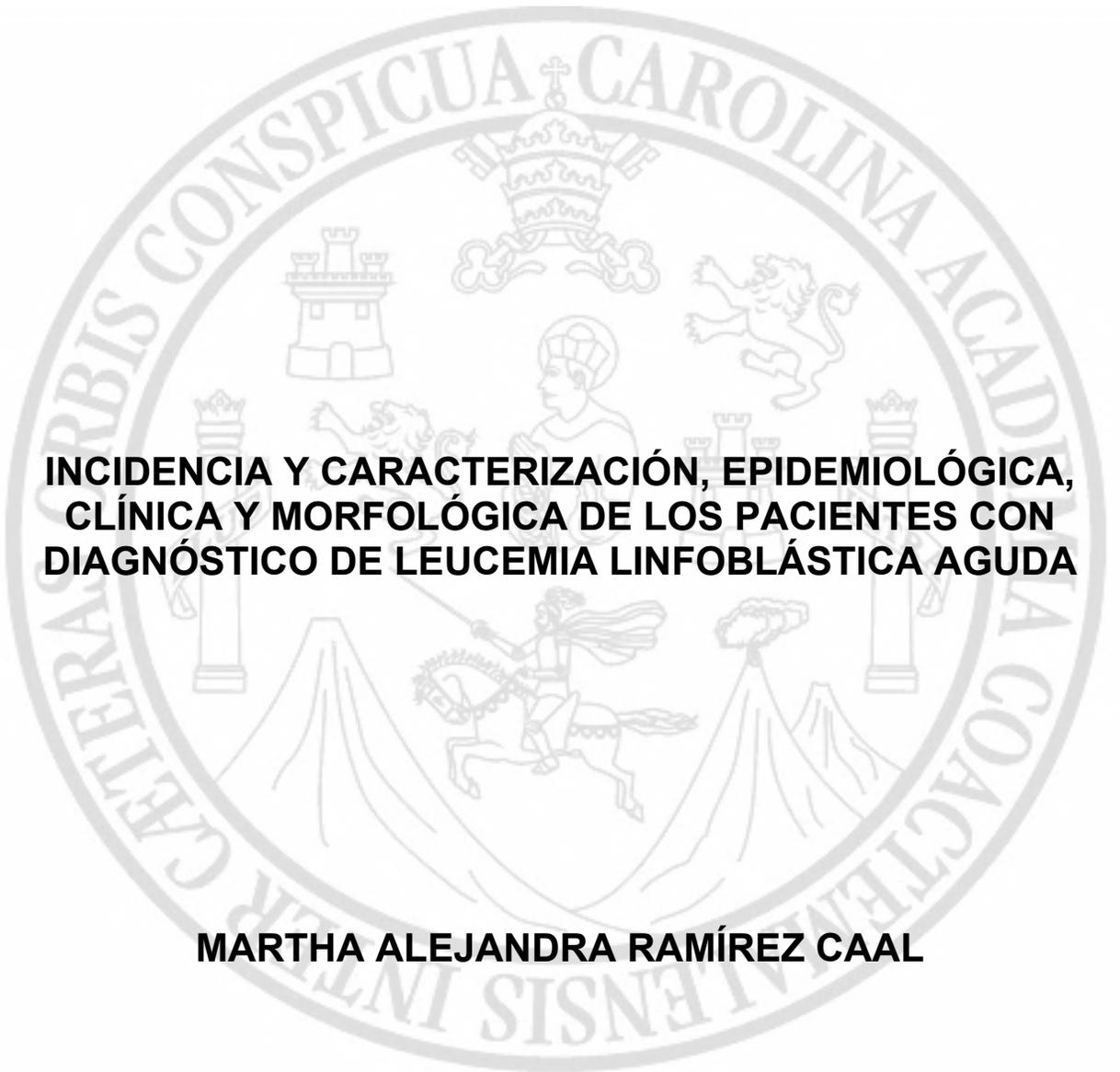


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown and a cross. The seal is surrounded by Latin text: "UNIVERSITAS CAROLINA ACADÉMICA COACTEMALENSIS INTER CÆTERA CONSPICUA".

**INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN, EPIDEMIOLÓGICA,
CLÍNICA Y MORFOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

MARTHA ALEJANDRA RAMÍREZ CAAL

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 Hemato-Oncología Pediátrica
Para obtener el grado de**

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Hemato-Oncología Pediátrica

Agosto 2021



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.352.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Martha Alejandra Ramírez Caal

Registro Académico No.: 200210164

No. de CUI : 2520490980101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Hemato-Oncología Pediátrica**, el trabajo de TESIS **INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN, EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y MORFOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

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

Y revisado por: Dra. Sandra Verónica Delgado Huerta, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Agosto 2021**

Guatemala, 23 de julio de 2021.

JULIO 26, 2021

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades



/dlsr

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 13 de octubre de 2020

Doctor
Edgar Axel Oliva González, MSc.
Coordinador Especifico de
Maestrías y Especialidades
Presente

Respetable Dr. Oliva:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presentan la **Doctora Martha Alejandra Ramírez Caal**, Carné No. 200210164 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Hemato Oncología Pediátrica, el cual se titula: **"INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA, CLÍNICA Y MORFOLOGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA INFOBLÁSTICA AGUDA "**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Ramírez Caal 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 ENSEÑAR A TODOS"

Dr. Pedro Augusto Alvarado Reyes
MSc. Hemato Oncología Pediátrica
Asesor de Tesis

*Dr. Pedro Augusto Alvarado R.
Pediátra
Hematólogo
Colegiado 3,971*

Guatemala, 13 de octubre de 2020

Doctor

Pedro Augusto Alvarado Reyes

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Hemato Oncología Pediátrica

Hospital General San Juan de Dios

Presente.

Respetable Dr.:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la **Doctora Martha Alejandra Ramírez Caal** Carné No. 200210164 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Hemato Oncología Pediátrica cual se titula: **"INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y MORFOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra Ramírez Caal , 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. Sandra Verónica Delgado Huerta
MSc. Oncología Pediátrica
Revisor de Tesis

Dra. SANDRA DELGADO HUERTA
Medico Y Cirujano
Colegiado 16116

DICTAMEN.UdT.EEP/164-2021
Guatemala, 07 de junio de 2021

Doctor
Pedro Augusto Alvarado Reyes, MSc.
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital General San Juan De Dios

Doctor Alvarado Reyes:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

MARTHA ALEJANDRA RAMÍREZ CAAL

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Hemato-Oncología Pediátrica, registro académico 200210164. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN, EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y MORFOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Responsable
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin -

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides, que infiltra médula ósea. La incidencia de nuevos casos es de 1,6/100.000 individuos por año. Se considera un primer pico en pacientes de 1 año y el segundo a partir de los 10 años, sin embargo el pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad; en cuanto al sexo, predomina ligeramente en los varones. La LLA se clasifica, en base a las características clínicas, morfológicas, y se subclasifica según perfil de citometría de flujo por medio el inmunofenotipo, la leucemia de estirpe B es la más frecuente en pediatría. Las características mencionadas nos permiten una respuesta inicial al tratamiento ya que con esos resultados se conforman los diferentes grupos pronósticos. **Objetivo:** Describir la incidencia de Leucemia Linfoblástica Aguda del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018. **Método:** Fue un estudio descriptivo retrospectivo transversal, se analizaron fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General San Juan De Dios, durante el periodo 2014-2018, la muestra final fue de 119 pacientes. Los datos fueron analizados y tabulados en Excel 2007. **Resultados y Conclusiones:** La edad promedio fue de 1 a 4 años de edad, con un porcentaje del 42%, el 54% fueron de sexo masculino; respecto a los signos y síntomas fue la esplenomegalia la que predominó con un porcentaje de 97%, en cuanto a los datos de hemograma predominó el conteo de leucocitos $<20 \times 10^9/L$ en el 93% de los casos, la morfología según frote periférico y medula ósea predominó la clasificación L1 en el 93%; y el inmunofenotipo del 100% de los casos fue de estirpe B. Según la investigación realizada en cuanto a la edad de la población a padecer leucemia linfoblástica aguda prevalece la edad de entre los 1 a 4 años, el sexo más predominante es el sexo masculino. Su presentación clínica es a menudo inespecífica sin embargo un denominador común es la esplenomegalia en la mayoría de pacientes y todos los pacientes fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica de estirpe B, dichos datos coinciden con lo que está descrito en la literatura hematológica y gracias a un mejor conocimiento de la biología celular y patogénesis nos permite una adecuada clasificación y evaluación de factores pronósticos y a largo plazo poder desarrollar de nuevos protocolos quimioterapéuticos.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	OBJETIVOS	13
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	14
V.	RESULTADOS	17
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	24
VII.	CONCLUSIONES	25
VIII.	RECOMENDACIONES	26
IX.	BIBLIOGRAFIA	27
X.	ANEXOS	30

I. INTRODUCCIÓN

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. El 25 y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA. La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta a presentar, con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un 91%(1,2). A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar aquellos con mayor riesgo de recaída (2). Uno de los aspectos que más preocupan en la actualidad es la toxicidad de los tratamientos a largo plazo en los supervivientes de LLA. Actualmente, en el Hospital General San Juan de Dios no existen datos reales de la incidencia de este tipo de Leucemia de los pacientes que consultan a este centro.

II. ANTECEDENTES

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. El 25 y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA. La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta a presentar, con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un 91%. A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar aquellos con mayor riesgo de recaída. Uno de los aspectos que más preocupan en la actualidad es la toxicidad de los tratamientos a largo plazo en los supervivientes de LLA.

EPIDEMIOLOGÍA

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura, que tienen la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. (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. La supervivencia de los pacientes afectados de LLA se ha incrementado notablemente en los últimos 30 años, presentando con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 75% en la mayoría de los casos. (1,2)

En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es, con diferencia, la más frecuente de las hemopatías malignas (4,5). Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca. (3)

Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas.

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de la leucemia destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. Existe controversia sobre si los campos electromagnéticos, incrementan o no el riesgo de leucemia. De momento, los estudios realizados no han encontrado una clara asociación. (4)

Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias. Esto es debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento el virus de Epstein-Barr en la LLA-L3 es el único con una clara asociación. (1)

Fisiopatología

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. (5)

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna (4,5). En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. Los estudios de Mullinghan han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil (6)

Clínica

Los síntomas iniciales al diagnóstico suelen ser la consecuencia de la infiltración de los linfoblastos en la médula ósea: anemia, trombopenia, leucopenia, dolores óseos. (1,2)

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). En la tabla III, se describen los síntomas y los datos analíticos más frecuentes en pacientes con LLA. Raras veces las LLA se presentan con pancitopenia severa. En este caso, siempre deberemos realizar el diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea. El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede ser de días e, incluso, meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la MO, estos pacientes presentan dolores en huesos largos e, incluso, artralgias que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas (hasta el 25% de los pacientes que debutan con LLA presentan dolores osteoarticulares) (4,5).

La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son, generalmente, de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica (Fig. 2) y tienen una incidencia mayor de afectación del SNC al diagnóstico. En las figuras 3 y 4, se pueden observar otras manifestaciones clínicas de las LLA (7).

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea.

Ante un niño con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. Se debe explorar la presencia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, se deben palpar hígado y bazo, realizar una buena exploración neurológica y, en los varones, debemos palpar siempre los testículos (8).

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 MO. Nunca deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de MO. La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmará 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, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado (5).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas, como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la púrpura trombocitopénica idiopática (presencia de trombopenia aislada de origen autoinmune), anemia aplásica (se debe realizar biopsia de MO), linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, síndrome hipereosinófilico, etc. También, otros tumores de la edad pediátrica pueden confundirnos en nuestro diagnóstico. Es el caso del neuroblastoma, retinoblastoma o del rhabdomyosarcoma, que, por sus localizaciones, podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones (5).

Clasificación

Existen distintas formas de clasificar las LLA. La que se utiliza en la actualidad distingue las LLA según el estadio madurativo de sus blastos y tiene implicaciones pronósticas. (6)

Según la clasificación FAB los criterios de morfología celular clasifican las LLA en tres tipos; L1, L2 y L3. Aproximadamente entre el 70 y 85% del total de LLA es de tipo L1. Este sistema no es clínicamente importante, ya que no ayuda a planificar el tratamiento. Los pacientes pediátricos con LLA se clasifican en dos grupos de riesgo: habitual y alto riesgo. Hay factores

predictivos de riesgo que incluyen indicadores clínicos y de laboratorio en el diagnóstico, además, el tipo de leucemia también es determinante en la respuesta inicial al tratamiento. (7)

Factores pronósticos

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico (8)

El sexo también es un factor pronóstico de consideración; la paciente de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas (8).

Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo; ya que un recuento de 50,000 células/mm³ es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas.(8)

Inmunofenotipo de células leucémicas como determinante en el pronóstico de leucemia linfoblástica aguda infantil. La determinación del inmunofenotipo de las células leucémicas permite identificar la línea celular afectada, estirpe T o B y constituye junto con la caracterización de anomalías cromosómicas los principales criterios predictores de respuesta al tratamiento. Los pacientes pediátricos con leucemia aguda de células pre-B o pre-B tempranas responden mejor al tratamiento que aquellos con leucemia de células T y células B maduras. (8)

Anomalías citogenéticas relacionadas con el pronóstico

Las anomalías citogenéticas en LLA representan un amplio grupo de alteraciones que están asociadas por diversos mecanismos con el desarrollo de la proliferación celular descontrolada;

su importancia depende en gran medida de la prevalencia de estas en la población. Dentro de las más frecuentes encontramos la hiperdiploidía, siendo común encontrar un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional. De igual manera, el desarrollo de LLA también puede estar asociado con una disminución del número de cromosomas, y, en particular este caso está relacionado con un mal pronóstico. También se puede presentar la translocación entre los cromosomas 12 y 21 t(12;21), que es generalmente de buen pronóstico². La presencia de a translocaciones entre los cromosomas 9 y 22, o entre el 1 y el 19, tienen una tasa de curación baja; además los pacientes pediátricos con una translocación que afecta a los cromosomas 4 y 11 también tienen una menor tasa de resolución de la enfermedad. (9,10,11)

El grupo de las translocaciones cromosómicas que tienen importancia pronóstica pueden ser detectados en un número sustancial de casos de LLA pediátrica; incluyen la t(12;21) responsable de la fusión de gen *TEL* (*ETV6*) codificado en el cromosoma 12 al gen *AML1* (*CBFA2*) codificado en el cromosoma 21 y se puede detectar entre el 20 y el 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con rara incidencia en el subtipo de la leucemia de células T. Los pacientes con fusión *TEL-AML1* tienen resultado clínico favorable, aunque existe controversia sobre si la tasa de curación final es en realidad mayor que la de otros pacientes con LLA de células B precursoras. Esta es la alteración genómica estructural más común en este tipo de LLA. Linka et al. identificaron recientemente genes diana regulados directa e indirectamente por la fusión *TEL-AML1* que explica el mecanismo asociado con la proliferación, transporte y migración celular así como las respuestas al estrés. (12)

De la misma manera, el cromosoma Filadelfia (cromosoma *Ph*) producto de la t(9;22), está presente en aproximadamente el 4% de los casos de LLA pediátrica y confiere un mal pronóstico, especialmente cuando está asociada ya sea con un recuento alto de leucocitos totales o con una respuesta inicial lenta a la terapia.(13)

Otro translocación asociada con el desarrollo de LLA es la t(11;19) que se presenta en aproximadamente el 1% de los de LLA de precursores T o B. La translocación t(11;19) tiene un pronóstico desfavorable, sin embargo, es relativamente más favorable en los casos de LLA de células T que presentan esta translocación.(12,13).

Por último, la t(1;19) que se presenta en el 5% al 6% de los casos de LLA pediátrica, y genera la fusión de los genes *E2A*y*PBX1* localizados en los cromosomas 1 y 19 respectivamente. La t(1;19) se asocia principalmente con LLA pre-B (con una prueba de inmunoglobulina

citoplasmática positiva). Los estudios previos demuestran que el mal pronóstico asociado con t(1;19) puede ser reducido en presencia de un tratamiento más intensivo.(13 y Tabla 1).

Tabla 1.

Principales factores asociados al pronóstico en leucemia linfoblástica aguda infantil

Factor pronóstico	Clasificación
<i>Edad</i>	Alto riesgo < 1 año > 10 años Riesgo habitual Entre 1 y 9 años
<i>Sexo</i>	Sexo femenino: mejor pronóstico Sexo masculino: riesgo de recaídas testiculares
<i>Inmunofenotipo</i>	LLA pre-B o pre-B tempranas: mejor respuesta al tratamiento LLA de células T y B maduras: pronóstico desfavorable
<i>Raza</i>	Afro descendientes o hispanos presentan una tasa de curación más baja que los niños de otras razas
<i>Alteraciones citogenéticas</i>	
Hiperploidía	Cromosomas 4,6,10,14,17, 18, 21 y X
Hipodiploidía	
t(12;21) (p13; q22)	TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
t(9;22)(q34;q11.2); Cromosoma Ph.	BCR-ABL1. Asociado con mal pronóstico
t(1;19)(q23; p13.3)	E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
t(4; 11)	MLL-AF4
t(11; 19)	
t(5;14)(q31; q32)	IL3-IGH TLX3 (HOX11L2)
1p32, t (1; 14)(p32;q11), t(1;14)(p34;q11) y t(1;7)(p32;q34)	TAL1
1p34, t(1;7)(p34;q34)	Proteína tirosina cinasa específica de los linfocitos; LCK
8q24	MYC

9q34, t(7;9)(q34;q32)	TAL2
	TAN1/NOTCH1
10q24	HOX11
t(11;14)(p15;q11)	LMO1 (RBTN1 o TTG1, 11p15)
t(11;14)(p13;q11)	LMO2 ((RBTN2 o TTG2, 11p13)
14q32	TCL1
19p13, t(7;19)(q35;p13)	LYL1
t(8;14)(q24;q32)	MYC/IG
t(10;14)(q24;q11), t(7;10)(q35;q24)	TLX1 (HOX11)
inv(7)(p15q34), t(7;7)(p15;q34), t(7;14)(p15;q11)	HOXA@ cluster
t(6;7)(q23;q34)	MYB

Grupos de riesgo

Atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes podrían dividirse en cuatro apartados (12):

Bajo riesgo: LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de 50 x 10⁹/L y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios tienen un pronóstico excelente.

Riesgo estándar: las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).

Alto riesgo: resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.

Pacientes de muy alto riesgo: este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia, no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento.

Lactantes: la leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el mayor estudio multicéntrico realizado (INTERFANT 99) son del 46,4% y 53,8%, respectivamente, a los 5 años. El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha

demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante, sobre todo en aquellos pacientes de máximo riesgo (menores de 6 meses, con reordenamiento MLL y/o con hiperleucocitosis al diagnóstico) (13,14)

Tratamiento TRATAMIENTO DEL SNC

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

TRANSPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída, tienen en general una mala evolución si se les trata solo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia.

El tratamiento en LLA se estructura en tres etapas descritas a continuación:

Etapas de Inducción a la remisión:

Es la terapia inicial en el tratamiento de LLA y se incluyen en esta, aquellos pacientes con nuevo diagnóstico que no presenten signos de infiltración de células blásticas en sistema nervioso central o enfermedad extramedular. Posterior a la fase de inducción a la remisión la quimioterapia puede llegar a reducir el número total de células leucémicas hasta en un 99%; por lo que al terminar la mayoría de pacientes no presentan un recuento detectable de células blásticas. La respuesta al tratamiento en los días 7 y 14 así como al día 28 de tratamiento es determinante en el pronóstico de los pacientes. Los resultados evidencian que los pacientes clasificados en alto riesgo requieren intervención con quimioterapia intensificada antes de la

inducción a la remisión y posterior a la fase de consolidación. La combinación dual de vincristina y un glucocorticoide (Siendo la prednisona y prednisolona los más usados para este propósito) induce la remisión de aproximadamente el 85% de los casos de LLA pediátrica y en adición con L-asparaginasa este radio de remisión puede incrementarse hasta el 95% de los casos. La terapia combinada de Vincristina, L-asparaginasa y un glucocorticoide con un cuarto fármaco, principalmente daunorubicin, ha sido probado en estudios aleatorizados considerando que reduce los tiempos prolongados de esta fase de la terapia, sin embargo, puede asociarse con efectos secundarios a corto y largo plazo. La falla terapéutica de esta fase es un evento relativamente raro ya que ocurre en menos del 5% de los casos de LLA tratados. Una terapia de inducción fallida ocurre cuando los pacientes muestran signos de leucemia residual al finalizar la terapia de inducción en el aspirado de medula ósea; al día 28 o 36 dependiendo del protocolo instaurado. De igual manera, muy raramente los pacientes pueden demostrar aplasia severa de medula ósea para lo cual no se han definido los criterios específicos de clasificación en términos de celularidad pero se han definido dos subtipos de presentación de medula ósea M1 y M2.(15).

Etapa de terapia post-remisión o consolidación:

Es subsecuente a la etapa de inducción e indispensable para prevenir recaídas en los primeros dos meses posteriores. Los estudios reportados, evidencian que sin la administración de este tipo de terapia son altas las probabilidades de que las células leucémicas persistentes desencadenen mecanismos de resistencia farmacológica favoreciendo recaídas severas (15).

Etapa de mantenimiento o continuación:

Constituye el periodo de administración inmediata que se suministra posterior a la fase de inducción a la remisión, y hace parte de todos los protocolos de manejo de LLA especialmente para pacientes de alto riesgo. El uso de metrotexate es el tipo de quimioterapia más común en los protocolos de manejo, este factor es importante en la quimioterapia de mantenimiento(15).

Tratamiento del SNC

El SNC actúa como “santuario” para las células leucémicas porque son protegidas por la barrera hemato-encefálica que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar

concentraciones adecuadas. Para la profilaxis del SNC, utilizamos desde el principio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal.(16)

Trasplante hematopoyético

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída, tienen en general una mala evolución si se les trata solo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. (16)

III. OBJETIVOS

1. Conocer la incidencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Hemato Oncología Pediátrica en el período comprendido del año 2014 al 2018 del servicio de Hemato Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.
2. Caracterizar el perfil epidemiológico de los pacientes diagnosticados como Leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo comprendido del año 2014 al año 2018 del servicio de Hemato Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.
3. Describir el perfil clínico de los pacientes diagnosticados como Leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo comprendido del año 2014 al año 2018 del servicio de Hemato Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.
4. Describir el perfil morfológico de los pacientes diagnosticados como Leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo comprendido del año 2014 al año 2018 del servicio de Hemato Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio:

Descriptivo Retrospectivo Transversal.

4.2 Unidad de análisis:

4.2.1 Unidad primaria de muestreo:

Pacientes con leucemia linfoblástica aguda del servicio de Hemato Oncología Pediátrica, del Hospital General San Juan De Dios.

4.2.2 Unidad de análisis: Datos obtenidos en el instrumento de recolección de datos.

4.2.3 Unidad de información:

Pacientes con leucemia linfoblástica aguda del servicio de Hemato Oncología Pediátrica, del Hospital General San Juan De Dios.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población o universo:

Pacientes con leucemia linfoblástica aguda del servicio de Hemato Oncología Pediátrica, del Hospital General San Juan De Dios.

4.3.2 Muestra: La totalidad de la población fue utilizada.

4.3.3 Selección de la muestra:

La muestra fue obtenida de todas las fichas clínicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica en el periodo comprendido entre el año 2014 al año 2018 en el servicio de Hemato Oncología pediátrica, del Hospital General San Juan De Dios.

4.4 Selección de sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión:

- ❖ Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica
- ❖ Diagnostico por hemograma
- ❖ Diagnóstico con inmunofenotipo
- ❖ Diagnóstico por frote periférico

❖ Diagnóstico por aspiración de médula ósea

4.4.2 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnósticos de otras patologías.

4.5 Operalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Tipo de Variable	Definición operacional	Escala de Medición
Edad:	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa Discreta	Lactante menor 1-12 meses de vida Lactante mayor 1-2 años de vida Preescolar 3 -5 años Escolar 6-12 años Adolescente 12-18 años	Razón
Sexo:	Es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina	Cualitativa dicotómica	Masculino y femenino	Nominal
Fiebre:	Es un aumento de la temperatura corporal, medido en forma objetiva, que sobrepasa los 38.5°C	Cualitativa politómica	Temperatura mayor de 38.5	Nominal
Dolor óseo:	Es la sensación de una molestia en cualquier hueso.	Cualitativa politómica	Respuesta molesta en algún hueso	Nominal
Hepatomegalia:	Es la inflamación del hígado más allá de su tamaño normal.	Cualitativa politómica Nominal Boleta de recolección de datos	Signo físico que se caracteriza por el aumento anormal del tamaño hepático.	Nominal
Esplenomegalia:	Es la inflamación del bazo más allá de su tamaño normal.	Cualitativa politómica	Es un agrandamiento patológico del bazo o estructura esplénica más allá de sus dimensiones normales	Nominal
Frote periférico:	Procedimiento por el que se observa bajo un microscopio una muestra	Cualitativa politómica	Análisis del frote para determinar si el aspecto de las células es anormal	Nominal

	de sangre para contar los distintos tipos de células.			
Médula ósea:	Es un tejido esponjoso que se encuentra en el interior de algunos de los huesos	Cualitativa politémica	Es un examen de aspiración para analizar si hay células de aspecto maligno.	Nominal
Anemia:	Se caracteriza por la disminución anormal del número o tamaño de los glóbulos rojos que contiene la sangre o de su nivel de hemoglobina.	Cuantitativa Discreta	En varones hemoglobina menor de 14 En mujeres hemoglobina menor 12	Nominal
Neutropenia	Es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos. Disminución del número de neutrófilos circulantes por debajo de - 2 DE para la edad del paciente	Cuantitativa Discreta	Leve (1.000-1.500/ μ L) Moderado (500-1.000/ μ L) Grave (500/ μ L)	Nominal
Trombocitopenia	Es una reducción del recuento de plaquetario, recuento de plaquetas por debajo de 150.000 por μ L.	Cuantitativa Discreta	Leve 80,000-149,000 Moderada 21,000-79,000 Severa menor a 20,000	Nominal
Leucocitosis	Aumento del número de leucocitos en la sangre circulante;	Cuantitativa Discreta	Se dice que hay leucocitosis cuando la cifra de glóbulos blancos es superior a 11 000 por mm^3 .	Nominal
Reacción leucemoide	Es un incremento de la cantidad de glóbulos blancos	Cuantitativa Discreta	Conteo de leucocitos $>50 \times 10^9/\text{L}$ o un conteo de neutrófilos $>30 \times 10^9/\text{L}$,	Nominal
inmunofenotipo	Es una técnica utilizada para estudiar la proteína expresada por las células. Esta técnica se utiliza comúnmente en la investigación científica básica y el propósito de diagnóstico de laboratorio	Cualitativa politémica	Detección de marcador tumoral, como en el diagnóstico de la leucemia	Nominal

V. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de los 119 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018

CUADRO No. 1

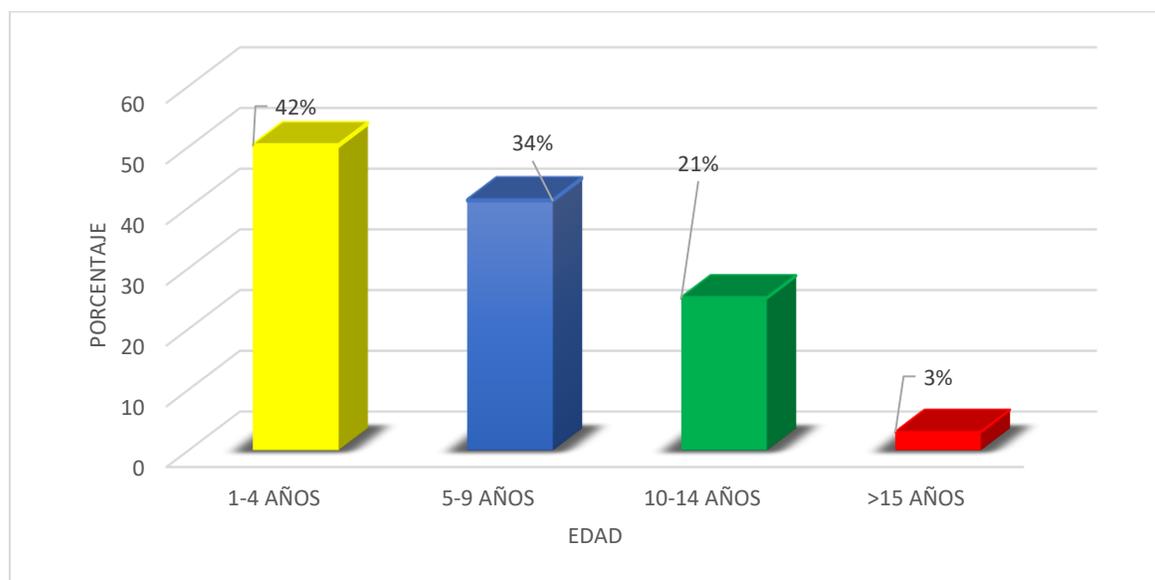
Datos según la edad de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1-4 AÑOS	50	42 %
5-9 AÑOS	41	35%
10-14 AÑOS	25	21%
>15 AÑOS	3	2%
TOTAL	119	100%

FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 1

Datos según la edad de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018



FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

CUADRO No. 2

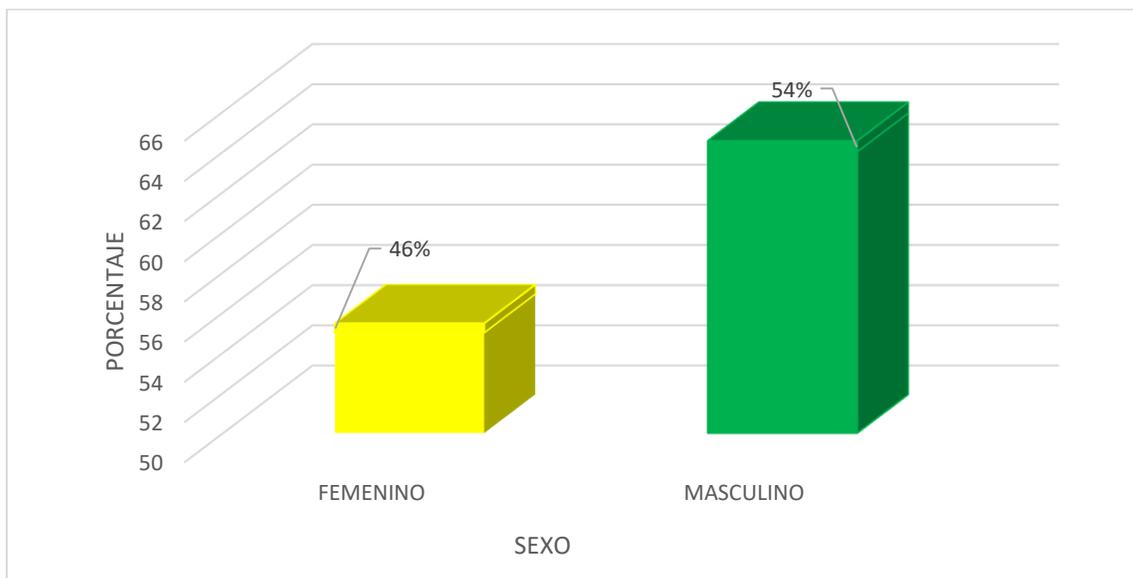
Datos según sexo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FEMENINO	55	46%
MASCULINO	64	54%
TOTAL	119	100%

FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 2

Datos según sexo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018



FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

CUADRO No. 3

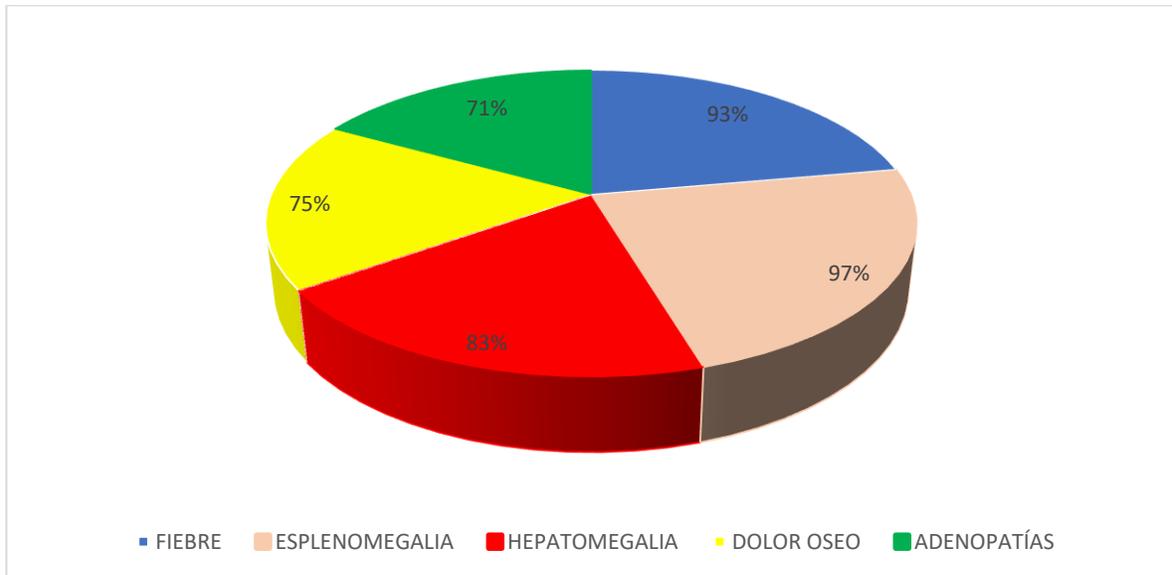
Datos según signos y síntomas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018

SIGNOS Y SINTOMAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FIEBRE	111	93%
ESPLENOMEGALIA	115	97%
HEPATOMEGALIA	99	83%
DOLOR OSEO	90	75%
ADENOPATÍAS	85	71%

FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 3

Datos según signos y síntomas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018



FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

CUADRO No. 4

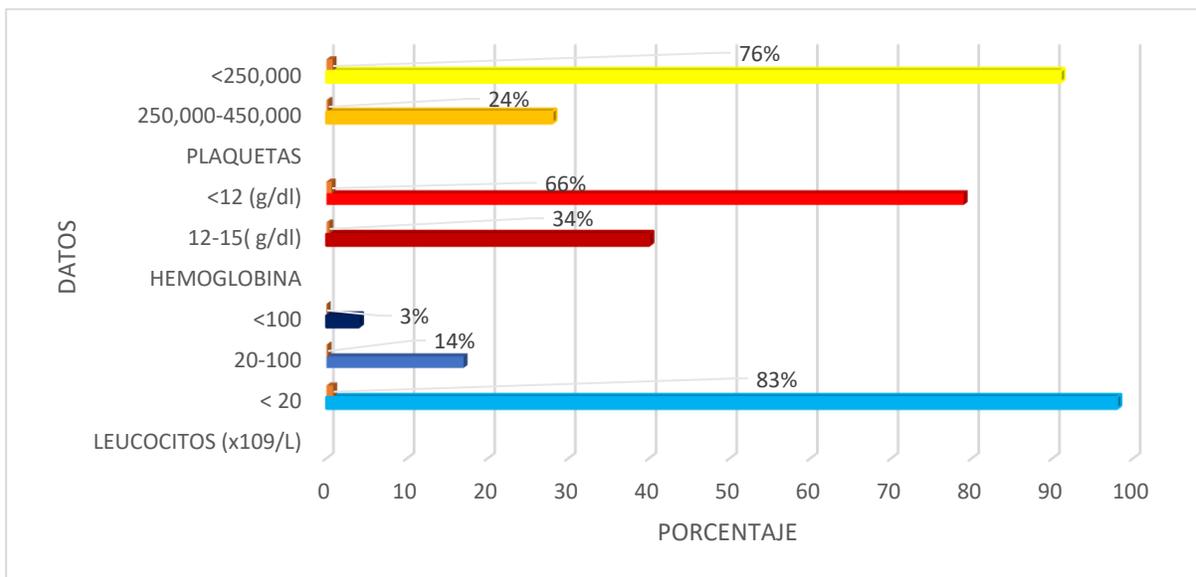
Datos según hemograma de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018

DATOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LEUCOCITOS (x109/L)		
< 20	98	83%
20-100	17	14%
<100	4	3%
HEMOGLOBINA		
12-15(g/dl)	40	34%
<12 (g/dl)	79	66%
PLAQUETAS		
250,000-450,000	28	24%
<250,000	91	76%

FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 4

Datos según hemograma de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018



FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

CUADRO No. 5

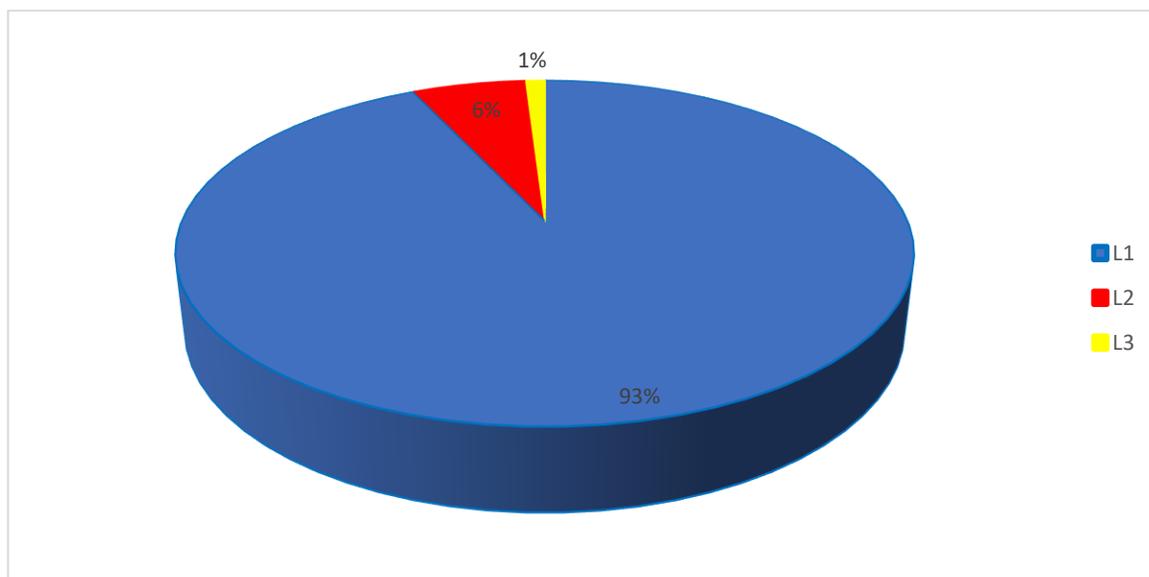
Datos según frote periférico y médula ósea de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018

MORFOLOGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
L1	111	93%
L2	7	6%
L3	1	1%
TOTAL	119	100%

FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 5

Datos según frote periférico y médula ósea de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018



FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

CUADRO No. 6

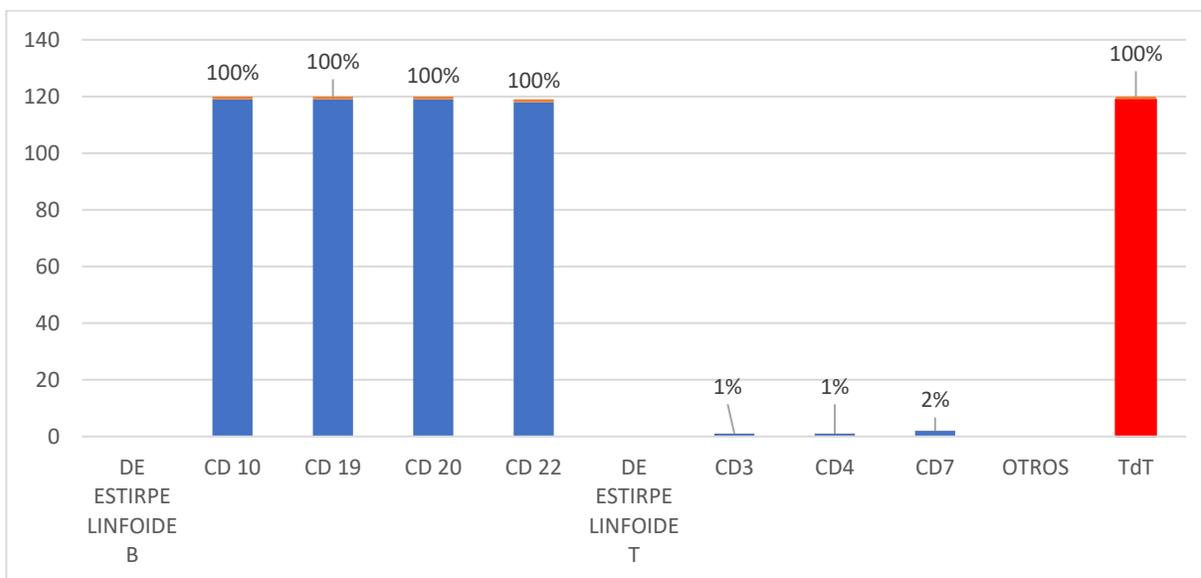
Datos según inmunofenotipo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018

INMUNOFENOTIPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DE ESTIRPE LINFOIDE B		
CD 10	119	100%
CD 19	119	100%
CD 20	119	100%
CD 22	118	100%
DE ESTIRPE LINFOIDE T		
CD3	1	1%
CD4	1	1%
CD7	2	2%
OTROS		
TdT	119	100%

FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 6

Datos según inmunofenotipo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018



FUENTE: Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

Del total de pacientes (n=119), la edad promedio fue de 1 a 4 años de edad siendo estos 50 pacientes lo que le corresponde 42%, 41 pacientes se encuentran entre el rango de 5 a 9 años lo que representa el 35% y en un mínimo porcentaje se encuentran los pacientes mayores de 15 años y corresponde al 2%. (Cuadro y Gráfica No.1)

Según el sexo el 54% corresponde al sexo masculino siendo 64 pacientes del total y el 46% al sexo femenino correspondiente a 55 pacientes (Cuadro y Gráfica No. 2).

Respecto a los signos y síntomas más comunes el de mayor predominio fue la esplenomegalia con un porcentaje de 97% de los pacientes, seguido de fiebre con el 93%, hepatomegalia 83%, dolor óseo 75% y por último las adenopatías en un 71%. (Cuadro y Gráfica No. 3).

De los hemogramas realizados el conteo de leucocitos más frecuente fue el $<20 \times 10^9/L$ en 98 pacientes lo que corresponde el 83%, mientras que en el 14% se encontraba entre 20 y $100 \times 10^9/L$ y en el 3% se encontró con un conteo $>100 \times 10^9/L$. En cuanto al resultado de hemoglobina el 66% se encontró una hemoglobina $<$ de 12 gr/dL mientras que el 34% se encontró entre el rango de 12-15 gr/dL. Y el conteo plaquetario la mayoría de pacientes presentó un conteo $<$ 250,000 siendo el 76%, mientras que el 34% se encontró entre el rango normal de 250,000 – 450,000.(Cuadro y Gráfica No. 4).

De los frotis periféricos y medulas óseas encontradas el 93% corresponden a la clasificación L1, mientras que la clasificación L2 se encontró en el 6% y sólo el 1% fue clasificado como L3. (Cuadro y Gráfica No. 5).

Según los resultados de los inmunofenotipos realizados el 100% corresponde a la estirpe B. (Cuadro y Gráfica No. 6).

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. La incidencia de nuevos casos es de 1,6/100.000 individuos por año. Se considera un primer pico en pacientes de 1 año y el segundo a partir de los 10 años, sin embargo, el pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad; en cuanto al sexo, predomina ligeramente en los varones. La LLA se clasifica, en base a las características clínicas, morfológicas, y se subclasifica según perfil de citometría de flujo por medio el inmuofenotipo, la leucemia de estirpe B es la más frecuente en pediatría.

Esta investigación demuestra que en cuanto a la edad de la población a padecer leucemia linfoblástica aguda prevalece la edad de entre los 1 a 4 años, el sexo más predominante es el sexo masculino. Su presentación clínica es a menudo inespecífica sin embargo un denominador común es la esplenomegalia en la mayoría de pacientes y todos los pacientes fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica de estirpe B, entre los pacientes investigados presentó neutropenia, anemia y trombocitopenia, Las características morfológicas de los blastos mostraron un predominio de la variedad L1(93%) sobre la L2(6%) que es lo más frecuente encontrar en la edad pediátrica.

Todos los datos encontrados en esta investigación coinciden con lo que está descrito en la literatura hematológica y gracias a un mejor conocimiento de la biología celular y patogénesis nos permite una adecuada clasificación y evaluación de factores pronósticos y a largo plazo poder desarrollar de nuevos protocolos quimioterapéuticos.

VII. CONCLUSIONES

- La edad de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda prevalece entre 1 a 4 años.
- Se pudo determinar que el sexo más predominante entre los pacientes con leucemia linfocítica aguda es el sexo masculino.
- Se encontró que el signo más común es la esplenomegalia en la mayoría de pacientes
- Según los resultados del hemograma se determino que la neutropenia es el hallazgo más frecuente.
- El diagnostico por frote periferico y medula ósea más frecuente es la clasificación L1.
- Se evidenció todos los pacientes fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de estirpe B

VIII. RECOMENDACIONES

- El desarrollo de programas formativos dirigidos a médicos de primer contacto, relacionados con detección temprana de condiciones vinculadas con el surgimiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA), que permitan su temprana detección.
- El diseño de programas formativos a cuidadores que les permita la identificación de las posibles condiciones de riesgo relacionadas con leucemia linfoblástica aguda (LLA), de tal forma que se tomen las acciones correspondientes.
- Que se establezca una estructura única debidamente consensada, relacionada con el ordenamiento de expedientes clínicos, de tal forma que se obtenga en la mayor brevedad posible la información diagnóstica requerida.
- La propuesta de las recomendaciones generales propuestas, de tal forma que sean utilizadas en el diseño de la unidad de Hematología Pediátrica, incluyendo las pruebas de citometría de flujo, con los estándares vigentes.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Pui CH, Robison L, Look T. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lancet*. 2008; 371: 1030-43.
2. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use en acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 1096-106.
3. Hunger S, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012. Epub ahead of print
4. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Oncology*. 2011; 25(4): 328-35.
5. Ortega Aramburu JJ. Leucemias agudas en el niño: treinta años después (1968-1997). *Haematologica* (ed. esp.). 1998; 83(Supl. 1)
6. Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Weiner MA, Cairo MS, eds. *Pediatric Hematology/Oncology Secrets*. Philadelphia. Hanley and Belfus Inc.; 2002. p. 109-14.
7. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. En: Pizzo A, Poplack D, eds. Capítulo 19. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2011. p. 518-65.
8. Pui CH, Carroll WL, Meschini S, Arceci R. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 551-65.
9. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3616-22.
10. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2003: 102-31.
11. Hutchinson RJ., Gaynon PS, Sather H., et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol*. 2003; 21(9): 1790-7.
12. Pui CH, Campana D, Evans E. Childhood acute lymphoblastic leukaemia – current status and future perspectives. *Lancet Oncol*. 2001; 2: 597-607.

13. Ravindranath Y. MBBS. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2003; 15: 23-35.
14. Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29(1): 31-44.
15. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2007; 370(9583): 240-50.
16. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood.* 2000; 96: 24-33.
17. Marshall GM, Haber M, Kwan E, et al. Importance of minimal residual disease testing during the second year of therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2003; 21(4): 704-9.
18. Eneghella J, Fanta E, Paris E, Puga TF. *Pediatría.* 5ed. Buenos Aires: Panamericana;1997:1812-22.
19. Nathan D, Oski F. *Hematology of infancy and childhood.* 5ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p.245-85.
20. Van Dongen JM, Adraansen HJ. Immunobiology of Leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia.* 6ed. Philadelphia: WB Saunders;1996.p.83-130.
21. Farhi DC, Rosenthal NS. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med* 2000;20:17-
22. Orfao A, Ciudad J, González M, López A, Abad M, Bouza P, et al. Flow cytometry in the diagnosis of cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55(Supp 222):141-52.
23. Cabrera ME, Labra S, Ugarte S, Matutes E, Greaves MF. Inmunofenotipo, características clínicas y de laboratorio de la leucemia linfoblástica aguda en Chile. *Rev Med Chile* 1996;124:293-9.
24. Paredes R, Romero L, López N, Bravo A, Correa C, Joly E, et al. Inmunofenotipo de la leucemia aguda linfoblástica en niños mexicanos. *Sangre* 1999;44:188-94.

25. Melnick SJ. Acute lymphoblastic leukemia. Clin Lab Med 1999;19:169-86.
26. Malta A, Baez F, Flores A, Ocampo E, Pacheco C, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Pediatr Hematol Oncol 1997;4:121-5.
27. Suárez L, Cruz C, Rivero RA. Ultramicrométodo inmunocitoquímico. Titulación de anticuerpos utilizados para el inmunofenotipaje celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1995;11:57-62.
28. Erber WN, Mason DY. Immunoalkalinephosphatase labelling of haematological samples. Technique and applications. Leuk Res 1985;9:829.
29. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia. Concordance among observes and clinical correlations. Br J Haematol 1981;47:553-61.
30. Garand R, Béné MC, Faure G. Incidence, clinical and laboratory features and prognostic significance of immunophenotypic subgroups in acute lymphoblastic leukemia: The GEIL experience. Rec Res Cancer Res 1993;131:283-95.

X. ANEXOS



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSTGRADO EN HEMATO ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Incidencia de Leucemia Linfoblástica Aguda del servicio de Hemato Oncología
Pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 2014-2018

Fecha: _____
Boleta No. _____

Primera parte: Perfil epidemiológico

1. Edad: _____ años

- 1 - 4 5 - 9 10 – 14 >15

1. Sexo:

- Femenino Masculino

Segunda parte: Perfil Clínico

2. Signos y síntomas presentados

- Fiebre
 Esplenomegalia
 Hepatomegalia
 Dolor óseo
 Adenopatías

Tercera Parte: Perfil de laboratorio

2. Laboratorios realizados

- Hemograma:
- Frote periférico:
- Medula ósea:
- Inmunofenotipo:

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la Tesis titulada "INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA, CLINICA Y MORFOLOGÍA DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA" para propósito de consulta académica.

Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiera la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente a que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.