

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**EVOLUCION DE PACIENTES PEDIATRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L1 Y L2**

Estudio de casos en serie en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda diagnosticados durante el período de enero de 1991 a diciembre 1996 en la Unidad de Hematología pediátrica del Hospital Roosevelt

TESIS

*Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.*

POR

LINDA MARISOL BUSTAMANTE TUCHEZ

En el acto de investidura de:

MEDICA Y CIRUJANA

Guatemala, junio de 1998

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

05
T(7826)
C.4

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

H A C E C O N S T A R Q U E :

El (la) BACHILLER ; LINDA MARISOL BUSTAMANTE TUCHÉZ

Carnet Universitario No. 91-13168

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al título de Médico y Cirujano, el trabajo de tesis titulado:

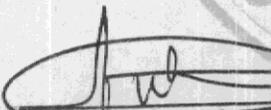
EVOLUCION DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L1 Y L2

trabajo asesorado por:
Doctor: FEDERICO ANTILLON

y revisado por:
Doctor: JAIME ALBERTO BUESO

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la presente ORDEN DE IMPRESION.

Guatemala, 29 de mayo de 1998.


Dr. Antonio Palacios
COORDINADOR UNIDAD TESIS U.S.A.C.




DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE SALUD



I M P R I M A S E :


Dr. Edgar Axel Oliva González
DECANO





UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 29 de mayo de 1998.

Doctor:
Antonio Palacios López
Coordinador Unidad de Tesis
Facultad de Ciencias Médicas.

Se le informa que el (la) BACHILLER

LINDA MARISOL BUSTAMANTE TUCHEZ

Nombres y apellidos completos

Carnet No.: 91-13168 ha presentado el Informe Final de su
trabajo de tesis titulado:

EVOLUCION DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA

AGUDA L1 Y L2

Del cual autor, asesor(es) y revisor nos hacemos responsables por
el contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos
y resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las
conclusiones y recomendaciones expuestas.

Firma del estudiante

F. Asesor
Nombre completo y sello

F. Revisor
Nombre completo y sello
Reg. Personal 11048



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

APROBACION INFORME FINAL

OF. No. 68-98

Guatemala, 29 de mayo de 1998.

BACHILLER:
LINDA MARISOL BUSTAMANTE TUCHEZ
91-13168

Facultad de Ciencias Médicas
USAC.

Por este medio hago de su conocimiento que su Informe Final de Tesis, titulado: EVOLUCION DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA L1 Y L2

ha sido RECIBIDO, y luego de REVISADO se ha establecido que cumple con los requisitos contemplados en el reglamento de trabajos de tesis; por lo que es autorizado para completar los trámites previos a su graduación.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

"DID Y ENSEÑAR A TODOS"

Dr. Antonio Palacios López
Coordinador Unidad de Tesis



NOTA: La información y conceptos contenidos en el presente trabajo es responsabilidad única del autor.

APL/jvv.

INDICE

INTRODUCCION	01
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	02
JUSTIFICACION	04
OBJETIVOS	05
REVISION BIBLIOGRAFICA	06
METODOLOGIA	17
PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	23
CONCLUSIONES	31
RECOMENDACIONES	32
RESUMEN	33
BIBLIOGRAFIA	34
ANEXOS	38

INTRODUCCION

El presente estudio describe al la evolución de los pacientes con diagnostico de LLA durante los años de 1991 a 1996, se tomó en cuenta la edad, sexo, procedencia de los pacientes, factor de riesgo y su evolución con o sin tratamiento.

De los 61 casos estudiados 61% eran de sexo masculino, la mayor proporción de casos (51%), estaban entre los 25 a 72 meses de edad, en su mayoría procedían de los departamentos de Guatemala, Suchitepequez y Quetzaltenango. 7 pacientes (11%) presentaron factores de riesgo alto al momento del ingreso. Unicamente 14 niños tienen seguimiento, 12 en este hospital y 2 en el hospital de Quetzaltenango, todos ellos con remisión completa.

Los pacientes fueron tratados con varios protocolos, la tasa de abandono temprano fue alto y se documenta la muerte durante las diferentes etapas del mismo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia es definida como una enfermedad neoplásica hematológica caracterizada por la proliferación de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea. Las leucemias pueden clasificarse en crónicas o agudas, y por la línea celular afectada en linfocítica o mielocítica. (17)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por la proliferación de células linfoides inmaduras, además constituye el cáncer con incidencia más alta en niños menores de 15 años. Esta leucemia se debe a varios factores como exposición a radiación, anomalías cromosómicas, virus y medicamentos. (10)

En países como España, Italia, Colombia, Estados Unidos y Reino Unido se ha obtenido una tasa alta de éxito con la quimioterapia utilizada, logrando 50% de supervivencia libre de enfermedad mayor de 5 años en pacientes con riesgo alto y 70% en pacientes con riesgo habitual. (1,16,14)

Existen factores que tienen influencia en la supervivencia del paciente como edad, recuento de leucocitos, infiltración a sistema nervioso central, inmunofenotipo, sexo, quimioterapia y la secuencia del tratamiento. (19)

Actualmente se reconoce que en Guatemala la LLA es un problema de salud, el cual debe ser abordado por un equipo multidisciplinario para brindar el apoyo necesario al paciente y su familia.

En un estudio realizado en 1991 con 81 pacientes diagnosticados y tratados por LLA en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital San Juan de Dios, se encontró un promedio de supervivencia de 20.8 meses (24), no

teniendo a la fecha un estudio comparativo con los otros centros hospitalarios.

En el presente estudio se describe la evolución de los pacientes diagnosticados con LLA en el servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Roosevelt, señalando también la edad, procedencia, sexo, factores de riesgo identificado y tratamiento de los pacientes.

JUSTIFICACION

La LLA es una enfermedad que afecta no sólo a la población adulta sino también a la población pediátrica, tiene una incidencia máxima entre los 2 a 5 años de edad. Un diagnóstico temprano, capacitación de el personal médico y paramédico y protocolos de quimioterapia diversos, determinará una mejor sobrevida.

En nuestro país, a pesar de que la población pediátrica es aquejada mayormente por enfermedades infecciosas, es importante el estudio de la evolución de otras patologías como la LLA, para dar a conocer más acerca de la distribución de edad, sexo y procedencia, así como los factores clínicos de alto riesgo y los esquemas terapéuticos más utilizados.

OBJETIVOS

a. General:

Evaluar la evolución de los pacientes menores de 12 años con diagnóstico de LLA L1 Y L2 desde el 1 de enero de 1991 a el 31 de diciembre de 1996 en el Servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Roosevelt.

b. Especificos:

1. Describir la distribución por edad sexo y procedencia de la población con diagnóstico de LLA L1 y L2.
2. Identificar los factores clínicos de alto riesgo encontrados en el momento del diagnóstico.
3. Describir los esquemas terapéuticos más utilizados.
4. Determinar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida de los pacientes.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Introducción:

La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es la afectación neoplásica más común en los niños, seguido de tumores del sistema nervioso central (SNC), linfoma Hodgkin y no Hodgkin. (1,6) Se describe una incidencia de 42.1/millón de niños en Estados Unidos (1), no teniendo datos de la incidencia en Guatemala.

Esta se caracteriza por ser una proliferación no controlada de células linfoides inmaduras, las cuales expresan varios fenotipos linfocitarios.

La edad más afectada se encuentra entre 2 a 5 años, aunque se puede encontrar en todas las edades. El sexo masculino se ve ligeramente más afectado 1:1.2.(1,6,10,17,24)

Con la introducción de nuevos agentes quimioterápicos y una efectiva prevención de la infiltración al sistema nervioso central (SNC) se ha logrado incrementar a 50% la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de diagnóstico en pacientes con riesgo elevado y 70% en los pacientes con riesgo habitual. (3,8)

Actualmente no se ha encontrado una etiología única, aunque se sabe la influencia de factores ambientales comunes, además del incremento de la frecuencia en los pacientes con anomalías cromosómicas y con ataxia telangiectasia.

Clasificación:

La LLA se clasifica por criterios morfológicos e inmunológicos de las células blásticas. Es importante destacar que también algunas reacciones citoquímicas y enzimáticas ayudan a diferenciar la LLA de la leucemia mielocítica aguda (LMA), por ejemplo, la LLA tiene una reacción negativa a la peroxidasa. Cuando se evidencia LLA del tipo T, éstas muestran una intensa actividad de fosfatasa ácida concentrada en membranas de aparato de Golgi.

El grupo de trabajo Franco-anglo-americano (FAB) ha propuesto una clasificación basándose en la morfología de las células leucémicas en el momento del diagnóstico, reconociendo tres tipos morfológicos: L1, L2 y L3 (5,6,17) (tabla 1)

En el subtipo L1 se evidencia un tamaño celular pequeño, núcleo regular, nucleolos ausentes, es reconocida como la leucemia linfocítica infantil correspondiendo a 80-85% de los casos reportados. En el subtipo L2 la población celular es más heterogénea, la morfología es más irregular, también es denominada leucemia linfocítica del adulto y se evidencia en un 12-15%. Como leucemia tipo Burkitt es identificado el subtipo L3 que se caracteriza por células grandes, homogéneas, con núcleo redondo y cromatina dispersa, citoplasma basófilo y vacuolas, se evidencia en menos de 3% de los pacientes con leucemia.

Además de las pruebas para clasificación ya descritas, la LLA puede clasificarse por fenotipos inmunológicos, evaluados estos al expresar antígenos correspondientes a células linfocitarias de linaje B (80%) o T (15%), distinguiéndose tres subtipos en los pacientes que corresponden a células B: el B inmaduro, pre-B y células B maduras. (6,7,17)

Manifestaciones clínicas:

Por ser este padecimiento caracterizado por un crecimiento y proliferación incontrolable de células linfoides inmaduras, el paciente generalmente consulta con sintomatología marcada, son pocos los pacientes a quienes se les diagnostica por casualidad, la mayoría refiere historia de cuatro semanas de síntomas como fiebre, palidez generalizada, disminución del apetito, hemorragia, dificultad respiratoria o dolor articular. Al realizar el examen físico podemos encontrar linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, petequias y palidez. (6,17,20)

En este segundo grupo de pacientes la sintomatología puede confundirse con otras patologías, por lo que el paciente pueda haber recibido tratamientos para otras entidades como púrpura trombocitopenica, infecciones, artritis reumatoidea, mononucleosis infecciosa y otras.

Hallazgos de laboratorio:

Cuando se examina un paciente con sospecha de LLA, es importante realizar pruebas sanguíneas para realizar el diagnóstico y que además sirve para conocer el pronóstico del paciente.

Entre estos debe realizarse un hemograma el cual evidenciará anemia y trombocitopenia en el 90% y 80% de los casos respectivamente, el conteo de

leucocitos es variable siendo lo usual superior a los 20.000 por mm^3 , observándose un alto porcentaje de células blásticas en la fórmula diferencial.

Es imprescindible realizar un frote periférico y un aspirado de médula ósea en la que se hará el diagnóstico de LLA, también debe evaluarse el líquido cefalorraquídeo para descartar infiltración al SNC.

Al realizar un aspirado de médula ósea deben hacerse varias tinciones, esto para tipificar correctamente la estirpe celular, y poder dar un mejor tratamiento a el paciente.

Los análisis de orina, pruebas de función hepática, creatinina, ácido úrico y serologías de hepatitis B y C y HIV, sodio, potasio, calcio y fósforo, proveerán una visión general del estado del paciente.

Una radiografía de tórax antero-posterior y lateral para descartar la presencia de masa mediastinal, lo cual influirá en el pronóstico de el paciente, además de servirnos para descartar la existencia de infecciones pulmonares. (6,17)

Cuando sea posible debe realizarse estudios inmunofenotípicos, citogenéticos y biológicos para diagnosticar y diferenciar el tipo y subtipo de leucemia que posee el paciente, así se podrá dar un mejor tratamiento y evaluar en mejor forma el pronóstico del paciente. (7,19)

Factores de pronóstico de LLA

Entre los pacientes catalogados como de alto riesgo están los que presentan las siguientes características: edad menor de 2 años o mayor de 10 años, un conteo de globulos blancos mayor de 50,000 por mm^3 , sexo masculino, masa mediastinal presente y fenotipo inmunológico T. (8,9,12,13,17,24)

El factor de riesgo puede ser calculado prospectivamente en los pacientes de acuerdo a lo mencionado por Langermann et al. Con la siguiente fórmula.

$$\text{factor de riesgo: } 0.2 \log (B+1)+0.06H+0.04E$$

En donde B es el recuento de células blásticas por ml. en sangre periférica, H se refiere a hepatomegalia en centímetros por debajo del reborde costal y E es esplenomegalia en centímetros por debajo del reborde costal, dando un resultado directamente proporcional al riesgo. (11)

Tratamiento:

El principal factor favorable en el pronóstico de los pacientes con LLA es el tratamiento que reciban. Los que no son tratados invariablemente fallecen por complicaciones de la enfermedad. En reportes más recientes 70% de los pacientes presentan sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento. (7,8,9,10,15.)

En la mayoría de protocolos utilizados actualmente, se inicia con una fase denominada de inducción de la remisión que consiste en la utilización de medicamentos como L-asparaginasa, ciclofosfamida, daunorubicina, vincristina, adriamicina y prednisona por 4 semanas, como los medicamentos más utilizados. Simultáneamente a esta fase de tratamiento se administran dos dosis de tratamiento intratecal triple, que consiste en metotrexate, arabinosido de citosina e hidrocortisona, se da como profilaxis del SNC. Con este tratamiento el 90-95% de pacientes están en remisión completa luego de terminada esta fase. En algunos protocolos luego de 7

días de tratamiento únicamente con prednisona, se realiza un nuevo recuento de blastos en sangre periférica. si estos han disminuido se considera de buen pronóstico. En otros lugares se evalúa luego de 2 semanas de tratamiento los blastos presentes en la médula ósea. (9,12,13,14,15,17)

Se ha observado siempre la importancia de profilaxis del SNC en todos los pacientes con LLA, para ello antiguamente se utilizaba la irradiación holocraneal, pero se ha demostrado la efectividad de utilizar al menos 10 dosis de metotrexate y arabinósido de citosina, teniendo una eficacia alta en pacientes con factor de riesgo mediano y bajo. En los pacientes con alto riesgo se debe dar además irradiación para prevenir la infiltración al sistema nervioso central. (13,21)

Luego de terminada la etapa de inducción a la remisión, se inicia la fase de mantenimiento en la cual se utilizarán varios medicamentos con "pulsos" mensuales o semanales de vincristina, ciclofosfamida, 6 mercaptopurina entre otros, sin descuidar la continuación de el tratamiento para profilaxis del SNC. Es necesaria la evaluación periódica tanto de la médula ósea, como de el líquido cefalorraquídeo para descartar recaídas o infiltración al SNC. Esta etapa puede durar de 2 a 3 años con una vigilancia mensual del paciente durante los primeros dos años, teniendo luego evaluaciones más esporádicas. (9, 13,14,17)

Si durante cualquiera de las etapas del tratamiento surge alguna complicación como infiltración a SNC, infiltración testicular o recaídas, se debe realizar un cambio en el tratamiento, teniendo en algunas ocasiones necesidad de iniciar una reinducción, asociándose además en algunos casos,

radiación en lugares específicos, reconociendo además que cuando el paciente presenta alguno de los problemas descritos el pronóstico cambiará.

Complicaciones de la leucemia linfoblástica aguda:

La LLA puede presentar algunas complicaciones, ya sea por la misma enfermedad o por toxicidad por el tratamiento recibido por el paciente.

Entre estas complicaciones se encuentran las infecciones que representan la mayor causa de mortalidad de los pacientes con LLA. El paciente presenta entre las infecciones más comunes infecciones del tracto respiratorio e infecciones fúngicas (candidiasis) Esto debido a que el paciente que no recibe el tratamiento a pesar de presentar niveles altos de glóbulos blancos, estos en su gran mayoría, no pueden cumplir satisfactoriamente su función de defensa. En los pacientes que reciben tratamiento, se produce una leucopenia marcada, lo cual es por efecto de quimioterapia utilizada, por lo que están expuestos a infecciones debidas a germen de su misma flora bacteriana normal. Sabiendo lo anterior es importante realizar cultivos e iniciar antibioticoterapia en pacientes que presenten fiebre y se encuentren neutropénicos. (3.6,16,19)

Otra de las complicaciones más temidas de la enfermedad es la infiltración al SNC, la cual nos provee un mal pronóstico para el paciente. Esta complicación se ha podido reducir por la utilización de quimioterapia en la que se utilizan altas dosis de agentes con buena penetración en el SNC, adicionandose la dexametasona durante la fase de inducción, evitandose así la incidencia de disfunción neurológica y endocrina asociada a la terapia de radiación. Cuando el paciente presenta infiltración al SNC se utiliza la

quimioterapia ya descrita asociándose además la terapia de radiación craneo-espinal. (5,19,21)

La infiltración a testículos ha sido encontrada en pacientes que se encuentran en tratamiento. Por ello es la importancia de un examen cuidadoso de los testículos en la evaluación periódica de los pacientes. El diagnóstico es por biopsia encontrándose infiltración a ese nivel. Se debe dar tratamiento con inducción, consolidación y profilaxis del SNC y además agregarse la irradiación de testículos y cadenas ganglionares. Como uno de los efectos secundario se presenta esterilidad y alteraciones en el desarrollo puberal. (16,7)

Al darse el tratamiento específico el paciente puede experimentar algunos efectos secundarios como náusea, vómitos, alopecia, disminución de peso, leucopenia y trombocitopenia, anemia, todos estos reversibles. También existe toxicidad por la quimioterapia, siendo entre ellos encefalopatías, secuelas intelectuales y motoras por el tratamiento intratecal, se pueden presentar alteraciones endocrinas que influirán en el crecimiento y desarrollo adecuado del paciente.

Sobrevida de los pacientes

Con el tratamiento ya descrito se ha encontrado que los pacientes responden adecuadamente siguiendo el tratamiento indicado y siendo evaluados por un equipo multidisciplinario con buena preparación para estos pacientes. En varios estudios se ha encontrado que un 70% de pacientes con riesgo bajo o moderado presentan sobrevida libre de la enfermedad luego de un

seguimiento de 5 años, y aproximadamente un 50% de pacientes con alto riesgo se encuentran libres de la enfermedad luego del mismo tiempo.

En Guatemala se describió una sobrevida de 20.8 meses en el Hospital San Juan de Dios, encontrándose en otros lugares una sobrevida mayor que la mencionada en nuestro país.(6,8,17,24)

TABLA 1
 CLASIFICACION SEGUN FAB
 TIPO MORFOLOGICO

	L1	L2	L3
Tamaño celular	Predominio de células pequeñas	Células grandes y heterogeneas	Células grandes y homogéneas
Cromatina	Homogénea	Variable	Homogénea y en punteado fino
Forma del núcleo	Regular, hendido o con indentaciones	Irregular, hendido o con indentaciones	Regular, oval o redondo
Nucleolos	No visibles o pequeños	Uno o mas, a menudo prominentes	Uno o mas prominentes
Citoplasma	Escasa	Variable	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera	Variable	Muy intensa
Vacuolización	Variable	Variable	Prominente

FUENTE 1

FACTORES PRONOSTICOS EN LLA

FACTORES	FAVORABLES	DESFAVORABLES
EDAD	2 A 10 AÑOS	<1 - >10
LEUCOCITOS	<50,000 /mm	>50,000/mm
INFILTRACION A SNC		++
INMUNOFENOTIPO	B común	T,B, NULO
CITOGENETICA	HIPERDIPLOIDIA	HIPODIPLOIDIAS
SEXO	FEMENINO	MASCULINO
RESP. DIA 14 M.O	<5% BLASTOS	>5% BLASTOS
TRASLOCACIONES	TEL/AML	t (4,11) t (1,19) t (9,22)

FUENTE 1

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO: Estudio de casos en serie, acerca de la evolución de los pacientes de la Unidad de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Roosevelt diagnosticados con LLA de los años de 1991 a 1996.

SUJETO DE ESTUDIO: Todas las fichas clínicas de los pacientes menores de 12 años con diagnóstico de LLA L1 Y L2 efectuado durante el periodo de 1 de enero de 1991 a 31 de diciembre de 1996, en el Servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Roosevelt.

TAMAÑO Y CARACTERIZACION DE LA MUESTRA: Se tomaron en cuenta a todos los pacientes diagnosticados de LLA L1 y L2 desde el 1 de enero de 1991 a 31 de diciembre de 1996. Los datos serán obtenidos de las fichas clínicas.

DESCRIPCION DEL AREA DE TRABAJO: Se realizó la recolección de información en el área que ocupa el Cuarto Piso B de pediatría del Hospital Roosevelt, completando dicha información en el área de registros médicos, primer nivel, de dicho Hospital.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA	INTERPRETACION ESTADISTICA
EDAD	TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL NACIMIENTO HASTA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD	DE LOS PACIENTES FALLECIDOS SE TOMO LA EDAD QUE SE CONSIGNO EN LA PAPELETA AL REALIZAR EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD	NUMERICA CONTINUA	MESES (0-144)	TABLA DE FRECUENCIA
SEXO	CUALIDAD FISICA U ORGANICA QUE DISTINGUE A LOS HOMBRES Y MUJERES.	SE OBTUVO ESTE DATO DE LA FICHA CLINICA DEL PACIENTES.	NOMINAL	FEMENINO MASCULINO	TABLA DE FRECUENCIA

PROCE- DENCIA	LUGAR GEOGRA- FICO DONDE NACIO EL PACIENTE.	SE TOMO EL LU- GAR DE NACIMIE- TO QUE CONSTA EN LA FICHA CLINICA.	NOMINAL	NOMBRE DEL DEPAR- TAMENTO	TABLA DE FRECUENCIA
FACTOR DE RIESGO	CARACTERISTICA QUE AL ESTAR PRESENTE INFLU- YE EN EL PRONOS- TICO DEL PACIEN- TE.	SE ESTABLECIO AL REVISAR LA FI- CHA CLINICA DE INGRESO DEL PA- CIENTE PARA DE- TERMINAR SI SE ENCONTRABA: EDAD: <1 AÑO O >10 AÑOS SEXO MASCULINO, LEUCOCITOS >50X10 ⁹ INFILTRACION A SNC	NOMINAL	RIESGO ALTO RIESGO HABI- TUAL	TABLA DE FRECUENCIA GRAFICA DE BARRAS
SOBREVIDA	PACIENTE QUE PER- MANECE VIVO LUEGO DEL DIAGNOSTICO DE LLA L1 Y L2	SI OBTUVO DE LAS FICHAS CLINICAS Y DE LAS VISITAS DOMICI- LIARIAS.	NOMINAL	MUERTO VIVO	GRAFICA DE BARRAS

<p>SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD</p>	<p>PACIENTE QUE PERMANECE CON VIDA LUEGO DEL DIAGNOSTICO NO HAN PRESEN- RECAIDAS Y CON- TINUAN CON EVA- LUACIONES EN LA UNIDAD.</p>	<p>SE DETERMINO LA SOBREVIDA AL IDEN- TIFICAR LOS PACIEN- TES QUE SE ENCON- TRABAN VIVOS Y EN SEGUIMIENTO.</p>	<p>NOMINAL</p>	<p>VIVO MUERTO</p>	<p>GRAFICA DE TABLA DE SOBREVIDA</p>
<p>ESQUEMA DE TRATA- MIENTO</p>	<p>CONJUNTO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO</p>	<p>ESTE DATO SE OB- TUVO DE LA FI- CHA CLINICA ANOTANDOSE LOS NOMBRES DE LOS MEDICAMENTOS Y ESQUEMAS UTILIZA- DOS.</p>	<p>NOMINAL</p>	<p>NOMBRE DE LOS MEDICA- MENTOS</p>	<p>TABLA DE FRECUENCIA GRAFICA DE BARRAS</p>

PROCEDIMIENTO PARA RECOLECTAR INFORMACION: Para obtener la información necesaria se revisó el libro de ingresos a la unidad de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Roosevelt (4to. piso B) durante el tiempo señalado obteniendo el número de registro de los pacientes con diagnóstico de LLA. Con el número de registro se solicitaron las fichas clínicas de donde se obtuvo la información que se requiere. Si el paciente no llevo un seguimiento se anotaron las direcciones de los pacientes y se localizaron en sus casas para obtener la información necesaria.

PLAN DE ANALISIS: Con la información se obtuvieron los datos para evaluar la evolución de los pacientes identificando la distribución de edad, sexo y procedencia, identificando los factores de alto riesgo y describiendo los esquemas terapéuticos utilizados. Además se determinó cuanto tiempo viven en promedio los pacientes, al evaluar la sobrevida y sobrevida libre de enfermedad .

RECURSOS:

Físicos:

Unidad de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Roosevelt

Oficina de registro y estadística del Hospital Roosevelt

Biblioteca del Hospital Roosevelt

Biblioteca de Universidad San Carlos de Guatemala

Materiales:

Libros de ingresos y egresos de el cuarto piso B

Fichas Clínicas de la población en estudio

Boleta de recolección de datos

Computadora

Papel, lapiz, borrador

Humanos:

Personal de Registros medicos

Personal de enfermeria de el cuarto piso B

ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO NUMERO UNO
 FRECUENCIA POR AÑO DE DIAGNOSTICO

AÑO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1991	13	21.4
1992	10	16.4
1993	6	9.8
1994	7	11.5
1995	11	18.0
1996	14	22.9
TOTAL	61	100.00

CUADRO 2
 DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTE

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	37	60.65
FEMENINO	24	39.35
TOTAL	61	100.00

CUADRO NUMERO 3
DISTRIBUCION POR EDAD EN MESES

EDAD EN MESES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0 - 12	5	8.20
13 - 24	5	8.20
25 - 36	8	13.11
37 - 48	8	13.11
49 - 60	7	11.47
61 - 72	8	13.11
73 - 84	6	9.84
85 - 96	5	8.20
97 - 108	2	3.28
109 - 120	2	3.28
121 - 132	3	4.92
133 - 144	2	3.28
TOTAL	61	100.00

CUADRO NUMERO CUATRO
LUGAR DE ORIGEN

DEPARTAMENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GUATEMALA	19	31.14
SUCHITEPEQUEZ	8	13.11
QUETZALTENANGO	6	9.84
CHIMALTENANGO	6	9.84
SANTA ROSA	5	8.20
SAN MARCOS	4	6.55
JUTIAPA	3	4.92
RETAHULEU	3	4.92
SACATEPEQUEZ	3	4.92
CHIQUIMULA	1	1.64
ESCUINTLA	1	1.64
QUICHE	1	1.64
IZABAL	1	1.64
TOTAL	61	100.00

CUADRO NUMERO CINCO
 PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO

RIESGO	FRECUENCIA
HABITUAL	54
ALTO	7
TOTAL	61

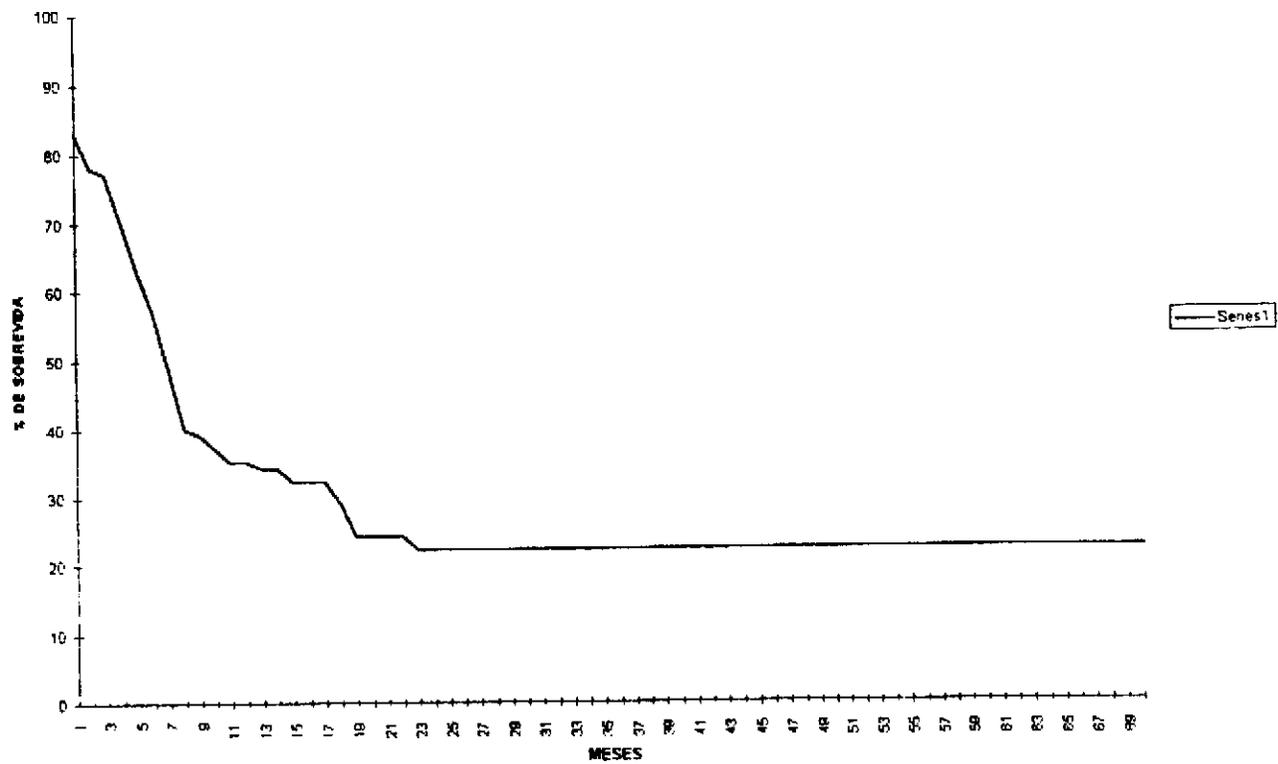
CUADRO NUMERO SEIS
 VALORIACION DE FACTOR DE RIESGO

RIESGO	FRECUENCIA
< DE 1 AÑO O > 10 AÑOS	7
RECuento > 50,000 DE GLOBULOS BLANCOS	4
ENSANCHAMIENTO MEDIASTINAL	5
INFILTRACION A SNC	2

CUADRO SIETE
SOBREVIDA DE PACIENTES

MUERTOS	47	77%
VIVOS	14	23%
TOTAL	61	100%

SOBREVIDA DE PACIENTES



PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Se revisaron 61 historias clínicas de pacientes diagnosticados de LLA L1 y L2 durante el 1 de enero 1991 al 31 de diciembre 1996.

En el cuadro uno se observa el número de pacientes diagnosticados por primera vez durante cada año, se evidencia el mayor número durante los años de 1991 y 1996 en donde en conjunto se tiene un 44.4% de casos nuevos, teniendo solamente un 9.8% de casos durante 1993 (6 casos). Este cambio puede ser debido a que en el año 1991 y 1996 fueron referidos más casos de los hospitales departamentales lo cual incremento los casos en estos años.

El sexo y la edad más afectados, fue el masculino en un 60.65% y entre los 25 a los 72 meses desde el nacimiento respectivamente, coincidiendo con las revisiones bibliográficas en las cuales se encuentra una distribución similar tanto en edad como en sexo.

Se pudo evidenciar que en conjunto un 54.09% de pacientes procedían de los departamentos de Guatemala, Suchitepequez y Quetzaltenango, debido a el área de influencia que recibe el hospital y a la existencia de un médico hematólogo quien es el encargado de evaluar en el hospital de Quetzaltenango frotos periféricos y medulas óseas refiriendo luego los pacientes a este centro para el tratamiento.

De los 61 pacientes evaluados 7 presentaban riesgo alto, todos ellos con una edad menor de uno o mayor de 10 años. 4 de éstos presentaron un recuento de globulos blancos mayor de $50,000 \times \text{mm}^3$, en 5 pacientes se encontro ensanchamiento mediastinal, y en dos casos se evidenció desde el diagnóstico infiltración de la enfermedad al SNC. La totalidad de estos pacientes fallecieron. Los pacientes con riesgo habitual que fallecieron lo hicieron en un tiempo mas tardío.

La mortalidad fue de 77%, 20% de ellos fallecieron sin recibir tratamiento ya sea por oposición de los padres o porque el diagnóstico cuando el paciente se encontraba muy grave y no se le pudo iniciar la quimioterapia.

15 pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria, siendo la causa principal efectos secundarios de la enfermedad como recaída al SNC, coagulopatía de consumo y recaída de LLA, en 6 casos la causa principal fue secundaria a infecciones principalmente bronconeumonías extensas.

De los que fallecieron en su casa no se pudo determinar la causa principal, pero se encontró que un 70% de éstos su último ingreso fue secundario a un cuadro de neutropenia febril, solicitando los padres egreso contraindicado.

Sobreviven 14 pacientes que se encuentran en seguimiento, dos de ellos en el Hospital de Quetzaltenango. Estos se encuentran en remisión completa y libres de enfermedad.

Al 100% de pacientes se les programò tratamiento de inducción con HOP (prednisona, vincristina, adriamicina) unicamente en 20 pacientes se finalizaron esta etapa. 23 pacientes abandonaron o murieron durante la etapa de inducción. 3 pacientes recibieron radioterapia como profilaxis al SNC y a 2 pacientes les fue aplicada radioterapia secundaria a infiltración al SNC. Durante el mantenimiento se utilizaron mas combinaciones de medicamentos que dependian de lo existente en el hospital y la posibilidad de los padres para conseguirlo por lo que no se pudo establecer un protocolo único de tratamiento, atribuyendo a esto la disminución de la efectividad y por ende en la sobrevida del paciente.

La curva de sobrevida evidenciò que de los pacientes en estudio 22% presentaron una sobrevida de 79 meses, contrastando con la encontrada en la revisión que evidencia hasta un 80% de sobrevida libre de enfermedad luego de hasta 15 años de seguimiento. El 49% de pacientes lograron sobrevivir 7 meses a la enfermedad.

No se realizò curva de sobrevida libre de enfermedad pues es necesario un seguimiento a mas largo plazo y sin eventos que disminuya su sobrevida.

CONCLUSIONES

1. El grupo etareo y sexo mas afectado se encuentra entre los 25 a 72 meses de edad (3 a 6 años) y es el masculino (61%), coincidiendo con la distribución descrita en la revisión bibliográfica.
2. La mayor parte de pacientes provienen de la ciudad capital, Suchitepéquez y Quetzaltenango, esto debido a el área de referencia que recibe el Hospital Roosevelt y la existencia de medico hematòlogo en el Hospital de Quetzaltenango pudiendo realizar los diagnòsticos más tempranamente y referirlos para su tratamiento.
3. El 67% de los pacientes fallecieron antes de terminar el tratamiento, no teniendo un protocolo único para el mismo, principalmente por no contar siempre con el medicamento en el hospital, su alto costo para la familia y la falta de un adecuado plan educacional con énfasis el tratamiento.
6. El 22% de los pacientes tienen una sobrevida a los 79 meses luego del diagnòstico, siendo inverso a lo observado en países industrializados, viéndose ésta afectada por un diagnòstico tardio, un tratamiento inconstante e infecciones avanzadas.

RECOMENDACIONES

1. Elaborar un formulario con los datos necesarios para identificar a los pacientes con riesgo alto e indicar el protocolo que se utilizara para el tratamiento del paciente.
2. Promover el trabajo multidisciplinario para un adecuado tratamiento y seguimiento del paciente y su familia.
3. Realizar nuevas investigaciones para llevar un control mas estricto de cambios en el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en nuestro pais.
4. Incrementar el plan educacional para la familia del paciente, mejorando la relación medico-paciente para comprometerlos con el tratamiento disminuyendo asi el abandono del mismo.

RESUMEN

La LLA es la afectación neoplásica más común en la población pediátrica y se refiere a la proliferación no controlada de células linfoides inmaduras. La edad más afectada oscila entre los 2 a 5 años, y el sexo es el masculino. La evolución de los pacientes es satisfactoria teniendo un 70-80% de supervivencia a los 5 años libre de enfermedad en pacientes con riesgo habitual y con el tratamiento adecuado.

En este estudio se encontraron 61 casos durante 5 años, de los cuales la edad más afectada estaba entre los 2 a 5 años, teniendo mayor afectación del sexo masculino (60.65%). La procedencia de los pacientes en su mayoría eran de el departamento de Guatemala, Suchitepequez y Quetzaltenango 54.09% en conjunto.

Al ingreso solamente 7 pacientes presentaban riesgo alto. 77% de los pacientes fallecieron en diferentes etapas del seguimiento. Hasta el día de hoy solamente se cuenta con 14 (22%) pacientes en seguimiento y libres de enfermedad.

Los protocolos utilizados no pudieron ser determinados pues en su mayoría dependían de los medicamentos con que se contaba en el hospital, no teniendo un patrón único de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. A.Malta et.al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia International journal of pediatric hematology/oncology vol. 4,1997,121-125
2. Aziz-Z; Zahid-M; Mahmood-R; Maqbool-S, Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis, Medicine and pediatric oncology, 1997, 48-5
3. Barr, R.D. , et-al. Management of children with acute lymphoblastic leukemia by the Dana Farberw Cancer Institute Protocols, An update of the Ontario experience, International journal of pediatric hematology/oncology 1992, 134-136
4. Barton-TD;Schuster-MG, The cause of fever following resolution of neutropenia in patients with acute leukemia, Clinical of infectology disses, 1996, 1064-1068
5. Bennett,J.M y col. "The French-American-British (FAB) cooperative group. The morphological classification of acute lymphoblastik leukemia: Concordance among observers and clinical correlations", British Journal of Haematology, 1981, 553-561
6. Berhman, Richard, Nelson Tratado de Pediatria , Interamericana McGraw-hill Mexico, 14 edicion, 1992 1565-1572
7. Carnitta-BM; Pullen-J; Murphe-S, Biology and treatment of acute lymphocitic leukemia ind children, Seminary of oncology 1997, 83-91

8. Federico Sackmann-Muriel et-al, Improved Outcome in higher-risk acute lymphoblastic leukemia with a hybrid (Berlin-Frankfurt-Münster/St. Jude's) Therapy, International journal of pediatric hematology/oncology volumen 3 1996, 439-449
9. Gaston K. Rivera. Advances in therapy for childhood non-b-lymphoblastic leukaemia, Bailliere's Clinical haematology 1994, 273-298
10. Graves-MF, Aetiology of Acute leukemia. Lancet febrero 1997, 344-349
11. Langermann, H. J. et.al, Abschätzung der Tumorzellmasse bei der akuten lymphoblastischen Leukemie im Kindesalter: Prognostische Bedeutung und praktische Anwendung. Klin Pädiatr, 1982, 209-213
12. Legrand-O, Marie JP; Mrjanovic-Z y colaboradores, Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia, British Journal of Haematology, 1997, 596-602
13. Macharia-WM, East-Africa Medical Journal, Comparison of prognostic determinants in childhood acute lymphoblastic leukaemia in negroid and Caucasian populations, 1996, 638.642
14. Maria Teresa Ampara, Acute Lymphoblastic leukemia in children: Nonrandomized comparison of conventional vs. intensive chemotherapy at the national cancer institute of colombia, medical and pediatric oncology, 1997, 108-116

15. Nachman-J; Sather-HN, et-al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. *Journal clinic oncology*, 1997, 2222-2230
16. Nicholas K. Foreman et.al, variation in survival fo children with cancer within a region of the united kingdom, *Cancer* 1996, 785-790
17. Sierrasesumaga L., Calvo F., Villa Elizaga I., *Oncologia Pediatrica, Ineramericana- McGraw-Hill, España*, 1993
18. Smith M, Arthur, et.al, uniform approach to risk clasification and treatment assignment for children with acut lymphoblastic leukemia, *journal of clinical oncology*, 1996
19. Taylor-CG; Satasi-R; Bastianelli-C; Venditti-A; et-al. Diagnosis and classification of the acute leukemias: Recent advances and controversial issues, *Hematopathology-Molecular and Hematology*, 1996, 1-38
20. Tuberen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, et-al. Prevention of CNS disease in intermediate risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy. *Journal of clinic oncology*, 1993, 520-526
21. Van den -Does-van den, et al. Minimal requirements for diagnosis, classification and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the "BFM Family" *Medicine pediatric oncology*, 1992, 497-505

22. Vanleeuwen EF, et al. Dutch childhood leukemia study group: Early results of study ALL VI. *Acute Leukemias* 11, 1990. 473-477
23. Zahid.M. Et-al, Acute leukemias of childhood: a retrospective analysis of 62 cases *JPM* 1996, 147-149 Veerman AJP, Hählen K, Kamps WA,
24. Zelada, Sara Eugenia, Sobrevida en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda: Estudio descriptivo realizado en el departamento de hematología pediátrica del hospital San Juan de Dios. Tesis, (médico y cirujano) Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias medicas 1991

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA DE DIAGNOSTICO _____ REGISTRO _____

NOMBRE _____ SEXO _____

EDAD _____ PROCEDENCIA _____

DIRECCION _____

FECHA DE DEFUNCION _____ ULTIMA CONSULTA _____

SINTOMAS DE INGRESO: _____

HEPATOMEGALIA _____ ESPLENOMEGALIA _____

HEMOGRAMA: GB _____ HB _____ HT _____ PL _____

PUNCION LUMBAR _____ MEDIASTINO _____

MEDULA OSEA fecha _____

COMPLICACIONES:

Recaida _____ fecha _____

Infiltracion SNC _____ fecha _____

Infiltracion testicular _____ fecha _____

Infeccion _____ fecha _____

causa _____

CAUSA DE MORTALIDAD

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

ESQUEMA TERAPEUTICO:

Inducción _____

fecha de inicio-final _____

Profilaxis a SNC _____

fecha de inicio-final _____

Consolidación _____

fecha de inicio-final _____

Mantenimiento _____

fecha _____

REMISION COMPLETA A LOS 36 MESES DE QUIMIOTERAPIA:

SI _____ NO _____

PACIENTE CON SEGUIMIENTO:

SI _____ NO _____

VIVO _____ MUERTO _____

VISITA DOMICILIARIA:

VIVO _____

MUERTO _____