



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “BENJAMIN BLOOM”**  
**UNIDAD DESARROLLO PROFESIONAL**



**INFORME FINAL**

**“Mortalidad temprana en niños menores de 12 años con leucemia  
linfoblástica aguda con cuentas altas de glóbulos blancos, en el periodo  
comprendido de 2012-2013 en el Hospital Nacional de Niños Benjamín  
Bloom”**

**ELABORADO POR**

**Dr. David José Duran Rodríguez**

**ASESOR TEMATICO:**

**Dr. Roberto Franklin Vásquez Zelaya**

**ASESOR METODOLOGICO:**

**Dra. Claudia Suarez**

**PARA OPTAR A:**

**TITULO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA PEDIATRICA.**

**SAN SALVADOR, OCTUBRE 2014**

## INDICE

I.	Resumen	3
II.	Justificación	4
III.	Objetivo General y Específicos	5
IV.	Marco Teórico	6
V.	Planteamiento de Problema	16
VI.	Diseño metodológico	17
VII.	Resultados	18
VIII.	Discusión	23
IX.	Conclusiones	26
X.	Recomendaciones	29
XI.	Bibliografía.	30
XII.	Anexos	

## I. RESUMEN

Las Leucemias agudas en edad pediátrica, es la neoplasia más frecuente de la niñez (20 – 41% de los cánceres en la niñez)<sup>(1)</sup> observándose un incremento en los últimos años, por lo que desde los años 60 se han desarrollado protocolos de manejo con el propósito de aumentar la supervivencia de estos pacientes. En Centro América desde 1994 la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA) ha desarrollado protocolos orientados al tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica

La mayoría de los síntomas al momento del diagnóstico son secundarios a la infiltración leucémica de la médula ósea; fatiga, fiebre, petequias, hematomas, etc. Al examen físico se puede detectar hepatomegalia – esplenomegalia, adenopatías, y en raros casos síndrome de vena cava superior o anomalías focales neurológicas secundarias a la infiltración leucémica.

El análisis de las células sanguíneas usualmente muestran anemia y/o trombocitopenia y neutropenia. La cuenta de células blancas están aumentadas en  $>10^9$  /L en la mitad de los casos, incluso leucopenia puede presentarse. <sup>(2)</sup> Pacientes con cuentas de células blancas en sangre periférica mayor de  $>200^9$  /L al diagnóstico (5 – 8 % de todos los pacientes con leucemia aguda) tienen una tasa considerablemente menor de supervivencia.<sup>(3)</sup>

## II. JUSTIFICACION

En la actualidad existen diferentes grupos oncológicos pediátricos alrededor del mundo, quienes han descrito la relación entre la mortalidad asociada a la LLA y el número de glóbulos blancos encontrados al diagnóstico. El Hospital de Niños Benjamín Bloom, centro de referencia nacional para estos pacientes, al momento carece de datos que indiquen si en la institución, las cuentas altas de glóbulos blancos están relacionadas con una mortalidad temprana entre los pacientes con esta enfermedad, definiendo la mortalidad temprana aquella mortalidad que sucede en los primeros 30 días de tratamiento.

El estudio a realizar busca identificar de manera concreta la incidencia de la mortalidad temprana relacionada con las cuentas altas de glóbulos blancos como a la vez de determinar la probable relación existente en el retraso diagnóstico con la celularidad aumentada (arriba de 50,000 glóbulos blancos)

La identificación de la magnitud de este factor de riesgo, que probablemente en muchos casos será el producto de un diagnóstico tardío, es el primer paso para la disminución temprana de eventos fatales en este grupo de pacientes

### **III .OBJETIVOS**

#### **GENERAL**

Conocer la incidencia de las muertes tempranas en los pacientes con reciente diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica con cuentas altas de glóbulos blancos, atendidas en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom durante el periodo de enero 2012 a diciembre 2013

#### **.ESPECÍFICOS**

1. Determinar el número de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con cuentas altas de glóbulos blancos al ingreso y que fallecen tempranamente.
2. Identificar el promedio de cuentas de glóbulos blancos al momento del diagnóstico
3. Caracterización del paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda según grupo de edad, sexo y conteo alto de glóbulos blancos al diagnóstico.
4. Identificar el porcentaje de pacientes con conteo alto de glóbulos blancos que previamente consultaron a diferentes centros de salud del interior del país previo al ingreso.
5. Determinar probable relación entre retraso diagnóstico y conteo alto de glóbulos blancos.

## IV. MARCO TEORICO

### LEUCEMIA <sup>(4)</sup>

La leucemia es un cáncer de la médula ósea y la sangre. Los cuatro tipos principales de leucemia son la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia linfocítica crónica.

La leucemia aguda es una enfermedad de progresión rápida que produce células que no están completamente desarrolladas. Estas células no pueden desempeñar sus funciones normales. La leucemia crónica suele progresar lentamente y los pacientes tienen una cantidad mayor de células maduras. En general, estas células más maduras pueden desempeñar algunas de sus funciones normales. En la leucemia linfoblástica, el cambio canceroso comienza en una célula de la médula ósea que normalmente forma linfocitos.

En el caso de la leucemia mieloide, el cambio canceroso comienza en una célula de la médula ósea que normalmente forma los glóbulos rojos, algunos tipos de glóbulos blancos y las plaquetas.

Los cuatro tipos principales de leucemia se clasifican, además, en subtipos. Es importante saber el subtipo de su enfermedad porque el enfoque del tratamiento se basa, en parte, en el subtipo.

## **LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

La Leucemia Linfoblástica Aguda se debe a una lesión adquirida o congénita del ADN de una sola célula en la médula ósea. Los efectos de la LLA incluyen la proliferación y acumulación descontroladas y exageradas de células llamadas “linfoblastos” o “blastos leucémicos” que no funcionan como las células sanguíneas normales.

La presencia de los blastos leucémicos impide la producción de las células normales. Como resultado, cuando se diagnostica un caso de LLA, la cantidad de células sanguíneas sanas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser menor de lo normal, o en algunos casos con cuentas altas de glóbulos blancos (más de 50,000 glóbulos blancos según la sociedad nórdica de pediatría Hemato-Oncología. NOPHO)

## **INCIDENCIA, CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO**

La LLA se presenta con más frecuencia durante la primera década de vida, pero su frecuencia vuelve a aumentar en personas de edad avanzada. Constituye el 20 – 41 % de todos los cánceres en la niñez. <sup>(5)</sup>

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) tiene su mayor incidencia en la niñez entre las edades de 2-5 años de vida, la incidencia es alta en pacientes de países hispanos y baja en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza blanca <sup>(5)</sup>. Los masculinos son usualmente más afectados que las mujeres, excepto en infantes.

La etiología de la LLA está caracterizada por el hecho de que células linfoides inmaduras adquieren diferentes lesiones genéticas, en el cual la primera lesión usualmente ocurre antes del nacimiento. Por ejemplo la translocación más común que ocurre en los niños con LLA, es la translocación TEL/AML1, sin embargo

solamente algunos niños que han nacido con esta translocación desarrollaran LLA, evidenciando que esta lesión es un evento pre leucémico y que el origen de la leucemia es multifactorial y depende de múltiples eventos genéticos.

La leucemia generalmente se diagnostica en la primera infancia o durante los primeros años posteriores al nacimiento. Sin embargo, en algunos casos, pueden pasar años antes de que se presente la enfermedad. Parece que en el caso de la LLA pueden aparecer anomalías genéticas adicionales después del nacimiento que permiten la proliferación celular descontrolada necesaria para provocar la enfermedad, ya que se hallan más mutaciones en el útero que casos de LLA en niños.

### **PRESENTACION CLINICA**<sup>(5)</sup>

La mayoría de síntomas al momento del diagnóstico son secundarios debido a la infiltración leucémica de la medula ósea, fatiga, fiebre, petequias, hematomas. El dolor óseo y el rechazo a la deambulacion en niños jóvenes son un síntoma de alarma.

El examen clínico puede mostrar hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías cervicales, inguinales y en raros casos, disnea o signos de síndrome de vena cava superior, que usualmente se debe al alargamiento de los nódulos linfáticos mediastínicos. Además, aunque raro, se puede detectar alargamiento unilateral de los testículos o anomalías focales neurológicas, debido a infiltración leucémica testicular o al sistema nervioso central, respectivamente.

Otros signos y síntomas que pueden presentarse en los niños con LLA son:

- Palidez a causa de la anemia
- Leucocitos aumentados en  $> 10^9/L$  en la mitad de los casos, incluso leucopenia puede ocurrir.

- Signos de sangrado causado por un conteo muy bajo de plaquetas, que incluyen:
  - o Petequias
  - o Hematomas
  - o Sangrado activo
  - o Fiebre leve a moderada
  - o Infecciones leves frecuentes
  - o Molestias en los huesos o las articulaciones

## **DIAGNOSTICO**<sup>(6)</sup>

### **Análisis de sangre**

Recuento sanguíneo completo y examen de células sanguíneas (frotis de sangre periférica): el hemograma completo, mide el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Esta prueba se hace a menudo junto con un diferencial, que indica los números de los diferentes tipos de glóbulos blancos. Estas pruebas a menudo son las primeras que se realizan en pacientes cuando se sospecha tienen un problema sanguíneo.

El frotis de sangre periférica muestra los cambios en los números y en la apariencia de las células a menudo ayudan a diagnosticar la leucemia.

La mayoría de los pacientes con LLA tienen demasiados glóbulos blancos en la sangre e insuficientes glóbulos rojos o plaquetas. Muchos de los glóbulos blancos serán linfoblastos (blastos), los cuales son linfocitos inmaduros que no se encuentran normalmente en el torrente sanguíneo. Los linfoblastos no funcionan como los glóbulos blancos maduros normales.

Aunque estos resultados pueden sugerir leucemia, usualmente la enfermedad no se diagnostica hasta que se analiza una muestra de células de la médula ósea.

## **Química sanguínea y pruebas de coagulación.**

Al momento del diagnóstico es de vital importancia evaluar el estado bioquímico del cuerpo y de coagulación, ya que antes de iniciar tratamiento se debe de corregir los mayores desequilibrios hidroelectrolíticos, principalmente los asociados con lisis tumoral, en aquellos pacientes que ya se sabe que tienen LLA, estas pruebas ayudan a detectar problemas del hígado o de los riñones causados por la propagación de las células leucémicas o debidos a los efectos secundarios de ciertos medicamentos quimioterapéuticos.

Estas pruebas también ayudan a determinar si se necesita un tratamiento para corregir los niveles bajos o altos de ciertos minerales en sangre.

También se pueden hacer pruebas de coagulación sanguínea para asegurarse de que la sangre coagula adecuadamente.

## **Prueba de médula ósea**

### **Aspiración de la médula ósea**

Las muestras de médula ósea se obtienen por aspiración y biopsia de la médula ósea, generalmente las muestras se toman de la parte anterior de la tibia en pacientes menores de 2 años y en la cresta iliaca posterior o anterior en niños mayores.

Esta prueba de médula ósea se usan para ayudar a diagnosticar la leucemia, la mayoría de protocolos requiere que para ser el diagnóstico debe de tener 25% de blastos malignos, un porcentaje menor de blastos serán aceptados para el diagnóstico, si esto mismo es confirmado por inmunofenotipo. También se pueden repetir posteriormente para determinar si la leucemia está respondiendo al tratamiento.

Algunas veces simplemente el recuento y el examen de las células no proporcionan un diagnóstico definitivo y es necesario realizar otras pruebas de laboratorio.

### **Citoquímica**

En las pruebas de Citoquímica, se colocan células en una laminilla y se exponen a tinciones (colorantes) químicas que reaccionan solamente con algunos tipos de células leucémicas. Estas tinciones causan cambios de color que se pueden observar con un microscopio y que pueden ayudar a determinar los tipos de células presentes.

Por ejemplo, un colorante puede ayudar a distinguir LLA de la leucemia mieloide aguda (LMA). El colorante hace que los gránulos de la mayoría de las células de la LMA aparezcan como puntos negros en el microscopio, pero no hace que las células de la LLA cambien de color.

### **Citometría de flujo e inmunohistoquímica**

La citometría de flujo busca ciertas sustancias en la superficie de las células, lo cual ayuda a identificar el tipo a que pertenecen. Una muestra de células se trata con anticuerpos especiales (versiones de proteínas inmunitarias sintéticas) que se adhieren sólo a las células si estas sustancias están presentes en sus superficies. Las células son luego pasadas por delante de un rayo láser. Si se han adherido anticuerpos a las células, el rayo láser causa que reflejen luz, y esto se puede medir y analizar por medio de una computadora. Los grupos de células se pueden separar y contar mediante estos métodos.

En las pruebas de inmunohistoquímica, las células de las muestras de la sangre o de la médula ósea son tratadas con anticuerpos especiales. Pero en lugar de usar un rayo láser y una computadora, la muestra se trata para que ciertos tipos de células cambien de color cuando se observan con un microscopio.

Estas pruebas se usan para determinar el inmunofenotipo de las células; esto es, la clasificación de las células leucémicas de acuerdo con las sustancias (antígenos) presentes en su superficie, lo que resulta muy útil para determinar el tipo exacto de leucemia.

Los diferentes tipos de linfocitos tienen diferentes antígenos en sus superficies. Estos antígenos también pueden cambiar conforme cada célula madura. Cada célula leucémica del paciente tiene el mismo antígeno porque todas ellas se derivan de la misma célula. Las pruebas de laboratorio de los antígenos son una manera muy sensible de diagnosticar la LLA. Como las células de los diferentes subtipos de la LLA tienen diferentes conjuntos de antígenos, esta prueba algunas veces es útil para la clasificación de las LLA, aunque en la mayoría de los casos no es necesaria.

### **Citogenética**

Para esta prueba se observan los cromosomas (cadenas largas de ADN) de las células leucémicas con un microscopio para detectar cualquier cambio. Las células humanas normales contienen 23 pares de cromosomas, cada una de las cuales tiene cierto tamaño y se tiñe de cierta manera. En algunos casos de leucemia, las células han sufrido cambios cromosómicos que se pueden observar bajo un microscopio.

Por ejemplo, es posible que dos cromosomas intercambien algo de su ADN, de manera que parte de un cromosoma se adhiere a parte de un cromosoma diferente. Este cambio, llamado *translocación*, se puede observar usualmente con un microscopio. El reconocimiento de estos cambios puede ayudar a identificar ciertos tipos de LLA, y puede ser importante para determinar el pronóstico del paciente.

La información acerca de estas y otras translocaciones puede ser útil para pronosticar la respuesta de la persona al tratamiento. Por esta razón la mayoría de los médicos buscan cambios genéticos en las células leucémicas de todos los pacientes con LLA.

Las pruebas citogenéticas normalmente tardan de dos a tres semanas, esto se debe a que las células leucémicas deben crecer en cajas de Petri durante un par de semanas antes de que sus cromosomas puedan verse bajo el microscopio. A menudo se emplea para muestras de médula ósea, aunque también se puede usar con muestras de sangre.

Una ventaja de la prueba citogenética consiste en que examina todos los cromosomas, y el médico no necesita saber con anticipación cuáles cambios identificar mediante prueba.

No todos los cambios cromosómicos se pueden ver en un microscopio. A menudo, otras pruebas de laboratorio pueden ayudar a encontrar estos cambios.

## **TRATAMIENTO**

Para el tratamiento se ha asignado niveles de riesgo de recaída basada en una detallada valoración de los factores que han demostrado estar asociados a dicho riesgo. Esta evaluación ha permitido orientar regímenes de tratamiento al riesgo, de manera que sean tratados más agresivamente solamente los pacientes de más alto riesgo, reservando la terapia menos tóxica para los pacientes con riesgos menores de recaída.

Los diferentes aspectos clínicos y variables biológicas pueden perder su efecto pronóstico adverso cuando se hacen modificaciones adecuadas al tratamiento; en consecuencia el tratamiento vendría a constituir el factor pronóstico más importante de la LLA.

Actualmente en El Salvador los pacientes con LLA realizan un protocolo basado en la estrategia del grupo BFM. Los aspectos más comúnmente usados para clasificar el riesgo de recaída leucémica son linaje celular, cuenta de glóbulos blancos, edad del paciente, estatus del SNC y testicular, presencia de alteraciones citogenéticas específicas y la respuesta temprana a la terapia de inducción. De esta manera los pacientes son clasificados como Riesgo estándar (RS), Riesgo Intermedio (RI) y Riesgo Alto (RA)

### **Factores que influyen durante el tratamiento**

El riesgo será modificado de acuerdo a:

1. El valor pronóstico de la respuesta a prednisona del día 8 en la Pre-Fase
2. A la valoración del aspirado de la médula ósea el día 15 del tratamiento de inducción.

Considerando como indicador de incremento de grado de riesgo el hallazgo de blastos igual o superior al 25% (M3) en una médula ósea con una celularidad buena; de esta manera pasará de RS ó RI al RA.

El estudio de la clasificación de las leucemias a través de la citometría de flujo, citogenética y biología molecular, ha permitido el mejor conocimiento de las mismas y un mejor abordaje terapéutico. La medición durante la fase de inducción, de la enfermedad mínima residual (MR), que es la determinación del aclaramiento de células leucémicas en la médula ósea por citometría de flujo, es uno de los métodos más sensibles, con capacidad de detectar la presencia de 1 célula leucémica en 10,000 células; pudiendo así clasificarse los pacientes con mayor exactitud constituyendo subgrupos de mejor pronóstico entre los pacientes con LLA, permitiendo de esta manera identificar cuáles pacientes se encuentran en remisión submicroscópica y así continuar dentro del mismo grupo de riesgo recibiendo una quimioterapia menos intensiva y menos tóxica o variarlo a un grupo de riesgo más alto si la MRD es positiva y poder dar una quimioterapia más intensiva.

El tratamiento de la LLA consiste en 4 fases: inducción, consolidación, reinducción y mantenimiento, el cual dependiendo del riesgo de recaída, así será la intensidad de las fases, además estas fases contienen elementos para el tratamiento a nivel del Sistema Nervioso Central.

La finalidad de la terapia de inducción es la completa remisión morfológica de la medula ósea y la restauración de la normo hematopoyesis. La mayoría de los protocolos usan esteroides, vincristina y L- Asparginasa y la respectiva terapia intratecal, y dependiendo del riesgo de recaída se adiciona antraciclinicos. Alrededor del 2 % de los pacientes no logran completar la remisión después de la terapia de inducción, que usualmente se debe por muerte temprana usualmente causada por infecciones severas o sangramientos, pudiéndose causar por la quimio-resistencia de las células leucémicas.

En la consolidación y la reinducción cursa para la erradicación de las células leucémicas residuales. El uso de altas dosis de metotrexate significativamente reduce el riesgo de recaída de la medula ósea, por lo que en esta fase de consolidación la combinación de metotrexate y purinetol junto con la terapia intratecal son de vital importancia. Mientas tanto las drogas utilizadas en la reinducción son usualmente las mismas que las de la inducción, esto mejora los resultados de los pacientes con respuestas lentas del inicio del tratamiento.<sup>(7)</sup>

La terapia de mantenimiento trata de reducir la enfermedad mínima residual, la cual no es detectable fácilmente con tecinas básicas. La importancia de esta fase es ilustrar que el hecho que los buenos resultados al final de la enfermedad dependen de la intensidad y duración dada en esta fase.

La mayoría de los protocolos, esta fase de mantenimiento es dados por 2 años, la disminución de este periodo de tiempo está asociada a recaídas tempranas.

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de mortalidad temprana de pacientes recién diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 12 años con conteo alto de glóbulos blancos al diagnóstico y la probable relación de la misma con el retraso diagnóstico durante el periodo de enero 2012 a diciembre 2013 en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom?

## VI. DISEÑO METODOLOGICO

**TIPO DE ESTUDIO:** Descriptivo, longitudinal y retrospectivo

**PERIODO DE INVESTIGACIÓN:** 1 de Enero 2012- 31 Diciembre 2013

**UNIVERSO:** Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda mayores de 1 año y menores de 15 años, recibidos en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom desde 1 de enero 2012 a 31 diciembre 2013

**MUESTRA:** Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda mayores de 1 año y menores de 12 años, recibidos en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de 1 de enero 2012 a 31 de diciembre 2013

## RESULTADOS

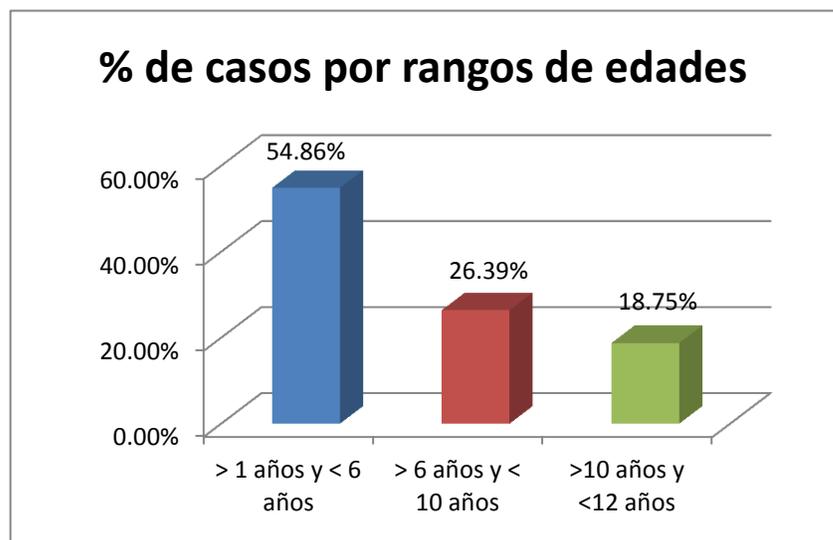


Fig.1 Rangos de edad más frecuente en que aparece la LLA

(Datos de expedientes Clínicos)

En el Periodo de estudio de 1 de Enero 2012 al 31 de Diciembre de 2013 se tomó una muestra 144 pacientes que que iniciaron el Protocolo AHOPCA LLA 2008 que cumplieron criterios de inclusión. No fueron excluidos ninguno de los pacientes de la muestra obtenida. El linaje de la leucemia linfoblástica aguda (por inmunofenotipo), correspondió en un 94.44% (136 pacientes) a LLA de Células B y en un 5.56% (8 pacientes) a LLA de Células T. Se evidencio que el aparecimiento del linaje B o linaje T, tiene la misma probabilidad de aparecer tanto en el sexo masculino como femenino.

El pico de incidencia en edad de la Leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo comprendido, es el de mayor de 1 año y menor de 6 años en un 54.86% ( 94 pacientes) del total (fig.1), con una relación de casos de niño : niña de 1.35 : 1 , tal relación se equipara 1:1 en el resto de grupos de edades . La edad con mayor frecuencia de aparecimiento de LLA en el periodo comprendido 2012 -2013 es de 4 años, con un total de 20 pacientes (13.89 %)

De los resultados obtenidos, el promedio de Glóbulos blancos al diagnóstico de todos los pacientes fue de 48,639, lo cual representa un conteo de glóbulos blancos bastante alto en referencia al promedio de 33,000 descritos como promedio en los países desarrollados.

Rango de días	Frecuencia	Porcentaje
< 15 días y GB < 50,000	1	0.69%
> 15 días y < 30 días y GB < 50,000	2	1.39%
< 30 días y GB >100000	1	0.69%
>30 días y GB 50,000 – 100,000	3	2.08%
>30 días y GB <50,000	6	4.17%
>30 días y GB >100000	7	4.88%

FIG2. Frecuencia de Mortalidad Temprana con LLA año 2012-2013 (Datos de expediente clínico)

Con respecto a la mortalidad temprana esta fue reportada en solo 4 pacientes que representan el 2.77% (FIG.2) del total de casos, se describen también casos de mortalidad después del día 30 de haber iniciado tratamiento, pero estos casos no son motivo de nuestro estudio.

Con respecto a la forma de referencia al Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, los datos reportan que el 59.72% ( 86 pacientes) fueron referidos por el segundo nivel de atención ( Hospitales Periféricos), siendo los departamentos de San salvador y Santa Ana los departamentos con mayor referencia de este nivel con un 13.9 % en cada uno de los departamentos. (12 pacientes por domicilio). Además se verifica una aportación del 14.58 % de pacientes referidos por medico particular que es levemente superior a los referidos al primer nivel de salud.FIG3

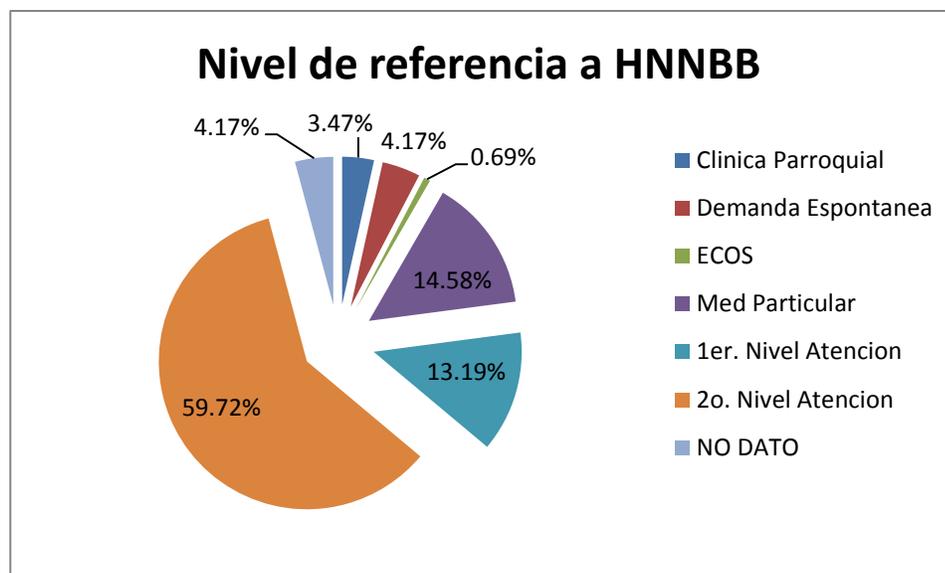


FIG3. Niveles de referencia de los pacientes con LLA (Datos de expediente clínico)

En la zona comprendida por Usulután, San Miguel, Morazán y La Unión del total de referidos, reporta que el 82.60 % (19 pacientes), fueron referidos por un segundo nivel de atención.

Por otro lado 53.47 % (77 pacientes) del total de pacientes con LLA tienen como domicilio uno de los siguientes 4 departamentos: San Salvador a la cabeza con el 23.61% (34 pacientes), Sonsonate 11.11% (16 pacientes), Santa Ana con el 9.72% (14 pacientes) y La Libertad con el 9.03% (13 pacientes) Fig4

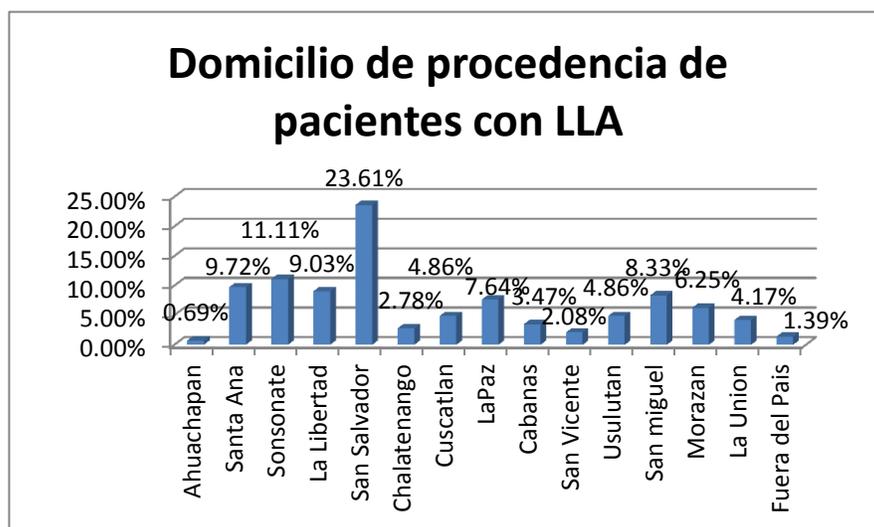


FIG. 4 Domicilio de los pacientes con LLA (Datos de expedientes clínicos)

Otras de las variables, se puede observar que el 80.55% de los responsables de los pacientes referidos que fueron referidos al HNNBB cuentan con escolaridad hasta bachillerato. Fig. 5

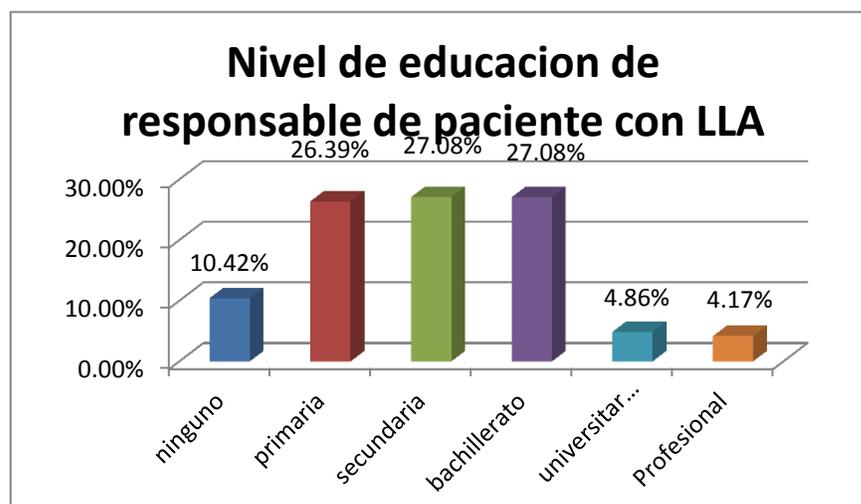
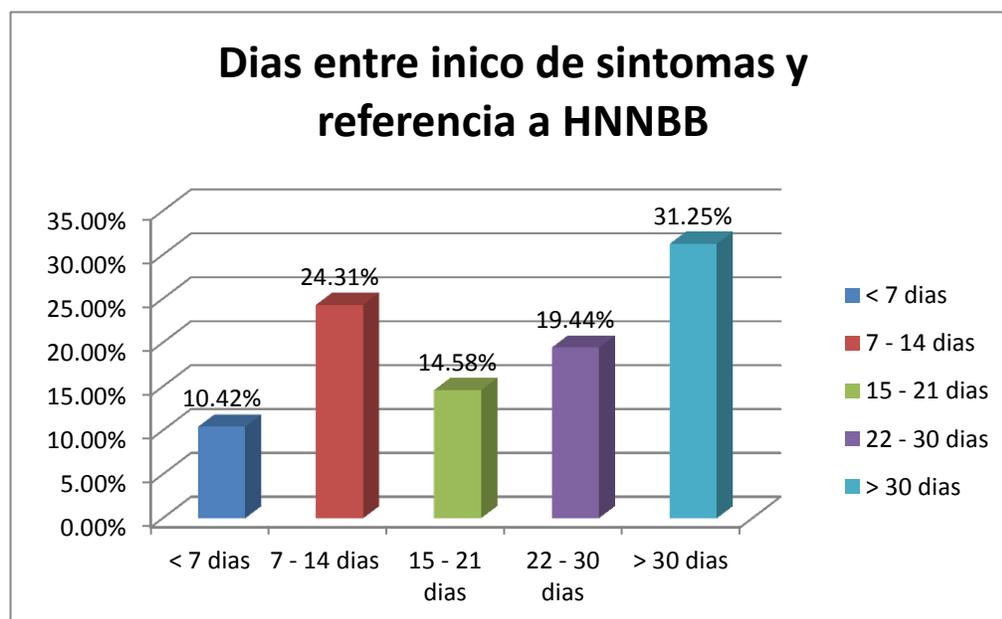


FIG.5 Nivel de educación de los padres o responsables de los pacientes con LLA. Datos de expediente clínico

Otra dato llamativo son los pacientes que pertenecen al grupo de padres que no contaban con ninguna escolaridad, quienes presentaron cuentas de Glóbulos blancos (79,670), por encima de la media.

Con respecto al tiempo de inicio de síntomas y de referencia al HNNBB, el 68.75% (99 pacientes), se realizó en un tiempo menor de 30 días, FIG.6

FIG.6 Días entre inicio de síntomas y referencia a HNNBB ( Datos de expedientes clínicos)



Del total de niños que fueron referidos después del día 30 de inicio de síntomas, un total de 45 pacientes (31.25%), 31 niños contaban con glóbulos blancos mayor o igual a 50,000, 14 de ellos, se encontraban entre la edad de 1 año y < 6 años.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se pudo constatar que los pacientes que iniciaron el protocolo LLA-AHOPCA 2008 comprendido en el periodo del 1 de enero 2012 a 31 de Diciembre 2013, con un total de 144 pacientes, de los cuales fueron 79 casos en 2012 y 65 casos en el 2013, aproximadamente un 54.86% de los pacientes son de sexo masculino y un 45.14% del sexo femenino, presentando su mayor incidencia entre las edades de 2 a 4 años, que es comparable según lo descrito por diferentes grupos internacionales.

En este reporte se verificó que el 68.75% de pacientes que fue referido antes de 30 días de inicio de síntomas presentó una media de glóbulos blancos de **45,204** cuyo valor es mayor al descrito en países desarrollados como Estados Unidos, Reino Unido y Europa que reportan un valor de 33,000 al momento del diagnóstico .

Con respecto al grupo cuyo diagnóstico se efectuó cuatro semanas posterior de haber iniciado los síntomas 31.25% (45 pacientes), dicho porcentaje es consistente con datos reportados, como por ejemplo: Italia 18% y Nicaragua con un 45.7% de retraso diagnóstico, utilizando este mismo criterio de 30 días. En este grupo el número de glóbulos blancos se incrementó a **61,737**, lo cual sugiere una relación entre el retraso diagnóstico.

Las cuentas altas de glóbulos blancos por sí solo, constituyen un factor de riesgo asociado a mortalidad temprana y a riesgo de recaída temprana (mayor de 50,000), por otro lado estos pacientes deberán ser sometidos a una quimioterapia más intensa y aun mayor riesgo de morbi – mortalidad en las primeras fases del tratamiento.

Debido a la baja proporción de leucemia linfoblástica aguda de Células T, (relación Cel. B 18: Cel. T 1) con respecto a lo reportado internacionalmente, se esperaría un conteo menor de glóbulos blancos, ya que las LLA de Cel. T, se presentan con cuentas altas de glóbulos blancos en relación a las LLA de Cel. B.

Por otro lado, un dato alentador en este estudio constituye que los pacientes con promedio de pacientes con cuentas de glóbulos blancos arriba de 100,000 fue del 12.5%

Con respecto a los posibles factores que influyeron en el retraso diagnóstico, llama la atención que el 35.5% de los pacientes que fueron referidos después de 30 días de haber iniciado síntomas, procedían de los departamentos de San Salvador y la Libertad, lugares que poseen una cobertura amplia en salud, cuya población debería de haber sido diagnosticada precozmente, en contraste en los departamentos de Usulután, San Miguel, Morazán y La Unión se reporta que el 70% (24 pacientes), fueron referidos antes de 30 días.

Cuando indagamos el nivel de escolaridad del responsable (padres o tutores) los datos encontrados reflejan que la mayoría de los responsables habían realizado escolaridad básica formal, llamando la atención, que el grupo de pacientes cuyos responsables no tenían escolaridad formal, tenían Glóbulos Blancos más altos que el resto, con un promedio de 79,670 glóbulos blancos

El número de pacientes con responsables con escolaridad básica formal (hasta secundaria) constituyeron la mayoría de los referidos tardíamente 62% del total de referidos después de 4 semanas de iniciado la sintomatología, lo que sugiere que en estos casos el retraso pudo haber sido responsabilidad del personal de salud consultado.

Cuando se analizó estas variables se evidencia que los departamentos con mayor incidencia de casos de LLA, San Salvador, Sonsonate, Santa Ana, La Libertad y San Miguel existe un porcentaje de retraso diagnóstico del 32.58 % del total de referidos de dichos lugares.

Con respecto a la mortalidad, dentro de este estudio se ha podido evidenciar una incidencia de mortalidad temprana de 2.7 % (4 pacientes) independientemente del conteo de glóbulos blancos, lo cual es consistente con lo reportado en la mortalidad temprana esperada a nivel internacional (< 3%) esto podría sugerir protocolos de acción adecuado cuando existen glóbulos blancos altos al ingreso.

En el periodo de estudio en cuestión, solo 1 paciente (0.69%) falleció tempranamente con cuentas altas de glóbulos blancos. El resto de fallecidos 3 (2.0 %) tenían cuentas bajas al momento del diagnóstico. Cuando analizamos las muertes encontramos que las muertes se presentaron en niños con rangos de edad de 1 año y < de 6 años, teniendo 3 de estos niños con un responsable con estudio formal básico (secundaria), 1 caso (25%) de nivel universitario.

Esta baja mortalidad (2.7%) sugiere que a pesar que el promedio de glóbulos blancos al ingreso son mayores de lo esperado en nuestra población blanco con respecto a lo reportado internacionalmente (33,000) no afectaron la incidencia de la mortalidad temprana aceptable.

## CONCLUSIONES

1. La incidencia de las muertes tempranas en los pacientes con diagnóstico de LLA con cuentas altas de glóbulos blancos ( >50,000 ) quienes iniciaron tratamiento para la Leucemia Linfoblástica Aguda de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América 2008(LLA AHOPCA-2008) se presentó en 0.69% ( 1 paciente )
2. La incidencia de la mortalidad temprana en los pacientes con diagnóstico de LLA independientemente de cuentas de glóbulos blancos es del 2.7% (4 pacientes) cuyas muertes se presentaron en el rango de edad entre 1 año y < de 6 años, siendo en un 75% los responsables de los pacientes con escolaridad básica formal y un 25% de nivel universitario, además el 50% de las muertes tempranas fueron referidas del segundo nivel de atención.
3. El 21% (31 pacientes) se presentó con cuentas de Glóbulos Blancos arriba de 50,000. El 16% (23 pacientes) del total de estos, se encontraban entre la edad de 1 año y < 6 años, con una cuenta media de Glóbulos blancos de 198,928 leucocitos. Entre los niños de 6 años y menor de 12 años con cuentas altas, la media de glóbulos blancos fue de 173,543 leucocitos
4. Se verifica una media de cuentas de glóbulos blancos de **45,204** al momento del diagnóstico en aquellos pacientes con un tiempo menor de 30 días de haber iniciado sintomatología y su referencia al HNNBB, contrastado en aquellos con un tiempo mayor de 30 días de haber iniciado sintomatología y referencia a dicho centro hospitalario, con una media de cuentas totales de glóbulos blancos de **61,737**. El promedio de pacientes con cuentas de glóbulos blancos arriba de 200,000 fue de **6.25%**.

5. El nivel que realizó mayor referencia fue el segundo nivel de atención en un 59.72% (86 pacientes ) seguidos por medico particular en un 14.58% (21 pacientes )
  
6. Se determinó que el 80.55% de los pacientes referidos cuentan con responsables, con estudios de educación Básica. tuvieron una media de Glóbulos Blancos al ingreso de 40,314, siendo los pacientes con responsable con nivel de secundaria, el que presentaba las cuentas de glóbulos blancos más altas (57,249)

## RECOMENDACIONES

- 1- Es necesaria la descentralización de especialistas en pediatría en los diferentes niveles de atención, principalmente en aquellos en donde el médico general asume funciones de las cuatro principales ramas de la medicina.
- 2- Realización de talleres por el sub-especialista con coordinadores de las diferentes regiones del país, para que estos lo difundan a su personal a cargo.
- 3- Retroalimentación con el nivel de referencia para el continuo aprendizaje de referencias realizadas e identificación oportuna y temprana de estos pacientes.
- 4- Monitoreo de las principales zonas de incidencia de leucemias para detección de casos no referidos oportunamente.
- 5- Difusión por medios de comunicación de los principales signos y síntomas de la leucemia para la concientización de la población para una atención oportuna por el personal previamente entrenado.

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) Michael C. G. Stevens, Hubert N. Caron, Andrea Biondi. *Cancer In Children. Clinical Management*. 6<sup>a</sup> ed. Oxford. 2012 .Cap 14.
- (2) Michael C. G. Stevens, Hubert N. Caron, Andrea Biondi. *Cancer In Children. Clinical Management*. 6<sup>a</sup> ed. Oxford. 2012 .Cap 14. 161
- (3) Michael C. G. Stevens, Hubert N. Caron, Andrea Biondi. *Cancer In Children. Clinical Management*. 6<sup>a</sup> ed. Oxford. 2012 .Cap 14. 162
- (4) M. J. R. L. Horner, M. Krapcho, N. Neyman et al., Eds., *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006*, National Cancer Institute, Bethesda, Md, USA, 2009, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006).
- (5) Michael C. G. Stevens, Hubert N. Caron, Andrea Biondi. *Cancer In Children. Clinical Management*. 6<sup>a</sup> ed. Oxford. 2012 .Cap 14. 161
- (6) Michael C. G. Stevens, Hubert N. Caron, Andrea Biondi. *Cancer In Children. Clinical Management*. 6<sup>a</sup> ed. Oxford. 2012 .Cap 14. 161
- (7) Michael C. G. Stevens, Hubert N. Caron, Andrea Biondi. *Cancer In Children. Clinical Management*. 6<sup>a</sup> ed. Oxford. 2012 .Cap 14. 164

## ANEXO 1.

**Mortalidad temprana en niños menores de 12 años con leucemia linfoblástica aguda con cuentas altas de glóbulos blancos, en el periodo comprendido de 2012-2013 en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom**

*INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS: CUESTIONARIO.*

### *1. DATOS GENERALES*

REGISTRO\_\_\_\_\_.

Edad Del Paciente:  $\geq 1$  año y  $<$  de 6 años

$\geq 6$  años y  $<$  de 10 años

$>10$  años

Sexo M\_\_\_\_\_F\_\_\_\_\_

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

Glóbulos blancos al ingreso:

$<50,000$ : \_\_\_\_\_

$50,000 - 100,000$ : \_\_\_\_\_

$> 100,000$ : \_\_\_\_\_

Linaje de Leucemia: \_\_\_\_\_.

Inicio del Protocolo: \_\_\_\_\_.

**Referencia:**

Primer nivel de atención: \_\_\_\_

Segundo nivel de atención: \_\_\_\_

Medico Particular: \_\_\_\_\_

No Referencia: \_\_\_\_\_

Tiempo entre referencia a HNNBB e inicio de primeros signos o síntomas:

&lt; 30 días: \_\_\_\_\_

&gt;30 días: \_\_\_\_\_

**Domicilio:**

Municipio: \_\_\_\_\_

Rural: \_\_\_\_

Zona Occidental: \_\_\_\_

Zona Central: \_\_\_\_\_

Zona paracentral: \_\_\_\_

Zona oriental: \_\_\_\_\_

Urbano: \_\_\_\_

Zona Occidental: \_\_\_\_\_

Zona Central: \_\_\_\_\_

Zona paracentral: \_\_\_\_

Zona oriental: \_\_\_\_\_

**Tiempo entre día de ingreso y de muerte:**

< 15 días: \_\_\_\_\_

16 – 30 días: \_\_\_\_\_

>30 días: \_\_\_\_\_

**Escolaridad de los padres:**

Analfabeta: \_\_\_\_\_

Primaria: \_\_\_\_\_

Secundaria: \_\_\_\_\_

Bachillerato: \_\_\_\_\_

Universitario: \_\_\_\_\_

Profesional: \_\_\_\_\_



