayor incidencia como el Síndrome de Down, Klinefelter, Neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi entre otros. (2)

Hay que tomar en cuenta igualmente factores ambientales, como exposición a radiación, se cree que el 1% de las leucemias en el adulto son secundarias a las pruebas radiológicas realizadas durante su vida; otros factores incluyen la exposición a químicos como el benceno, la misma quimioterapia utilizada en oncología; se han desarrollado hipótesis de sustancias en la dieta, medicamentos o en el ambiente inhiban las topoisomerasas y la capacidad reducida del feto o de la madre de eliminar estas sustancias, se considera esto aumente el riesgo. (2)

Se han considerado a virus como factores que aumentan el riesgo o que tengan una parte importante en la génesis de estas neoplasias, hasta el momento el virus de Ebstein-Barr en la LLA y los HTLV 1 y II. (2)

2.4. Síndrome de Down

Los pacientes con síndrome de Down (SD) presentan mayor riesgo de padecer algún tipo de leucemia que los niños con cariotipo normal. En pacientes con este síndrome, la distribución es similar a la general con un 70% para LLA. Se calcula que la incidencia de

LLA en pacientes con SD es 10 a 20% mayor que en los niños sin cromosomopatía asociada, no habiendo diferencias en su distribución por edad y sexos, así como en las características clínicas al diagnóstico. El Pediatric Oncology Group y St Judes Children's Research Hospital comunican menor incidencia de fenotipo T, masa mediastinal e infiltración del SNC al diagnóstico y prácticamente ausencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como t(9:22), t(4:11) o t(1:19). Igualmente se describe que hay mayor frecuencia de inmunofenotipo Pre B perno no asociado a t(1:19) y por tanto sin significación pronóstica desfavorable. (10)

Estos pacientes tienen una peor tolerancia a los tratamientos quimioterapéuticos teniendo más frecuencia y gravedad de los efectos tóxicos, como reacciones alérgicas, hiperglicemia secundaria a esteroide y toxicidad relacionada con el metrotexate, esto último porque al menos tres enzimas encargadas de la síntesis de purinas dependiente de folatos son codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma 21. (10)

En cuanto a quimioterapia los pacientes con este síndrome tienen resultados muy similares a los demás niños, en cuestión de trasplante de medula ósea se tienen resultados similares, aunque sí parecen tener los niños con SD mayor predisposición a padecer complicaciones pulmonares fatales y problemas reversibles en vías áreas durante el periodo postransplante inmediato. (10)

2.5. Factores de Riesgo

A parte de los factores genéticos que ya se mencionaron anteriormente, se describen otras situaciones como factores de riesgo, entre ellos podemos mencionar los factores familiares; aquí se mencionan que hay mayor prevalencia de anormalidades cromosómicas adquiridas en los blastos leucémicos, siendo más frecuentes aunque no restrictivas en determinado subtipos morfológicos, los hermanos y gemelos heterocigóticos de un enfermo leucémico tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de desarrollar una leucemia aguda durante la primera década de vida, en los homocigóticos la probabilidad de desarrollar la enfermedad el otro hermano es del 20 a 25% y casi llega al 100% cuando el primer gemelo se diagnostica antes del primer año de vida, el desarrollo de leucemia casi simultaneo en lactantes homocigóticos se intenta explicar por alteración precigótica común,

acontecimiento intrauterino compartido y metástasis trasplacentaria de un gemelo al otro. (11)

El peso al nacimiento se ha encontrado un riesgo doble superior al normal de desarrollar leucemia aguda en niños con un alto peso al nacer y un menor riesgo de surgir en los pacientes con bajo peso al nacer, hay diversas teorías relacionadas con el metabolismo energético y hormonal que intentan explicar, sin llegar a una conclusión al respecto. (11)

Perdida fetal, hay un riesgo incrementado de LLA y LMA que llega a ser de 25 veces el esperado cuando existen más de dos abortos previos, no hay explicación que valide dicha asociación a esto. Como se mencionó las radiaciones ionizantes que constituye el agente cancerígeno mejor documentado; los exámenes radiológicos a mujeres embarazadas incrementan hasta un 50% la probabilidad de LLA y LMA en sus hijos expuestos. (11)

Exposición a productos químicos, principalmente industria relacionada con el caucho, benceno y otros hidrocarburos policíclicos, pesticida, sustancias agroquímicas y metales pesados que se han asociado a un mayor riesgo de LLA. Una teoría propuesta y que es tomada como factor de riesgo se menciona la falla de la vigilancia inmunológica, en el que se dice que las mutaciones genéticas de las células neoplásicas originen un fenotipo antigénico anormal, lo cual muchas veces no permiten ser detectadas y eliminadas por un sistema inmune lo que permite su progresión. (11)

Otros factores que se mencionan incluyen la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, consumo materno gestacional de marihuana, edad materna mayor de 35 años, uso infantil de cloranfenicol, consumo excesivo de "hot dog" y un menor riesgo por el consumo de aceite de hígado de bacalao, aun se necesitan más estudios para validar estas teorías. (11)

2.6. Presentación Clínica

Dependerá de la extensión en la afección de la medula ósea y si hay o no enfermedad extramedular. Los hallazgos resultan de la neutropenia, trombocitopenia y anemia que se dan. Las características de presentación más común son fiebre, palidez, fatiga, dolor óseo, petequias y sangrado. Algunos signos extramedulares incluyen linfadenopatía,

hepatomegalia y esplenomegalia. La duración de estos síntomas puede variar de días a meses antes del diagnóstico. (5)

Las LLA de células T acontecen acerca del 15% de todos los casos de LLA, este usualmente ocurre en niños adolescentes, con glóbulos blancos aumentados y asociados con masas mediastinales. Estos pacientes son más probables tener afección al sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico. (5)

La enfermedad extramedular se manifiesta según el órgano afectado. La leucemia ocular puede presentar hemorragia retinal, también puede haber infiltración de orbita, nervio óptico, retina, iris, cornea o conjuntiva. Puede haber dolor escrotal por afección testicular o hidrocele. (5)

El recuento de blancos es reflejo de la afección de médula ósea. Recuentos arriba de 100000 blancos es llamado hiperleucocitosis y ocurre en 15% de los pacientes. Trombocitopenia es típica al momento del diagnóstico. Más del 75% de los pacientes se presentan con anemia que es típicamente normocrómica y normocítica con recuento de reticulocitos normales a bajos. (5)

Tabla No. 2. Presentación de leucemia aguda en niños. (12)

Patofisiología de Base	Síntomas y Signos
Efectos sistémicos de citoquinas	Malestar general Fatiga Nausea Fiebre
Infiltración a médula ósea	
Anemia	Palidez Letargia Respiración corta Palpitaciones Reducida tolerancia a la actividad física
Neutropenia	Fiebre Infección en general Infección recurrente

	Infección inusual como candida oral
Trombocitopenia	Petequias Moretones Epistaxis
Infiltración reticuloendotelial	Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía Masa mediastinal
Infiltración a otros órganos	
SNC	Cefalea Vómitos Parálisis de nervios craneales Convulsiones
Testículos	Aumento testicular
Leucostasis	Cefalea Stroke Respiración corta Falla cardíaca

Fuente: Chris Mitchell, Georgina Hall, Rachel T Clarke. Leucemia aguda en niños: diagnóstico y tratamiento. Revisión clínica.

- a. La leucemia aguda del lactante: suele presentarse con mayor frecuencia con hiperleucocitosis, organomegalia masiva y afectación cutánea, que las leucemias de los mayores de un año. En el caso de pacientes con síndrome de Down, existe una leucemia congénita propia que constituye una entidad bien definida y padecen hasta un 10% de los neonatos con esta cromosomopatía. Se trata de la llamada leucemia transitoria neonatal o LTN, el origen radia en la hematopoyesis hepática fetal y no en la medular, por lo que el AMO muestra una infiltración por un porcentaje de blastos inferior al hallado en sangre periférica. Clínicamente se manifiesta en el recién nacido en las primeras semanas de vida con blastos en sangre periférica asociados a erupción macular generalizada, edemas, elevación de transaminasas, hepatomegalia y en casos graves derrame pleural o peritoneal. 80% de los casos resolverán de forma espontánea al producirse la sustitución de la hematopoyesis hepática por la medular por lo que únicamente se requiere un seguimiento estrecho. En un 20% de los casos, dicha transición conlleva un cuadro de fibrosis hepática progresiva que puede evolucionar a insuficiencia hepática y muerte del paciente. (4)
- b. Presentación clínica atípica: El cuadro tóxico con astenia y anorexia es relativamente frecuente, no así la pérdida significativa de peso. La anemia sintomática se manifestará en general como palidez, astenia y taquicardia, pero en casos graves puede causar acúfenos, cefalea, vértigo, disnea e insuficiencia cardíaca. La fiebre es el motivo de consulta más frecuente en pediatría, y está presente en alrededor de una tercera parte de los casos de leucemia infantil. Un cuadro febril de más de 2 semanas de duración asociado a la presencia de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, astenia, anorexia y dolores óseos debe aumentar en el pediatra la sospecha de leucemia. (13)

El dolor óseo y/o articular es un síntoma más característico de los tumores óseos (sarcoma de Ewing y osteosarcoma) pero también está presente en un 27-33% de las leucemias en pediatría. Se trata de un dolor generalizado, cuya intensidad guarda relación con el número de huesos afectados, pero no con el pronóstico de la leucemia. En los niños más pequeños puede manifestarse como cojera, impotencia funcional o rechazo a la deambulación. Habitualmente se asocia a elevación de los reactantes de fase aguda (LDH), velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y fiebre, por lo que plantea el diagnóstico diferencial con artritis idiopática juvenil y otras conectivopatías. (13)

2.7. Diagnóstico

Es importante diagnosticar la leucemia infantil tan pronto como sea posible y determinar qué tipo de leucemia es para que el tratamiento se puede adaptar para proporcionar la mejor oportunidad de éxito. Consistirá en varios puntos a tomar en cuenta. En la mayoría de los pacientes que se diagnostican de LLA, lo primero que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él nos encontramos con una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos. En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea. Nunca deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de MO. La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmara el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento que incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fosforo, transaminasas), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV) e inmunoglobulinas. (2)

El diagnostico se basa en la observación de una blastosis medular que iguale o supere el 30 % de la totalidad celular. (3) Aspirado de médula ósea: Un aspirado de medula ósea es generalmente necesario para confirmar el diagnóstico de LLA. Debe obtenerse fluido cerebroespinal, ya que la leucemia en SNC es definida como la presencia de al menos 5 células por microlitro de fluido cerebroespinal, con células blástica o parálisis de nervios craneales.(5)

Pruebas para clasificación de leucemia: Histoquímica. Los gránulos de la mayoría de las células de la leucemia mielógena aguda aparecen como manchas negras bajo el microscopio, las células de la leucemia linfocítica aguda no cambian de color.

Citometría de flujo. Esta técnica se usa algunas veces para examinar las células de la médula ósea, los ganglios linfáticos y las muestras de sangre. Es muy precisa para determinar el tipo exacto de leucemia. Las células examinadas son tratadas con anticuerpos especiales y pasadas frente a un rayo láser. Cada anticuerpo se adhiere solamente a ciertos tipos de células leucémicas. Si la muestra contiene estas células, el rayo láser hará que emitan una luz que es medida y analizada por una computadora. La citometría de flujo también se usa para estimar la cantidad de ADN en las células leucémicas. Las células de la leucemia linfocítica aguda que contienen ADN en cantidades de más del 16% por encima de lo normal son más sensibles a la quimioterapia. (3)

Inmunocitoquímica. Las células de la aspiración de médula ósea o la muestra de la biopsia se tratan con anticuerpos especiales de laboratorio. Sin embargo, en lugar de usar un rayo láser y una computadora para el análisis, la muestra se trata de modo que ciertos tipos de células cambien de color. El cambio de color se puede detectar mediante el microscopio. Al igual que la citometría de flujo, es útil para diferenciar los distintos tipos de leucemia entre sí y de otras enfermedades. (3)

Citogenética. Las células humanas normales contienen 46 cromosomas (fragmentos de ADN y de proteína que controlan el crecimiento y el metabolismo de las células). En ciertos tipos de leucemia, parte de un cromosoma puede unirse a una parte de un cromosoma diferente. Este cambio, llamado translocación, por lo general se puede detectar bajo el microscopio. El reconocimiento de esas translocaciones ayuda a identificar ciertos tipos de leucemia linfocítica aguda y leucemia mielógena aguda, y es importante en la determinación del pronóstico. Algunos tipos de leucemia tienen un número anormal de cromosomas. (3)

2.8. Clasificación

La clasificación envuelve el uso de morfología, inmunofenotipo y genético. Los sistemas de clasificación se basan en tamaño, ratio núcleo-citoplasma, nucléolo y otros. La FAB (French-American-British) lo define en 3 categorías (L1, L2 y L3); aproximadamente 85% tienen morfología L1, 14% L2 y L3 solo el 1%. La OMS reconoce 2 inmunofenotipos los precursores B y los precursores T. (5)

Anomalías citogenéticas de LLA pediátricos incluyen número de cromosomas (ploidia) y reordenamientos estructurales (translocaciones). Cuando se habla de número de

cromosomas tiene relevancia clínica lo siguiente, si tiene más de 50 cromosomas por célula (hiperdiploidia) y menos de 44 cromosomas por células (hipodiploidia), esta última es asociada con pobre pronóstico. (5)

La translocación cromosómica más común en LLA en pediatría es TEL-AML1 o t (12;21), ocurre arriba del 25% de los pacientes pediátricos y es asociado con buen pronóstico. Otra translocación es E2A-PBX1 o t (1;19), ocurre en 3% de los pacientes, es más común en precursores B, pseudodiploidia, aumento de blancos y enfermedad SNC, es asociado con buen pronóstico. (5)

2.9. Características de la LLA pediátrica

La LLA comprende 30% de tumores malignos en niños. Los subtipos más prevalentes de leucemias en niños son LLA con 75-80% y LMA con 15-17%. El diagnóstico es realizado en el examen de la morfología celular, citoquímica y análisis inmunoquímico de aspirados de medula ósea (AMO); en pediatría se puede clasificar en L1, L2 o L3 por morfología y en linaje B o T según la expresión de antígenos por inmunofenotipo. (14)

2.10. Factores Pronósticos

Para pacientes con LLA precursores B, el conteo inicial es predictivo de resultados, altos conteos son de pobre resultado, generalmente arriba de 50000. Si se habla de edad debajo de 1 año y arriba de 10 años tiene pobre resultado. Arriba de 60% de infantes también tienen t (4;11). Otros datos indican africanos americanos tienen pobre resultado. Pacientes que no entran en remisión en 4 a 6 semanas de terapia de inducción tienen alta frecuencia de recaída y corta sobrevivencia. (5)

Todos los niños con fenotipo de células T son consideradas de alto riesgo. Pacientes con riesgo estándar y respuesta morfológica rápida (día 14 medula con menos del 5% blastos, MRD menor del 0.1%, y medula al día 29 con menos del 5% blastos) se asignan en 1 de 2 grupos según citogenética; los de t (12;21) o trisomías del 4, 10 y 17, todos son considerados de riesgo bajo; y los que no tienen estas anomalías son promedio de riesgo estándar. (5) (15)

Pacientes con riesgo estándar y baja respuesta morfológica (día 7 o día 14 medula con menos del 5% blastos o MRD mayor del 0.1% al día 29), estos son asignados de riesgo alto. (5)

Pacientes son clasificados como muy alto riesgo si tienen cualquiera de las siguientes características: t (9;22), hipodiploidía y translocación MLL. (5)

2.11. Complicaciones de Leucemias en general

Existen múltiples complicaciones en las leucemias en general incluyendo LLA; entre las que son tempranas y son amenazantes para la vida del paciente incluyen:

- Neutropenia: manifestada comúnmente como infección, usualmente gram negativos con o sin CID (Coagulación Intravascular Diseminada)
- Trombocitopenia: manifestada como sangrado, ya sea como stroke, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal
- Imbalance electrolítico: hipercalemia y la hiperfosfatemia secundaria a lisis blástica, falla renal aguda secundaria a nefropatía hiperuricémica
- Infiltración reticuloendotelial: manifestada como obstrucción de vía aérea aguda secundaria a masa mediastinal
- Leucostasis: manifestada como stroke, edema pulmonar agudo o falla cardiaca

Todas estas complicaciones son frecuentes y deben siempre ser tomadas en cuenta en la presentación aguda de cualquier leucemia. (12)

2.12. Estratificación del tratamiento de acuerdo a factores pronósticos

- Grupo de alto riesgo: Los niños con LLA con cromosoma Philadelphia pueden necesitar trasplante de células madre. Tanto un hermano HLA-idéntico como un pariente donante no relacionado es una opción posible. Sin embargo, hay algunas pruebas de que un subgrupo de niños Philadelphia-positivos que presentan con WBC por debajo de 25000 o una buena respuesta a los esteroides tienen un resultado relativamente favorable, Incluso con quimioterapia sola. Los niños que podrían beneficiarse de una terapia muy intensiva incluyen a aquellos con una

respuesta al tratamiento de inducción, un recuento de glóbulos blancos muy alto, hipodiploidía <45 cromosomas, e infantes. (16)

- Grupo de bajo riesgo: En casi todos los protocolos de tratamiento, los factores asociados con un bajo riesgo de recaída incluyen bajo recuento de glóbulos blancos, edad 1-9 años, la ausencia de leucemia extramedular y ausencia de aberraciones citogenéticas desfavorables. En el tratamiento de estos niños, es importante evitar los efectos tardíos, pero al mismo tiempo la tasa de supervivencia no debe estar en peligro. Si el tratamiento de los niños de bajo riesgo tiene disminución en la intensidad, uno debe supervisar la respuesta del tratamiento con mucho cuidado. Con la sensibilidad actual, es posible encontrar que los niños podrían necesitar intensificación del tratamiento. Hasta la fecha, no hay datos que indiquen que la intensificación del tratamiento de MRD conducen a una mejor supervivencia. (16)

El tratamiento de LLA comprende 2 componentes importantes: combinación de multidroga como quimioterapia y quimioterapia intratecal para profilaxis a SNC. La mayoría de los protocolos tienen varios elementos en común incluyendo una fase de inducción a remisión, fase de intensificación-consolidación, y una fase de continuación-mantenimiento y tratamiento a SNC. La terapia de profilaxis a SNC con quimioterapia intratecal sola o con radiación craneal fue adicionada al régimen de tratamiento después de la fase de inducción y marcadamente redujo el compromiso a SNC de una 80% a solo 4-6%. La quimioterapia de mantenimiento generalmente dura entre 2 a 3 años. (14)

Tabla No.3 Fases de tratamiento para LLA. (12)

Fase de Tratamiento	Meta	Duración
Remisión-Inducción	Rápida erradicación de al menos 99% de la carga de células leucémicas	4 a 6 semanas
Consolidación y terapia dirigida a SNC	Erradicación de residual, células leucémicas resistentes a drogas, reducir el riesgo de recaída. Reducción del riesgo de recaída SNC	4 a 12 semanas

Intensificación	Reducción en el riesgo de recaída	8 a 12 semanas
Terapia de continuación		2 a 3 años
Trasplante de medula ósea Alogénico	Eliminación de células leucémicas residuales en subtipos de alto riesgo refractarias a quimioterapia	

Fuente: Chris Mitchell, Georgina Hall, Rachel T Clarke. Leucemia aguda en niños: diagnóstico y tratamiento. Revisión clínica.

2.13. Evolución de Regímenes

Durante los años 60's a 70's los pacientes con LLA pediátricos eran tratados con 3 drogas en la inducción a remisión (vincristina, prednisolona y asparaginasa), la terapia de profilaxis a SNC con metrotexate intratecal semanalmente y radiación craneal fue hecha durante la fase de intensificación seguido por una terapia de continuación consistente en dosis oral diaria de mercaptopurina, metrotexate semanalmente vía PO y mensualmente pulsos de prednisolona y vincristina. (14)

Posteriormente el Dr. Riehm desarrollo un régimen de inducción con 8 drogas por 9 semanas que incluía: prednisolona, daunorubicina, vincristina, asparaginasa, metrotexate, mercaptopurina, ciclofosfamida y citarabina; y 4 ciclos de altas dosis de metrotexate con dosis oral de mercaptopurina por 8 semanas, esto mejoro la frecuencia de curación sobre el 50%. (14)

La terapia adaptada a riesgo estratifica edad y conteo de blancos inicial demostró un aumento en la frecuencia de remisión en grupos de riesgo pobre y disminuyo toxicidad aguda y crónica en grupos de riesgo bueno. La aplicación de esta terapia resulto en un mejoramiento en los resultados en niños con LLA en muchos estudios clínicos con una sobrevida alrededor del 80% en países desarrollados. (14)

Aunque los protocolos para LLA pediátrica se basan en las mismas clases de drogas para la inducción a la remisión, no hay consenso sobre un régimen óptimo. Prácticamente todos

los grupos de los países desarrollados pueden alcanzar una tasa global de remisión completa de 98% a 99%. (17)

La terapia de inducción de remisión incluye invariablemente un glucocorticoide, Vincristina y asparaginasa, no sólo porque son no mielosupresores sino también porque tienen mecanismos distintos por sus efectos antileucémicos y pueden actuar sinérgicamente. La prednisona ha sido tradicionalmente el glucocorticoide más comúnmente utilizado en la inducción de la remisión, pero la dexametasona sustituyó a la prednisona en ensayos clínicos recientes. Estudios demostraron que la dexametasona, administrada a 10 mg/m² por día durante la inducción de la remisión, presentó mejor resultado en pacientes con LLA de células T y una buena respuesta a 7 días de prednisona por adelantado, y en niños menores de 10 años con precursor de células B, en comparación con la prednisona administrada a 60 mg/m² por día. Sin embargo, cabe señalar que la eficacia de prednisona y dexametasona depende de la dosis. (17)

También puede lograrse con una dosis relativamente baja de prednisona (40 mg/m² por día) durante la inducción de la remisión, siempre que el tratamiento postremisión es adecuado e incluya dexametasona, como se muestra en nuestro estudio Total Therapy XV. Dexametasona en una dosis de 10 mg/m² no se recomienda para la inducción de la remisión en niños de 10 años de edad o más con LLA de células B precursoras debido a las altas tasas de toxicidad y muerte tóxica asociada con el tratamiento, un hallazgo relacionado en parte con la dexametasona en este grupo de edad. (17)

Tabla No.4 Factores pronósticos para la clasificación de riesgo en LLA pediátrico. (14)

Grupo de Riesgo	Edad	Conteo de Leucocitos	Inmunofenotipo	Cromosoma	Genotipo	Respuesta Temprana a Quimioterapia
Bajo	1 a 9 años	< 50000	Precursor células B	Hiperdiploidia	TEL-AML1	Bueno
Alto	< 1 año o > 10 años	> 50000	Células T	Hipodiploidia	MLL-AF4 o BCR-ABL	Pobre

Fuente: Tai-Tsung Chang and Pei-Chin Lin. Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en pediatría y avances recientes.

2.14. Tratamiento a SNC

Desde los inicios la terapia con radiación del SNC y la administración de metrotexate intratecal fueron las dos estrategias para la prevención de enfermedad del SNC. El grupo leucemia de St. Jude comparo la radiación craneal con el metrotexate intratecal (IT) y la irradiación craneoespinal en estudios clínicos y sugirió que la combinación de radiación craneal con metrotexate IT fue igual de efectiva como la irradiación craneoespinal con pocas toxicidades; desde entonces esta combinación ha sido el tratamiento estándar para la prevención de enfermedad SNC. (14)

2.15. Enfermedad Mínima Residual

La remisión completa de LLA ha sido definida como menos del 5% de células blásticas en un frote de AMO. Antes de la introducción de métodos moleculares o citometrias de flujo, el porcentaje de células blásticas fue medido por morfología, con una sensibilidad de 1%. Durante los últimos 20 años, el rápido progreso en biología molecular ha mejorado grandemente la sensibilidad de detección de células blásticas residuales, especialmente en el rango de 1% a 0.01% que es designado como Enfermedad Mínima Residual (EMR). (14)

2.16. Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas

Esta terapia fue introducida para niños con LLA en el año de 1970, con mejoras significantes en resultados clínicos observados en pacientes que recibieron quimioterapia; el trasplante de células madre comenzó a ser importante como opción de tratamiento para casos recurrentes y pacientes con factores de mal pronóstico. (14)

El trasplante de células madre hematopoyéticas es solo considerado en pacientes con factores de riesgo extremadamente pobres con retraso en la respuesta a quimioterapia y en pacientes quienes experimentaban recaída temprana. (14)

2.17. Tratamiento de Recaídas

Recaída ocurre en 15 a 20% de niños con LLA y el rango de cura son mucho menores después de estas. Si la recaída ocurre después de completar el tratamiento primario, más niños entrarán en segunda remisión y el chance de cura es acerca del 50%. Si la recaída ocurre durante la terapia el chance de una segunda remisión es solo del 50 a 70% y solo el 20 a 30% de pacientes se curan. (7)

El trasplante de células hematopoyéticas es usado mucho más comúnmente después de la recaída (>50%) que durante la terapia primaria (5 a 10%). La evaluación de la respuesta mínima residual como respuesta puede ayudar a determinar que pacientes deberían entrar a trasplante durante una segunda remisión y quiénes no. (7)

LLA es frecuentemente una enfermedad policlonal y mutaciones en subclones puede seleccionar a que haya resistencia a quimioterapia. Estas incluyen mutaciones CREBBP que son vinculadas a resistencia a esteroides y NT5CS y PRPS1 que son asociadas con resistencia a tiopurinas. (7)

Considerando el grupo de pobre pronóstico de menores de un año con diagnóstico de LLA es importante desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, en este contexto se describen nuevos tratamientos tal como ácido transretinoico, vitamina D3, histona desacetilasa, y los inhibidores de DNA metiltransferasa, que podrían mejorar los resultados clínicos sobre todo

en estos pacientes menores de un año, sin embargo, faltan estudios para revalidar estas teorías. (6)

2.18. Terapia Blanco

La proteína de fusión BCR-ABL también ocurre en 25% de adultos y en 3 a 5% de niños con LLA, como comparado con LMC, es asociada con alteraciones genéticas secundarias, particularmente alteraciones de IKZF1. Antes del uso de inhibidores de tirosina kinasa, menos de la mitad de los niños con LLA Ph positivo sobrevivían. Combinación de Imatinib con quimioterapia citotóxica ha probado alta efectividad en niños con LLA Ph positivo y ha minimizado la necesidad de trasplante de células madre en la primera remisión. (7)

LLA Ph-like es asociado con un pobre pronóstico, y es candidato lógico para individualizar terapia con inhibidor tirosina kinasa. Un diverso rango de alteraciones genéticas activa la señalización kinasa en Ph-like LLA, estas incluyen una alta frecuencia de reordenamientos con cobertura de un limitado número de vías de señalización, incluyendo clase ABK y señalización JAK-STAT. (7)

2.19. Inmunoterapia

CD19 es un antígeno de superficie que es presente en alta densidad en muchas células B. Muchos grupos han desarrollado estrategias que transduce células T autólogas con un anticuerpo anti-CD19 acoplado a dominios de señalización intracelular del receptor de células T, redireccionando linfocitos T citotóxicos a reconocer y matar a las células B de la LLA. Estas células T modificadas con un receptor de antígeno quimérico proveen una nueva opción de tratamiento. (7)

En un estudio, 30 niños con LLA que tenían múltiples recaídas fueron tratados con estas células T modificadas, 90% de los niños entraron en remisión, con remisión sostenida en acerca de dos tercios. Aproximadamente tres cuartos de los niños fueron aliviados a los 6 meses después de la infusión. Remisiones fueron durables con 1 a 3 años de seguimiento. (7)

Hay otro anticuerpo monoclonal el blinatumomab que contiene fragmentos que reconocen ambos CD19 y CD3; aún se encuentra en estudios. (7)

2.20. Complicaciones de la Quimioterapia

Las complicaciones infecciosas siguen siendo la primera causa de morbi-mortalidad en los pacientes con cáncer. (18)

Fiebre es una de las complicaciones más frecuentes. Paciente con fiebre hay que evaluar el estado general y lo segundo comprobar si la paciente esta neutropénico o si precisa hemoderivados. Si existiera neutropenia febril, se suspendería el tratamiento quimioterapéutico y se iniciara tratamiento antibiótico IV de amplio espectro. 5 el conteo de neutrófilos totales sigue siendo el factor más importante y pronóstico para considerar un paciente de alto o bajo riesgo de infección, niveles bajos de neutrófilos están siempre asociados a mayor severidad de los episodios. (18)

Otra complicación es la toxicidad, la mucositis es muy frecuente, la alopecia, cardiomiopatía, y los esteroides que pueden producir obesidad, disminución en la mineralización ósea entre otras. (2)

2.21. Sobrevida

Los años de sobrevida promedio se ha encontrado en el grupo Interfant 99 una sobrevida de 47%, la Asociación Italiana de Hemato-Oncología Pediátrica una sobrevida de 45%, en el grupo de Berlín-Frankfurt 43%, el Grupo de Cáncer de Niños del 42% y el grupo de Taiwán de 18%, esto a los cinco años. (6) (19)

En un estudio sobre la caracterización de pacientes con diagnóstico de LLA, el hallazgo principal es que hay mayor supervivencia por edad al momento del diagnóstico, peor resultado para los niños diagnosticados en la infancia, resultado para aquellos diagnosticados durante la edad de 1-4 años, y una tendencia decreciente en la supervivencia de aquellos diagnosticados después de 4 años. Los patrones de supervivencia diferencial pediátrica por edad al momento del diagnóstico persisten después de los factores pronósticos conocidos: sexo, raza, radioterapia, inmunofenotipo y el número

de los sitios del tumor primario. Estos patrones pueden deberse en parte a una variedad de factores clínicos favorables y desfavorables dependientes de la edad y características biológicas. (20)

La supervivencia ha mejorado dramáticamente entre los niños debido al tratamiento y diagnóstico precoz a lo largo de los años, haciendo que el riesgo basal difiera en el período del estudio. En resumen, existe un patrón de supervivencia diferencial por edad en el momento del diagnóstico. Biológico único y procesos ambientales que ocurren en diferentes etapas. (20)

III. OBJETIVOS

3.1. General

- Determinar las características clínicas, epidemiológicas y de estudios de gabinete de los pacientes con diagnóstico de LLA que no entran en remisión luego de finalizar tratamiento de inducción a la remisión, en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, de enero 2012 a diciembre 2016

3.2. Específicos

- Establecer el porcentaje de pacientes con nuevo diagnóstico de LLA que no entran en remisión con el esquema de tratamiento de inducción a la remisión.
- Determinar el porcentaje de pacientes que fallecieron durante el ciclo de tratamiento de inducción a la remisión.

IV. POBLACION Y METODOS

4.1. **Tipo y diseño de investigación (21) (22) (23)**

- Estudio observacional
- Retrospectivo

4.2. **Unidad de análisis**

- Unidad primaria de muestreo: Pacientes con diagnóstico de LLA del servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.
- Unidad de análisis: Datos epidemiológicos, clínicos y de estudios de gabinete registrados en el expediente y recolectados en el instrumento diseñado para el efecto.
- Unidad de Información: pacientes con diagnóstico de LLA del servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, sus registros clínicos y base de datos del servicio.

4.3. **Población y Muestra**

- Población y universo: pacientes con diagnóstico de LLA del servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios de enero del 2012 a diciembre del 2016
- Marco muestral: base de datos y expedientes clínicos de pacientes del servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.
- Muestra: pacientes con diagnóstico nuevo de LLA que no entran en remisión después del esquema de tratamiento de inducción a la remisión del servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios de enero del 2012 a diciembre del 2016

4.4. **Tamaño de la muestra:** Universo total

4.5. **Selección de los Sujetos a Estudio**

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 12 años con diagnóstico confirmado de LLA
- Pacientes del servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios

- Pacientes que no entraron en remisión luego del esquema de inducción a la remisión.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no completaron el esquema de inducción a la remisión.
- Pacientes con expediente incompleto.

4.6. Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Clasificación	Escala de medición
Lugar de Procedencia	Sitio de donde se indique que procede un individuo	Guatemala	Cualitativa nominal	Región Metropolitana	Nominal
		Alta Verapaz Baja Verapaz		Región Norte	Nominal
		Chiquimula Progreso Izabal Zacapa		Región Nororiental	Nominal
		Jutiapa Jalapa Santa Rosa		Región Suroriental	Nominal
		Chimaltenango Sacatepéquez Escuintla		Región Central	Nominal
		Quetzaltenango Retalhuleu San Marcos Suchitepéquez Sololá Totonicapán		Región Suroccidental	Nominal
		Huehuetenango Quiche		Región Noroccidental	Nominal
		Peten		Región Petén	Nominal

Remisión	Recuento de blastos menor al 5% en médula ósea luego de 4 a 6 semanas de tratamiento. Y hemograma sin alteración en ninguna línea celular	Lo que se indique en el informe de aspirado de médula ósea y hematología al finalizar 4 - 5 semanas de tratamiento de inducción a la remisión	Cualitativa nominal	Si	Nominal
				No	
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo en años y meses	Se tomará la edad que se indique en el expediente al momento del diagnóstico, se dividirán en dos grupos: alto riesgo los menores de un año y mayores de 10 años; y el riesgo estándar los comprendidos entre 1 y 10 años	Cualitativa nominal	Alto Riesgo	Ordinal
				Riesgo Estándar	
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Lo que indique en el expediente	Cualitativa nominal	Femenino	Nominal
				Masculino	Nominal
Etnia	Es un conjunto de personas que tienen rasgos culturales en común	Lo que índice el expediente de la etnia a la cual pertenece	Cualitativa nominal	Ladino	Nominal
				Indígena	
Recuento de Leucocitos	Examen de sangre que mide la cantidad de glóbulos blancos circulantes	Se tomará de la hematología presente en el expediente al momento del diagnóstico y se tomará como punto de corte un total de 50000 glóbulos blancos, siendo alto riesgo los mayores o igual a esta cantidad, y riesgo estándar menor a este número	Cualitativa nominal	Alto riesgo	Nominal
				Riesgo Estándar	

Infiltración a Sistema Nervioso Central	Presencia de blastos en el Líquido Cefalorraquídeo	Se verá el informe del análisis de líquido cefalorraquídeo. Se tomará como positivo si hay más de 5 leucocitos /ul más citocentrífuga positiva a blastos	Cualitativa nominal	Positivo	Nominal
				Negativo	
Alteración de Pares Craneales	Anomalía motora y/o sensitiva de uno de los 12 pares craneales en una evaluación clínica	Se tomará como presente si en el expediente se mencionan alteración en alguno de los 12 pares craneales o alteración en el examen neurológico del paciente, al momento del diagnóstico o en la historia de la enfermedad	Cualitativa nominal	Presente	Nominal
				Ausente	
Aspirado de Médula Ósea	Procedimiento por el cual se extrae una muestra de líquido que se encuentra en la médula ósea	Se tomará el informe del aspirado de médula al día 14 del esquema de inducción a la remisión, tomando como buena respuesta temprana si hay menos del 25% de blastos y como mala respuesta temprana si hay mas	Cualitativa nominal	Buena respuesta temprana	
				Mala respuesta temprana	
Inmuno - fenotipo	Caracterización de las proteínas expresadas en la superficie de las células	Se tomará lo indicado en el expediente y/o citometría de flujo	Cualitativa nominal	Linaje T	Nominal

	procesadas a través de citometrías de flujo			Linaje B	
Masa Mediastinal	Masa o neoplasia localizada en el mediastino, que es el área localizada entre el esternón y la columna vertebral y entre los dos pulmones	Se revisará el expediente y se tomara como presente si en informe de rayos X de tórax indican la presencia de ensanchamiento y/o masa mediastinal	Cualitativa nominal	Presente	Nominal
				Ausente	
Infiltración a Testículo	Presencia de infiltrado leucémico en tejido testicular principalmente en el intersticio, a través de análisis de biopsia	Se tomará lo que se indique en el expediente	Cualitativa nominal	Si	Nominal
				No	

4.7. **Técnica de recolección de datos**

- Inicialmente se buscará según la base de datos de los pacientes de Hematología Pediátrica los pacientes con diagnóstico de LLA durante los años 2012 a 2016
- Al tener los datos de dichos pacientes se recolectarán los expedientes
- Se deberá revisar la papeleta, en donde se buscará la historia clínica de ingreso, tomando los ítems que se tomaron como variables del estudio entre ellas las características epidemiológicas como edad del paciente, sexo, etnia y procedencia; y datos clínicos y estudios de gabinete.
- Se utilizará una boleta de recolección de datos que contara con un número correlativo para organización, tendrá el número del historial clínico y cada una de las variables mencionadas anteriormente y en donde se anotaran los datos tomados del expediente.

4.8. Plan de Procesamiento y Análisis de Datos

- Una vez recolectados los datos de los pacientes con diagnóstico de LLA en la boleta de recolección de datos se ingresarán a una base de datos de Excel en la cual, en base a promedio, mediana se podrá concluir cuales de las características tomadas en cuenta fueron los que predominaron. Así como porcentajes para el cálculo de pacientes que no entraron en remisión y los que fallecieron.

4.9. Límites de la investigación

Como límites y obstáculos del estudio se tomará en cuenta que de los pacientes de la base de datos no se cuente con el expediente físico para la revisión, que no sea factible el poder tener los expedientes de manera física, el mal estado o letra ilegible de los mismos e incluso que dicho expediente no se encuentre. De igual manera que los datos del ingreso del paciente no sean claros ni completos, que no se encuentre con el ingreso o que este sea ilegible o que en la evolución del paciente no se presente si fue sometido a tratamiento y cuál fue la evolución de este.

4.10. Aspectos éticos

Categoría de riesgo: categoría I, sin riesgo

V. RESULTADOS

TABLA 1

PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA QUE NO ENTRARON EN REMISION

REMISION	NO REMISION
96	4

TABLA 2

PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA QUE FALLECIERON DURANTE LA INDUCCION A LA REMISION

FALLECIDOS	NO FALLECIDOS
4	98

TABLA 3

DISTRIBUCION SEGÚN SEXO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA QUE NO ENTRARON EN REMISION

MASCULINO	FEMENINO
4	0

TABLA 4

DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA QUE NO ENTRARON EN REMISION

MENOR A 1 AÑO	1 a 10 AÑOS	MAYOR A 10 AÑOS
1	2	1

TABLA 5

ETNIA DE LOS PACIENTES CON LLA QUE NO ENTRARON EN REMISION

LADINO	INDIGENA
3	1

TABLA 6

PROCEDENCIA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA QUE NO ENTRARON EN REMISION

METROPOLITANA	NORTE
3	1

TABLA 7

RECUESTO DE GLOBULOS BLANCOS EN PACIENTES CO DIAGNOSTICO DE LLA QUE NO ENTRAN EN REMISION

MENOR A 50.000	MAYOR A 50.000
2	2

TABLA 8

INFILTRACION A SNC EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA QUE NO ENTRARON EN REMISION

INFILTRACION SNC	SIN INFILTRACION SNC
0	4

TABLA 9

MASA MEDIASTINAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA QUE NO ENTRARON EN REMISION

MASA MEDIASTINAL	SIN MASA MEDIASTINAL
0	4

TABLA 10

INMUNOFENOTIPO CELULAR DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LLA QUE NO ENTRARON EN REMISION

INMUNOFENOTIPO B	INMUNOFENOTIPO T
3	1

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Se obtuvo datos de un total de 102 pacientes con diagnóstico de LLA de los años 2012 a 2016 del servicio de Hemato-Oncología del Hospital General San Juan de Dios. De estos 102 pacientes se obtuvieron datos epidemiológicos, clínicos y de estudios de gabinete retrospectivamente para poder realizar la caracterización.

Del total de pacientes revisados se obtuvo que el 4% (n=4) no entro en remisión con el esquema utilizado en la fase de inducción a la remisión, similar a lo mencionado en el estudio realizado por Shuhong et. al. (2018) en China en donde se encontró un porcentaje de falla de inducción a la remisión del 4.4%; (24) un porcentaje menor a lo encontrado en otros estudios como el realizado por Douamba et. al. (2005) en Burkina Faso en donde fue del 44.4% (25) y el realizado por Jabeen et. al. (2016) en Pakistan en donde fue del 19.2%; (26) y un poco mayor al realizado por Jastaniah et. al. (2014) en Arabia Saudita que fue el 1.9%. (27) Vale la pena mencionar que estos últimos son en países en vías de desarrollo similar al nuestro, sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio son similar al estudio realizado en un país desarrollado.

En el presente estudio se encontró una mortalidad del 4% (n=4) en la fase de inducción a la remisión, en países como Arabia Saudita se encontró mortalidad de 6.4% (27), Pakistán 19.2% (26); países latinoamericanos como Colombia del 22% (28) y Honduras del 17% (29) y en países desarrollados como China del 3.9%. (24)

Del 4% de los pacientes que no entraron en remisión se encontraron las siguientes características; el 100% de sexo masculino, el 50% en grupo etario de alto riesgo, el 75% fueron ladinos; y el lugar de procedencia el 78% de la región metropolitana, entre las características epidemiológicas. En las características clínicas y de estudios de gabinete se encontró que el 50% presentó alta carga tumoral y el 25% con inmunofenotipo de células T. El resto de las características consideradas de alto riesgo como masa mediastinal, infiltración a SNC y testículo no fueron encontrados en estos pacientes. Al igual que lo descrito en la literatura, los pacientes con riesgo alto presentan un menor porcentaje de remisión; tomando en cuenta las mismas características de alto riesgo como la edad, hiperleucocitosis, inmunofenotipo de células T, tal como lo menciona Schrappe et. al. (2012) (30) y por Longo et. al. (2018) en Estados Unidos. (31)

Siendo que el 75% de los pacientes que no entraron en remisión eran de alto riesgo, esto es comparable con los resultados encontrados en otros países por diferentes estudios en donde los pacientes que no entran en remisión presentan alguna característica que los cataloga como riesgo alto con una menor probabilidad de entrar en remisión.

En un estudio realizado en Colombia por Villalba et. al. (2016) con una serie de casos de los años 2011 al 2014 donde realizaron una caracterización clínico-epidemiológico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se encontró que la edad promedio fue de 4.8 años, que el 90% de los pacientes son procedentes del medio urbano; en diferentes estudios se evidencia que el mayor porcentaje de pacientes son del sexo masculino, y en algunas series está relacionado con mayor riesgo, como Longo et al. (31) (28)

En nuestra población, se encontró un porcentaje de remisión muy similar a lo encontrado en la literatura con remisión hasta del 97% como lo menciona Schrappe et. al. (30), utilizando el esquema de tratamiento actual que incluye esteroide, concluyendo que el 75% de los pacientes que no entraron en remisión eran pacientes con alto riesgo y solamente el 25% de riesgo estándar.

Cabe mencionar que 2 pacientes fueron excluidos ya que durante el tratamiento de inducción a la remisión solicitaron traslado a otro centro asistencial.

6.1. **CONCLUSIONES**

- El 75% de los pacientes que no entraron en remisión fueron de alto riesgo, por características como la edad, alta carga tumoral e inmunofenotipo de células T. Estos pacientes fueron hombres, el 75% ladinos y procedentes de la región Metropolitana.
- El 4% de los pacientes estudiados no entraron en remisión.
- El 4% de los pacientes estudiados fallecieron durante la fase de inducción a la remisión.

6.2. **RECOMENDACIONES**

- Continuar con el esquema de tratamiento establecido para la fase de inducción a la remisión, ya que se encontraron resultados similares de remisión que la literatura revisada de otros países desarrollados.
- Realizar un estudio de sobrevida de los pacientes con diagnóstico de LLA a los 5 años, para dar continuidad a los pacientes.
- Realizar un estudio de asociación de factores de riesgo con mal pronóstico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Leukemia & Lymphoma Society. Leucemia linfoblástica aguda [Internet]. 2014. p. 83–116. Available from: <http://www.lls.org/>
2. Atienza AL. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integr.* 2012;XVI(6):453–62.
3. Bressmann T. Self-inflicted cosmetic tongue split: a case report. *J Can Dent Assoc* [Internet]. 2004 Mar;70(3):156–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003161>
4. Bernal MG, Serra IB. Leucemia en la infancia: Signos de alerta. *An Pediatr Contin.* 2012;10(1):1–7.
5. Haidar C, Pharm D, Pauley JL, Bickert B, Semla TP, Thompson MA. Pediatric Leukemias. *Pharmacother self assesment Progr* [Internet]. 2013;6th(Leukemia):107–20. Available from: <https://www.accp.com/>
6. Ibagy A, Silva DB, Seiben J, Winneshoffer APFF, Costa TEJB, Dacoregio JS, et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2013;89(1):64–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23544812>
7. Madon E, Miniero R, Barisone E. [Acute lymphoblastic leukemia in children]. *Minerva Pediatr* [Internet]. 1994 Dec;46(12):533–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7731413>
8. Jiménez-morales S, Hidalgo-miranda A. Leucemia linfoblástica aguda infantil : una aproximación genómica. 2017;74(1).
9. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct 15;373(16):1541–52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1400972>
10. Bermúdez Cortés M, Verdeguer Miralles A, Jovaní Casano C, Cañete Nieto A, Fernández JM, Ferris Tortajada J, et al. [Down's syndrome and leukemia]. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1998 Jun;48(6):593–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9662842>
11. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, Alonso López-Andreu J, Berbel Tornero O. [Risk factors for the acute leukemias in children]. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1999 May;50(5):439–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10394179>

12. Mitchell C, Hall G, Clarke RT. Acute leukaemia in children: diagnosis and management. *Bmj*. 2009;338(June):b2285.
13. Bernal MG, Serra IB. Leucemia en la infancia: Signos de alerta. *An Pediatría Contin* [Internet]. 2012 Jan;10(1):1–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1696281812700586>
14. Chang T, Lin P. Novel Aspects in Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. Faderl S, editor. *Novel Aspects in Acute Lymphoblastic Leukemia*. Taiwan: InTech; 2011. 101-116 p. Available from: <http://www.intechopen.com/books/novel-aspects-in-acute-lymphoblastic-leukemia>
15. CÁDIZ D V, URZÚA M A, CAMPBELL B M. Calidad de vida en niños y adolescentes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2011 Apr;82(2):113–21. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000200005&Ing=en&nrm=iso&tlng=en
16. Schrappe M. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2003 Oct;70(10):817–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3523481&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Pui C, Mullighan CG, Evans WE, Relling M V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia : where are we going and how do we get there ? 2012;120(6):1–3.
18. Fú-Carrasco HF-U* L. Complicaciones Infecciosas en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda. *Honduras Pediátrica*. 2007;XXVII(3):3–5.
19. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Experiencia en el análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* [Internet]. 2012 Mar 13;32(3). Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/691>
20. Hossain MJ, Xie L, McCahan SM. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. *J Cancer Epidemiol* [Internet]. 2014;2014:865979. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25309596>
21. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales: Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Int J Morphol* [Internet]. 2014 Jun;32(2):634–45. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000200042&Ing=en&nrm=iso&tlng=en

22. Álvarez Hernández G, Delgado De la Mora J. Diseño de Estudios Epidemiológicos. I. El Estudio Transversal: Tomando una Fotografía de la Salud y la Enfermedad. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* [Internet]. 2015;32(1):26–34. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2015/bis151f.pdf>
23. Sánchez-Lara K, Méndez-Sánchez N. Artículo de revisión Breve revisión de los diseños de investigación observacionales. *Rev Investig Médica Sur* [Internet]. 2008;15(3):219–24. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2008/ms083h.pdf>
24. Shen S, Cai J, Chen J, Xue H, Pan C, Gao Y, et al. Long-term results of the risk-stratified treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in China. *Hematol Oncol* [Internet]. 2018 Oct;36(4):679–88. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.2541>
25. Douamba S, Diallo F, Nagalo K, Tamini L, Dao L, Kouéta F, et al. Les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à Ouagadougou (Burkina Faso): résultats de la prise en charge selon le protocole du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique 2005. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2018;29:1–5. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/29/44/full/>
26. Jabeen K, Ashraf MS, Iftikhar S, Belgaumi AF. The Impact of Socioeconomic Factors on the Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treatment in a Low/Middle Income Country (LMIC). *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2016 Nov;38(8):587–96. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00043426-201611000-00001>
27. Jastaniah W, Elimam N, Abdalla K, Iqbal BAC, Khattab TM, Felimban S, et al. Identifying causes of variability in outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in a resource-rich developing country. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Jun;62(6):945–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.25374>
28. Villalba Toquica C del P, Martínez Silva PA, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatría (Santiago)* [Internet]. 2016 Jan;49(1):17–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0120491216000148>
29. Azalea F De, Morazán G, Patricia D, Rodríguez C. Caracterización de Pacientes con Leucemia Diagnosticada en el Departamento de Patología y Hematología del Hospital Escuela +. Octubre [Internet]. 2008;(4):4–8. Available from: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2008/pdf/Vol76-4-2008-4.pdf>

30. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Apr 12;366(15):1371–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402685>
31. Pui C-H. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2000 Jan;12(1):3–12. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001622-200001000-00002>



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
MAESTRIA EN PEDIATRIA
DRA. ANA LUCIA SANTIZO GAITAN



HISTORIAL CLÍNICO: _____

EDAD _____ **SEXO** M _____ F _____

FECHA DE DIAGNOSTICO: _____ **ETNIA:** _____

LUGAR DE PROCEDENCIA: _____

EXAMEN FISICO Y ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Recuento de glóbulos blancos: Menor a 50.000 _____ Mayor a 50.000 _____

Infiltración a SNC: SI _____ NO _____

Pares craneales conservados: SI _____ NO _____

Masa en mediastino: SI _____ NO _____

Infiltración a testículo: SI _____ NO _____

Inmunofenotipo: Células B _____ Células T _____

INCIO DE ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE INDUCCION A LA REMISION

SI _____ NO _____

FINALIZACION DE ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE INDUCCION A LA REMISION

SI _____ NO _____

CONFIRMACION DE REMISION

SI _____ NO _____

PACIENTE FALLECIDO

SI _____ NO _____

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y DE ESTUDIOS DE GABINETE DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE NO ENTRAN EN REMISIÓN**" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala o parcial. lo que conduzca a su reproducción o comercialización total