



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

INFORME FINAL

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAIDAS EN PACIENTES CON  
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA  
DEL HOSPITAL NACIONAL BENJAMIN BLOOM EN EL PERIODO ENERO  
2013 DICIEMBRE 2016

ELABORADO POR:

Dra. Violeta Abigail Gómez Sánchez

ASESOR:

Dr. Estuardo Pineda

PARA OPTAR A:

TITULO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA PEDIATRICA

San Salvador, 24 de Enero de 2021

<b>CONTENIDO</b>	
<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	2
<b>OBJETIVOS</b> .....	3
<b>MARCO TEORICO</b> .....	4
<b>1. Generalidades de la leucemia linfoblástica aguda infantil</b> .....	4
<b>1.1. Definición</b> .....	4
<b>2. Epidemiología</b> .....	4
<b>3. Etiología</b> .....	5
<b>4. Clasificación celular</b> .....	7
<b>5. Diagnostico</b> .....	7
<b>5.1. Anamnesis y examen físico</b> .....	7
<b>5.2. Exámenes complementarios</b> .....	8
<b>5.3. Aspirado de medula ósea</b> .....	9
<b>5.4. Estudios de imágenes</b> .....	9
<b>6. Factores pronósticos y clínicos en pacientes con LLA</b> .....	9
<b>6.1. Características del paciente en el momento del diagnóstico</b> .....	10
<b>6.2. Características de las células leucémicas al momento del diagnóstico</b> 10	
<b>6.3. Criterios para el grupo de riesgo</b> .....	11
<b>7. Tratamiento</b> .....	12
<b>8. Respuesta al tratamiento inicial</b> .....	15
<b>8.1. Respuesta de la sangre periférica a la profase esteroide</b> .....	16
<b>8.2. Respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción</b> .....	16
<b>8.3. Fracaso de inducción</b> .....	16
<b>8.4. Determinación de la enfermedad residual mínima (ERM)</b> .....	17
<b>9. Recaída de la LLA</b> .....	17
<b>DISEÑO METODOLÓGICO</b> .....	19
<b>Tipo de investigación</b> .....	19
<b>Universo</b> .....	19
<b>Criterios de inclusión</b> .....	20
<b>Fuente de información</b> .....	20

<b>Técnica.....</b>	<b>20</b>
<b>Herramienta para obtención de información.....</b>	<b>20</b>
<b>Operativización de variables .....</b>	<b>22</b>
<b>CONSIDERACIONES ETICAS .....</b>	<b>29</b>
<b>PRESENTACION DE RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSION DE RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>54</b>
<b>CRONOGRAMA.....</b>	<b>60</b>

## **Índice de siglas**

AHOPCA: Asociación de Hemato - Oncología Pediátrica de Centroamérica

BRP: Buena respuesta a prednisona

ERM: Enfermedad linfocítica mínima

FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda

GB: Glóbulos blancos

HNNBB: Hospital de Nacional de niños Benjamín Bloom

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LDH: Lactato deshidrogenasa

LLC: leucemia linfoblástica crónica

LMA: Leucemia linfoblástica aguda

LMC: Leucemia mielocítica crónica

MO: Medula ósea

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

RA: Riesgo alto

RE: Riesgo estándar

RI: Riesgo intermedio

RNM: Resonancia magnética

Rx: Rayos X

SNC: Sistema nervioso central

SSE: Supervivencia sin enfermedad

TAC: Tomografía axial computarizada

USG: Ultrasonografía

## RESUMEN

**Antecedente.** Mundialmente la Leucemia Linfoblástica Aguda es el tipo más frecuente de cáncer infantil constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas, siendo más frecuente en menores de 5 años; En El Salvador la LLA es el tipo de cáncer que se da con mayor frecuencia, entre las edades de 1-5 años, prevaleciendo en el sexo masculino.

**Objetivo.** Describir los factores de riesgo asociado a recaídas en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 - Diciembre 2016, para establecer que factores de los ya establecidos en la teoría descritos en este trabajo se presentan en nuestra población infantil.

**Metodología.** El estudio es de tipo descriptivo, transversal y de carácter retrospectivo, obteniendo una muestra de 65 pacientes; la información se obtuvo a través de auditoría de expedientes clínicos.

**Resultados.** En los pacientes con recaída se encontró el fenotipo predominante de leucemia linfoblástica aguda pertenece a la estirpe B, los pacientes con recaída en este estudio se observó con predominio en el sexo masculino, la edad al diagnóstico, el cual es un factor pronóstico, tiene una presentación bimodal presentando el primer pico a los 4 años y en los pacientes de 12 años.

**Conclusiones.** El 100% de los pacientes de este estudio presentaron adherencia y apego del tratamiento; en los datos epidemiológicos se describe que los principales factores de riesgo asociados a recaídas presentes en la población del presente estudio son el sexo masculino; en cuanto a la clasificación de riesgo al diagnóstico y que presentaron recaída se encuentra un 44% dentro del riesgo alto y un conteo de leucocitos al diagnóstico promedio de 35,000.

## **JUSTIFICACIÓN**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección (2).

La LLA se clasifica, en base a las características morfológicas-cito químicas, y se subclasifica según perfil inmunológico, citogenética y molecular. Las características mencionadas sumadas a los parámetros clínico-hematológicos, respuesta inicial al tratamiento y a la evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM), conforman diferentes grupos pronósticos ,por ello en este trabajo se busca identificar factores que conlleven a recaídas entre estos los sociodemográficos, fase de tratamiento e inmunofenotipo más común, así como el nivel de adherencia, el cual a su vez estará influenciado por el nivel educativo, cultural y religioso, lo cual permitirá buscar estrategias que permitan al paciente con manejo ambulatorio adherirse al manejo de su enfermedad.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Describir factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología en el periodo Enero 2013- Diciembre 2016.

### **Objetivos específicos**

- Identificar grado de adherencia al tratamiento ambulatorio y hospitalario por parte de los cuidadores de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.
- Caracterizar el nivel social y demográfico más frecuente en los pacientes que presenta recaída de leucemia linfoblástica aguda.
- Identificar características clínicas pronósticas que presentan más frecuentemente los pacientes al momento del diagnóstico de LLA en la población pediátrica del presente estudio.
- Identificar el tipo de inmunofenotipo más frecuente que presenta en los pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda.
- Describir en cual fase de tratamiento es más frecuente que los pacientes presenten recaída de leucemia linfoblástica aguda.
- Identificar cual es el tipo de recaída de leucemia linfoblástica aguda, es más frecuente en los pacientes.

## **MARCO TEORICO**

### **1. Generalidades de la leucemia linfoblástica aguda infantil**

#### **1.1. Definición**

La leucemia linfoblástica aguda infantil, llamada también leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas en la edad pediátrica y suponen el 31% de todos los cánceres en niños menores de 15 años.

Las leucemias pueden definirse como un grupo de enfermedades neoplásicas malignas en las que anomalías genéticas en una célula hematopoyética originan una proliferación clonal desregulada de células. La progenie de estas células tiene una ventaja de crecimiento sobre los elementos celulares normales debido a su tasa de proliferación elevada y a una tasa baja de apoptosis espontánea. La consecuencia es una alteración de la función normal de la médula ósea y, en última instancia, una insuficiencia medular <sup>(6)</sup>.

Los cuatro tipos principales de leucemia son:

- 1. Leucemia linfocítica aguda. (LLA) la que abordaremos en este trabajo de investigación.**
2. Leucemia mielocítica aguda. (LMA)
3. Leucemia linfocítica crónica. (LLC)
4. Leucemia mielocítica crónica. (LMC)

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, el cual abordaremos más adelante.

### **2. Epidemiología**

La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica, con un pico de incidencia máxima entre los 2-5 años, en cuanto al sexo afecta con más frecuencia a los niños que a las niñas; su incidencia es baja en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza blanca.



La enfermedad es más frecuente en niños con ciertas anomalías cromosómicas.

La LLA se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón. Anualmente, se diagnostica la LLA a aproximadamente 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos, y ha habido un aumento gradual de la incidencia de LLA en los últimos 25 años.

### **3. Etiología**

En casi todos los casos se desconoce la causa de la LLA, aunque varios factores genéticos y ambientales están asociados a la leucemia infantil (Tabla 1). La enfermedad es más frecuente en niños con ciertas anomalías cromosómicas, como síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi, neurofibromatosis tipo I, hemoglobinuria paroxística nocturna. El síndrome Down comparte un riesgo 15 veces superior durante los primeros años de vida, la distribución de LLA y LMA dentro del síndrome Down sigue la proporción habitual 4 a 1 excepto en los tres primeros años de la vida en los que es más frecuente la LMA y en particular las LMA-M7.

Tabla 1	Factores predisponentes a leucemia infantil
<b>ENFERMEDADES GENÉTICAS</b>	
Síndrome Down	
Anemia de Fanconi	
Síndrome de Bloom	
Anemia de Blackfan-Diamond	
Síndrome de Schwachman-Diamond	
Síndrome de Kostmann	
Neurofibromatosis tipo 1	
Ataxia-telangiectasia	
Inmunodeficiencia combinada grave	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	
Síndrome de Li-Fraumeni	
<b>FACTORES MEDIOAMBIENTALES</b>	
Radiación ionizante	
Drogas	
Agentes alquilantes	
Nitrosourea	
Epipodofilotoxina	
Exposición a benceno	

Es conocido que algunos agentes ambientales como la radiación ionizante, drogas, agentes alquilantes, exposición a benceno, nitrosourea, los factores leucemógenos bien definidos, como, los plaguicidas e insecticidas clorados como el 1, 3- dicloropropano, el ácido 2,4-diclorofenoxiacético, los fenoles clorados usados para conservar madera como el pentaclorofenol, los colorantes para el pelo y algunos derivados del petróleo; están asociados a la aparición de LLA. Se cree que, en la mayoría de los casos, células linfoides inmaduras adquieren diferentes lesiones genéticas, causados por mutaciones somáticas posconcepcionales; también se conoce de la importancia de los sucesos intrauterinos en el inicio del cáncer; el largo periodo de latencia antes del inicio de la enfermedad que puede llegar a 14 años, apoya el concepto de que para la expresión de la enfermedad son necesarias modificaciones

genéticas adicionales. La exposición a radiación médica con fines diagnósticos, tanto intrauterina como en la infancia, se asocia a un aumento de la incidencia de LLA.

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 se han asociado, el virus de Epstein-Barr en la LLA-L3 y los HTLV I y II.

#### **4. Clasificación celular**

Esta depende de la caracterización de las células malignas en la medula ósea para determinar la morfología, el fenotipo y citogenética según los marcadores de membrana celular y las características genéticas celulares y moleculares, los cuales son parámetros de importancia porque nos determinaran el pronóstico y la elección del tratamiento adecuado, siendo de interés en este trabajo el fenotipo para determinar cuál de ellos conlleva o más frecuentemente predispone al paciente a presentar recaída de cualquiera de sus tipos.

#### **5. Diagnostico**

Los hallazgos de insuficiencia de la medula ósea en sangre periférica hacen sospechar de LLA el diagnostico debe realizarse a través de:

##### **5.1. Anamnesis y examen físico**

La presentación clínica se caracterizará por síndrome anémico, purpúrico-hemorrágico y síndrome febril. En la edad pediátrica los dolores óseos pueden constituir la única manifestación clínica al diagnóstico. Los signos y síntomas no exceden los 2 a 3 meses de evolución. Se deben consignar antecedentes de exposición a diferentes tóxicos, hábitos alimentarios y antecedentes familiares. La presencia de organomegalias se observa en aproximadamente el 50% de los casos por lo que es importante realizar la medición del hígado, bazo, adenopatías y testículos y hacer uso de métodos diagnósticos de gabinete que nos permitan conocer el compromiso en otros órganos como el mediastinal que requiere de evaluación por Rx tórax y/o TAC así como la evaluación del SNC el cual debe realizarse previo al inicio del tratamiento

debido a datos conocidos en la literatura que detallan que el 3% de los pacientes pediátricos y menos del 5% de los adultos presentan compromiso inicial del SNC debe realizarse por lo tanto un análisis de LCR en el cual si se detectan linfoblastos y la cifra de leucocitos en LCR es alta, existe claramente una infiltración meníngea o del SNC, lo cual indica un estadio más avanzado. La punción lumbar traumática aumenta el riesgo de recidiva en el SNC <sup>(7)</sup>; además en el sexo masculino debe realizarse la evaluación testicular previa al inicio del tratamiento, la teoría establece que el 1% de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes presentan compromiso inicial.

## **5.2. Exámenes complementarios**

Estudio hematológico de sangre periférica (SP) que incluya hemograma completo más frotis de sangre periférica: La mayoría de los pacientes tienen anemia y trombopenia y leucocitosis con presencia de blastos en el frotis. Es posible que los análisis ordinarios en sangre periférica no detecten la presencia de células leucémicas, en estos casos las células leucémicas se consideran inicialmente linfocitos atípicos.

Se debe realizar estudio coagulación APTT-TP-TT-fibrinógeno-DD-PDF; estudio de química LDH, B2 microglobulinemia, glucemia, Nitrógeno Ureico creatinina sérica, pruebas hepáticas, electrolitos, albumina sérica y proteínas totales, así como el tipo sanguíneo.

Es de suma importancia evaluar el estado bioquímico al momento del diagnóstico, para el inicio oportuno de correcciones de desequilibrios hidroelectrolíticos/ acido-base, la deshidrogenasa láctica aumentada es a menudo un indicio para diagnosticar LLA y si el paciente se encuentra en lisis tumoral junto a otros aspectos como el aumento de ácido úrico, anomalías en la coagulación sanguínea u otros que pueda presentar el paciente al inicio del diagnóstico. Aunque los resultados de los exámenes previamente mencionados puedan sugerir leucemia, usualmente la enfermedad no se diagnostica hasta que se analiza una muestra de células de la médula ósea.

### **5.3. Aspirado de médula ósea**

Las muestras de médula ósea (MO) 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. La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmara el diagnóstico, un porcentaje menor de blastos serán aceptados para el diagnóstico, si esto mismo es confirmado por inmunofenotipo. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado.

### **5.4. Estudios de imágenes**

- Rx. de tórax o TAC para evaluar mediastino.
- Ecografía abdomino-pelviana y Testicular según compromiso.
- Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI).
- TAC/RMN Cerebro: en caso de signos-síntomas neurológicos, en pediatría priorizar Resonancia Magnética.
- Rx. de mano izquierda y de columna lumbar.
- Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.
- Estudio de histocompatibilidad: Se recomienda realizarlo al diagnóstico en población adulta y en alto riesgo pediátrico y previo a transfusión de Glóbulos Rojos o luego de 15 días de transfusión no leucodepletada.

## **6. Factores pronósticos y clínicos en pacientes con LLA**

Los factores descritos se agrupan en las siguientes categorías:

- Características del paciente al momento del diagnóstico
- Características de las células al momento del diagnóstico
- Respuesta inicial al tratamiento

Como en cualquier exposición de los factores pronósticos, el orden relativo de importancia y la interrelación de las variables dependen a menudo del tratamiento es necesario un análisis multifactorial para determinar qué factores operan independientemente como variables pronosticas. Dado que los factores pronósticos dependen del tratamiento, las mejoras en la terapia pueden

disminuir o abolir la importancia de cualquiera de estos presuntos factores pronósticos.

### **6.1. Características del paciente en el momento del diagnóstico**

La edad es de fuerte importancia pronostica debido que los niños pequeños (1 a 10 años), tienen una mejor supervivencia sin enfermedad (SSE), seguido de los adolescentes, mientras que los lactantes tienen peor pronóstico; en el género femenino con LLA el pronóstico es ligeramente mejor que en el género masculino por la presentación de recaídas testiculares además de que también parecen tener riesgo mayor de recaídas de médula ósea y de SNC.

En cuanto a la raza las tasas de supervivencia de niños negros e hispanos con LLA son ligeramente más bajas que las tasas de niños blancos con LLA, pero esta diferencia puede depender del tratamiento. Otro de los factores pronósticos es el recuento de glóbulos blancos (GB) en el cual generalmente se usa un recuento de GB de 50,000/  $\mu$ l como punto operativo de corte entre un mejor pronóstico y un pronóstico más precario.

El compromiso testicular manifiesto que es un factor pronostico desfavorable para la evolución de la enfermedad y en su capacidad de respuesta está presente al momento del diagnóstico en aproximadamente 2% de los varones, y generalmente en la LLA de células T.

### **6.2. Características de las células leucémicas al momento del diagnóstico**

Por su morfología se utiliza la clasificación Franco-americano-Britanico la cual identifica tres grupos morfológicos: L1, L2 y L3.

Fenotipo inmunológico se realiza a través de citometría de flujo multiparamétrica, el cual define el linaje celular comprometido: B el cual a su vez se subdivide por la presencia o ausencia de anomalías genéticas específicas, recidivantes, reordenamiento del gen MLL, hiperdiploidia, hipodiploidia, T o mieloide, el fenotipo inmunológico es fundamento para la clasificación actual de las entidades clínico biológico que plantea la OMS. La marcación multiparamétrica identificara al clon leucémico con la mayor cantidad

posible de marcadores aberrantes, distinto en su conjunto al de las células normales este tiene implicaciones pronósticas para el tratamiento.

Citogenético-Molecular en Leucemia Linfoblástica Aguda determinadas anomalías citogenéticas y moleculares, definen subtipos pronósticos y determinan conducta terapéutica. Los métodos utilizados son PCR el cual además puede emplearse para detectar números pequeños de células malignas en el momento del diagnóstico y también durante el seguimiento (enfermedad residual mínima); las anomalías cromosómicas, como la hiperdiploidia alta (51–65 cromosomas) y la fusión del ETV6-RUNX1 se relacionan con desenlaces más favorables, mientras que otras, incluso el cromosoma Filadelfia, los reordenamientos del gen MLL (cromosoma 11q23) y la multiplicación del gen AML1 (iAMP21) se relacionan con un pronóstico más precario.

### 6.3. Criterios para el grupo de riesgo

En el Protocolo ALLIC 2010 que se basa en los protocolos establecidos por la AHOPA los pacientes se dividen en 3 grupos de riesgo.

- **Riesgo Estándar (RE): *Todos los criterios deben cumplirse***
  - BRP (Buena Respuesta a la Prednisona) al día 8: <1000 blastos/uL
  - Edad >1 año y/o <6 años
  - Recuento de glóbulos blancos <20.000/uL
  - ERM en MO d15 <0.1%
  - MO d15 M1 o M2
  - MO d 33 M1
- **Riesgo Intermedio (RI)**
  - BRP al día 8: <1000 blastos/uL
  - Edad < 1 año y/o ≥ 6 años y /o recuento de glóbulos blancos ≥ 20.000/uL.
  - ERM en MO d15 <10%
  - y MO d15 M1 o M2
  - y MO d 33 M1 ó:
  - Criterios para RE pero: ERM >0.1% y <10% o MO d15 M3

- y MO d33 M1
- **Riesgo Alto (RA): Como mínimo un criterio debe cumplirse**
  - RI y MO al d15 M3
  - RI con ERM >10%
  - MRP (Mala RP) al día 8:  $\geq 1000$  blastos/uL
  - MO d 33 M2 o M3
  - t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (MLL/AF4)
  - hipodiploidia  $\leq 44Cr$

## 7. Tratamiento

Existen múltiples factores pronósticos los cuales nos marcan la pauta sobre el nivel de agresividad e intervención terapéutica a seguir, asignando niveles de riesgo de recaída, basado en factores que han demostrado estar asociados a dicho riesgo, por lo tanto, el factor pronóstico más importante en la LLA es el tratamiento, ya que sin una terapia efectiva la enfermedad es mortal.

El tratamiento en función del riesgo se ha convertido en el patrón de referencia terapéutico y tiene en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, la cifra inicial de leucocitos, las características inmunofenotípicas y citogenéticas de los blastos, la rapidez de respuesta al tratamiento inicial, y la valoración de la enfermedad residual mínima al finalizar la terapia de inducción.

El protocolo de quimioterapia utilizado en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, el cual se implementó en Centroamérica desde 1994, es el creado por la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA) basado en la estrategia BFM. Este ha logrado un avance considerable en la supervivencia sin complicaciones de los niños con LLA aunado a ello la intensificación del tratamiento y la clasificación del tratamiento según el riesgo de recidiva. La supervivencia también se relaciona con la edad y con el subtipo <sup>(8)</sup>.

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 antraciclínicos. 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 (8).

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.

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

### **7.1 Riesgo Estándar <sup>(9)</sup>**

**Inducción:** Inducción a la remisión clínica y hematológica

- ✓ Prednisolona días 1<sup>a</sup> 7, 8 a 28 y descenso en 9 días
- ✓ Vincristina días 8, 15, 22 y 29
- ✓ Daunorrubicina días 8 y 15
- ✓ L-asparginasa días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33
- ✓ Quimioterapia intratecal: prevención o profilaxis del SNC

**Intensificación:** se recomienda iniciarla 7 días después de haber finalizado la fase I

- ✓ 6-mercaptopurina: días 36 y 64
- ✓ Ciclofosfamida + MESNA: días 36 y 60

- ✓ Citarabina: días 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
- ✓ Quimioterapia intratecal: días 45 y 59

**Protocolo MM (4 ciclos):**

- ✓ Mercaptopurina: días 1 a 56
- ✓ Metrotexate: días 8, 22, 36, 50
- ✓ Quimioterapia Intratecal: días 8, 22, 36, 50

**Protocolo III:** se realizarán 2 ciclos separaos por el mantenimiento intermedio

**Mantenimiento intermedio**

- ✓ 10 semanas de 6 mercaptopurina y metrotexate

**Mantenimiento largo:** hasta completar 104 semanas

- ✓ Mercaptopurina
- ✓ Metrotexae
- ✓ Quimioterapia intratecal cada 4 semanas por 4 ciclos

**7.2 Riesgo Alto**

**Inducción**

- ✓ Prednisona 1 28
- ✓ Vincristina días 8-15-22-29
- ✓ Daunorrubicina días 1-22-29
- ✓ L-asparginasa días 12-16-18-21-24-27-30-33
- ✓ Quimiotetarapia intratecal

**Intensificación**

- ✓ 6-mercaptopurina días 36 y 64
- ✓ Ciclofosfamida+ mesna días 36 y 60
- ✓ Citarabina días 38-41, 45-48. 52-55, 59-62
- ✓ Quimioterpaia intratecal días 49 y 59

**Protocolo Mm**

- ✓ Mercaptopurina dúas 1 a 56

- ✓ Metrotexate das 8,22,36,50
- ✓ Quimioterapia días 8,22,36,50

### **Protocolo III**

#### **Mantenimiento Intermedio**

- ✓ 4 semanas de 6 mercaptopurina y metrotexato

El riesgo será modificado a través del cumplimiento del tratamiento 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 medula ósea el día 15 del tratamiento de inducción; clasificando la medula ósea como M1 <5%, M2 5-25% y M3 >25% y de esta manera manejar al paciente como RS, RI o RA respectivamente.

Independientemente de otros hallazgos los siguientes hallazgos citogenéticos clasificarán a los pacientes como de riesgo muy alto:

- 1) Fusión BCR-ABL1
- 2) Hipodiploidia (menos de 44 cromosomas)

Otras características pronósticas adversas son el inmunofenotipo de linfocitos T, respuesta lenta al tratamiento inicial, anomalías cromosómicas. El tratamiento de referencia consiste en quimioterapia por 2-3 años y la mayoría consigue la remisión al finalizar la fase de inducción.

### **8. Respuesta al tratamiento inicial**

La rapidez con que se eliminan las células leucémicas después de iniciado el tratamiento se relaciona con el desenlace a largo plazo, al igual que el índice de enfermedad residual al final de la inducción. Esta medida tiene un fuerte significado pronóstico debido a que la sensibilidad de las células leucémicas a los fármacos, y la farmacodinamia y farmacogenómica del huésped influyen en la respuesta al tratamiento.

### **8.1. Respuesta de la sangre periférica a la profase esteroide**

Los pacientes con una reducción del recuento de blastos periféricos a menos de 1.000 $\mu$ l después de una profase de inducción de siete días con prednisona y una dosis de metotrexato intratecal (buena respuesta a la prednisona) tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo recuento de blastos periféricos permanece por encima de 1.000  $\mu$ l (respuesta precaria a la prednisona). Una respuesta precaria de la prednisona se observa en menos de 10% de los pacientes. La estratificación de tratamientos para los protocolos del grupo alemán de ensayos clínicos Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) se basa parcialmente en la respuesta temprana a la profase de inducción de siete días con prednisona (administrada inmediatamente antes de iniciar la inducción multifarmacológica de la remisión). Los pacientes sin blastos circulantes el día 7 tienen un desenlace mejor que aquellos pacientes cuyas concentraciones de blastos oscilan entre 1 y 999  $\mu$ l.

### **8.2. Respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción**

Los pacientes con circulación persistente de células leucémicas después de 7 a 10 días de iniciada la quimioterapia multifarmacológica tienen un aumento del riesgo de recaída en comparación con los pacientes que eliminan los blastos periféricos en la semana inicial de la terapia. Se halló que la tasa de eliminación de los blastos periféricos tiene importancia pronóstica para las LLA, tanto de linaje T como de linaje B.

### **8.3. Fracaso de inducción**

La vasta mayoría de niños con LLA logran una remisión morfológica completa al final del primer mes de tratamiento. La presencia de más de 5% de linfoblastos al final de la fase de inducción se observa hasta en 5% de los niños con LLA. Los pacientes con riesgo alto de fracaso son aquellos con el fenotipo de células T (especialmente sin una masa mediastínica) y los pacientes que padecen de LLA de células B precursoras con un recuento muy alto de leucocitos o cromosoma Filadelfia.

#### **8.4. Determinación de la enfermedad residual mínima (ERM)**

La evaluación morfológica de la leucemia residual en la sangre o la médula ósea es a menudo difícil y es relativamente insensible. Tradicionalmente, se usó un límite de 5% de blastos en la médula ósea (detectados por microscopía óptica) para determinar el estado de la remisión. Esto corresponde a una concentración de 1 en 20 células malignas. Si se desea detectar concentraciones más bajas de células leucémicas en la sangre o la médula ósea, es necesario utilizar técnicas especializadas tales como los ensayos de Reacción en Cadena de la Polimerasa, que determinan reordenamientos únicos de genes Ig/TCR, transcripción de fusiones producida mediante translocaciones cromosómicas o ensayos de citometría de flujo, que detectan inmunofenotipos específicos de leucemia.

Los factores antes mencionados son encontrados al diagnóstico de la LLA, sin embargo, hablando de recaídas extramedulares son de suma importancia ya que pueden estar relacionados con la recaída a SNC.

#### **9. Recaída de la LLA**

El inmunofenotipo es un factor pronóstico importante de la recaída. Los pacientes con LLA de células T que experimentan una recaída de médula ósea (aislada o combinada) en cualquier momento durante el tratamiento o el postratamiento tienen un pronóstico muy precario.

La incidencia de recaída aislada del SNC es de menos de 5% y la de recaída testicular es de menos de 1 a 2%. La edad mayor de 6 años en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico adverso para los pacientes con recaída extramedular aislada.

Resultados dados por Viana y cols concluyen que la malnutrición asociada a déficits de macro y micronutrientes son factores de riesgo para recaída en pacientes con LLA que habitan en países en vías de desarrollo, independiente de otros factores como los biológicos. <sup>(10)</sup>

En el estudio realizado por Viana y cols donde investigó el impacto relativo entre la malnutrición y el estado socioeconómico con respecto a los resultados de la enfermedad, estimaron que la probabilidad de supervivencia a los 2 años en continua remisión fue del 59% en el grupo de niños con LLA que tenían un

adecuado estado nutricional con buen estado socioeconómico comparado con el 27% del grupo de niños que tenían un buen estado nutricional con bajo nivel socioeconómico. La hipótesis de este estudio fue que el incumplimiento del tratamiento podía explicar la marcada influencia entre los factores nutricionales y socioeconómicos sobre el pronóstico de los niños con LLA. <sup>(11)</sup>

Abonando a los factores biológicos y clínicos ya descritos, se encuentran otros factores como la poca o baja adherencia al tratamiento y la malnutrición que son factores modificables en los cuales se puede intervenir para evitar recaídas en esta mortal enfermedad.

## DISEÑO METODOLÓGICO

### Tipo de investigación

El estudio realizado es tipo descriptivo, retrospectivo y transversal

- **Retrospectivo:** ya que para ello se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que fueron ingresados con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de enero 2013 – diciembre 2016.
- **Transversal:** porque se realizará en un periodo de tiempo de 4 años.
- **Descriptivo:** debido que se describirá la caracterización sociodemográfica y características clínicas al momento del diagnóstico y aquellas que son más frecuentes a la hora de presentar recaída en los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda; el presente estudio no compara los factores de riesgo presentes en los pacientes sin recaída con respecto a aquellos en los cuales presentaron recaída.
- **Periodo de investigación**

De enero del 2013 hasta diciembre de 2016.

### Universo

Pacientes con diagnóstico de LLA del servicio de Oncología del HNNBB

### Población:

Pacientes diagnosticados en HNNBB con Leucemia Linfoblástica Aguda que presentaron recaídas, en el periodo comprendido entre enero 2013 hasta diciembre 2016 = **65**

### Muestra:

Pacientes diagnosticados en HNNBB con LLA, mayores de 1 año y menores de 12 años que presentaron recaída en el periodo comprendido entre enero 2013 hasta diciembre 2016 = **65**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda confirmada por citometría de flujo en aspirado de médula ósea, en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo comprendido entre enero de 2013 a Diciembre de 2016.
- Pacientes que hayan presentado recaída en las diferentes fases de tratamiento, en el periodo comprendido entre enero de 2013 a diciembre de 2016.
- Pacientes menores de 12 años.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda pero cuyos padres no quieran participar en el estudio
- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda como segunda neoplasia.

### **Fuente de información**

- Expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con LLA, siendo esta una fuente de información secundaria, porque dicha información se extraerá de forma directa haciendo una revisión a los expedientes clínicos.

### **Técnica**

Se obtendrá la información por medio de revisión de expedientes clínicos.

### **Herramienta para obtención de información**

- Se realizará mediante revisión de expedientes clínicos de los pacientes con el diagnóstico de LLA, se obtendrá a través de los expedientes la información como la edad de diagnóstico, inmunofenotipo, número de blastos al 7 día de inducción.



## **Procesamiento y análisis de la información**

Se realizará la tabulación de los datos obtenidos, para consolidar dicha información se representará en diferentes tipos de graficas con el fin de brindarnos una estadística descriptiva en cuanto a la frecuencia o porcentaje de pacientes con recaídas, edades más afectadas, entre otros.

## Operativización de variables

Objetivo 1	Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Indicador	Valor
Identificar grado de adherencia al tratamiento ambulatorio y hospitalario por parte de los cuidadores de los pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda.	Adherencia	Independiente	Capacidad de los padres o cuidadores de apegarse o de cumplir el tratamiento en el tiempo establecido, culminando sin faltas o fallas en dicho tratamiento.	Siempre	100%
				Casi siempre	75%
				Algunas veces	50%
				Pocas veces	25%
				Nunca	0%

<b>Objetivo 2</b>	Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Indicador	Valor
Caracterizar el nivel social y demográfico más frecuente en los pacientes que presenta recaída de leucemia linfoblástica aguda.	Edad	Independiente	Valorar edad más frecuente del diagnóstico de LLA y de recaída.	Edad al momento del diagnóstico de LLA y recaída	>12 meses  <12 años
	Sexo	Independiente	Genero al que pertenece el paciente; Diferenciación fenotípica, cromosómica de un Individuo.	Genero	Masculino  Femenino

<b>Objetivo 3</b>	Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Indicador	Valor
<p>Identificar características clínicas pronósticas que presentan más frecuentemente los pacientes al momento del diagnóstico de LLA en la población pediátrica del presente estudio</p>	Leucocitos al diagnostico	Independiente	Obtención de Muestra sanguínea periférica para conteo de leucocitos.	Numero de Leucocitos en el momento del diagnóstico.	<p>&gt;50,000 &gt;50,000 &gt;20,000 &lt;20,000</p>
	Punción lumbar traumática al diagnóstico	Independiente	Obtención de LCR con fin diagnóstico y terapéutico	Presencia de más de 5 eritrocitos en el citocentrifugado del LCR al diagnostico	<p>Si No</p>
	Compromiso testicular al momento del diagnostico	Independiente	Realización de USG testicular	Presencia o no de compromiso testicular	<p>Si No</p>
	Estudio Citogenético	Independiente		Alteración del cariotipo en la célula tumoral en muestra de medula ósea	<p>Normal Hiperdiploidia Hipodiploidia T (4,11) T (9, 22) Trisomia</p>

<p><b>Objetivo 4</b></p> <p>Identificar el tipo de inmunofenotipo más frecuente que presenta en los pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda.</p>	<p>Inmunofenotipo</p>	<p>Independiente</p>	<p>Identificación de línea celular involucrada.</p> <p>Expresión de grupos de diferenciación (características antigénicas) de la célula tumoral por citometria de flujo; identificación de marcadores aberrantes</p>	<p>-Pre B Temprana</p> <p>-Pre B</p> <p>-Pre B Transicional</p> <p>-Linfocito B maduras</p> <p>-Timocito inmaduro</p> <p>-Timocito intermedio</p> <p>-Timocito tardío</p> <p>-Células T madura</p>	<p>TdT, HLA DR+, CD19, CD10, CD34</p> <p>TdT, HLA DR+, CD19, CD10,CD20</p> <p>TdT, HLA DR+, CD19, IgC u, IgS u</p> <p>HLA DR+, CD19,CD20</p> <p>Tdt+, CD7, CD2, CD3, CD1</p> <p>Tdt+, CD7, CD2, CD1, CD3</p> <p>Tdt+, CD7, CD2</p> <p>CD3+, CD4+ o</p>
--	-----------------------	----------------------	--	--	--

					CD8+, CD7, CD5  -No dato  -No se realizo
--	--	--	--	--	--

<b>Objetivo 5</b>	Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Indicador	Valor
Describir en cual fase de tratamiento es más frecuente que los pacientes presentes recaída de leucemia linfoblástica aguda.	Respuesta a prednisona el día 8°	Independiente	Obtención de sangre periférica el día 8° de tratamiento con prednisona	Responde al tratamiento:  Responde mal al tratamiento  No se Realizo	<1000 blastos  >1000 blastos
	Medula Ósea al día 15	Independiente	Numero de blastos al día 15 de inducción en medula ósea	Porcentaje de blastos persistente en medula ósea el día 15	M1 < 5% M2 5-25% M3 >25% No se realizo
	Estado de medula ósea al final de la inducción	Independiente	Numero de blastos en medula ósea al final del tratamiento de inducción.	Porcentaje de blastos persistente en medula ósea el día 15	M1 < 5% M2 5-25% M3 >25% No se realizo
Clasificación de Riesgo	Independiente	Factores o criterios clínicos y biológicos que predicen los resultados asignando un riesgo.		Estándar Intermedio Alto No clasificada	

<b>Objetivo 6</b>	Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Indicador	Valor
Identificar cual es el tipo de recaída de leucemia linfoblástica aguda, es más frecuente en los pacientes	Recaída	Dependiente	Re-aparición de células leucémicas en cualquier sitio anatómico después de haber logrado la remisión completa	Células leucémicas después de remisión completa  Temprana Tardía	Si No No dato  <30 meses >30 meses
	Tipo de recaída	Dependiente	Sitio comprometido en la recaída	Aislada       Combinada	MO SNC Testículo Otro  MO y SNC Testículo y MO SNC y testículo Sin dato



## CONSIDERACIONES ETICAS

En el presente trabajo se realizará una revisión de los expedientes, de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda dentro del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, la obtención de información será de utilidad únicamente para el cumplimiento de los objetivos trazados en el trabajo de investigación de manera que los datos se manejen de manera confidencial, asignando un código a cada paciente, para resguardar su identidad.

Por lo tanto, este trabajo se registrará por:

- ✓ Lo establecido por la constitución en el artículo 53 inciso segundo que establece que el Estado propiciara la investigación y el quehacer científico teniendo en cuenta que es el estado mismo reconoce a la persona humana como el origen y el fin del Estado y que es obligación del mismo, asegurar a los habitantes de la República el goce de la libertad, la salud, el derecho a la vida, a la integridad física y moral entre otros
- ✓ El Sistema Nacional de Investigación para la Salud (SNIS) el cual fue definido en la Declaración de México del 2004 como "las personas, instituciones y actividades cuyo principal objetivo es generar conocimiento relevante adherido a altos **estándares éticos** que pueden ser usados para mejorar el estado de salud de la población en una forma equitativa.
- ✓ Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud (CNEIS) a partir del mes de agosto del 2015, por Decreto Ministerial, en acuerdo entre el Consejo Superior de Salud Pública y el Ministerio de Salud, ente rector de la ética de la investigación en El Salvador, y su principal responsabilidad es velar por la adecuada protección de los derechos de las personas que se involucran como participantes de un estudio en investigaciones para la salud.

## PRESENTACION DE RESULTADOS

### OBJETIVO 1



**Gráfico N° 1.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al responsable quien se encargaba de administrar los medicamentos tenemos que el 73% era la madre del paciente y solo un 27% de los casos el responsable era el padre del paciente.

#### **Etapas de Abandono del tratamiento**

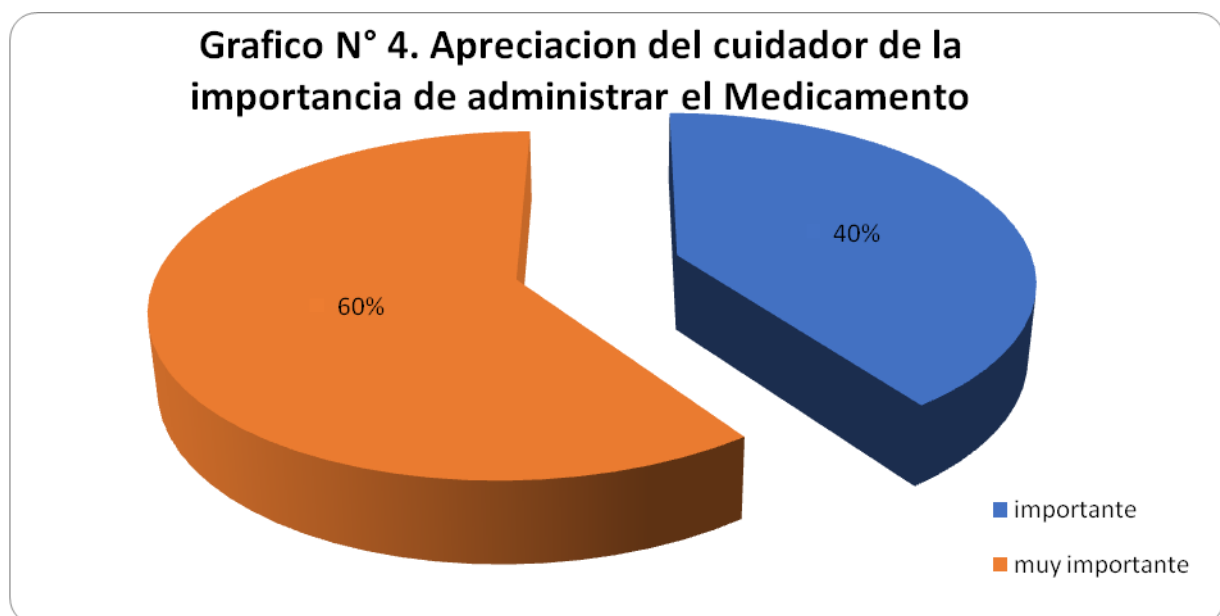
Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Ningún paciente de los que participaron en este estudio abandono el tratamiento en ninguna etapa del mismo.

## Cumplimiento del Tratamiento

Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

El cumplimiento del tratamiento es del 100%, queda demostrado que ninguno abandono el tiramiento en ninguna de sus diferentes etapas tales como inducción, consolidación, reinducción o de mantenimiento.



**Gráfico N° 4.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

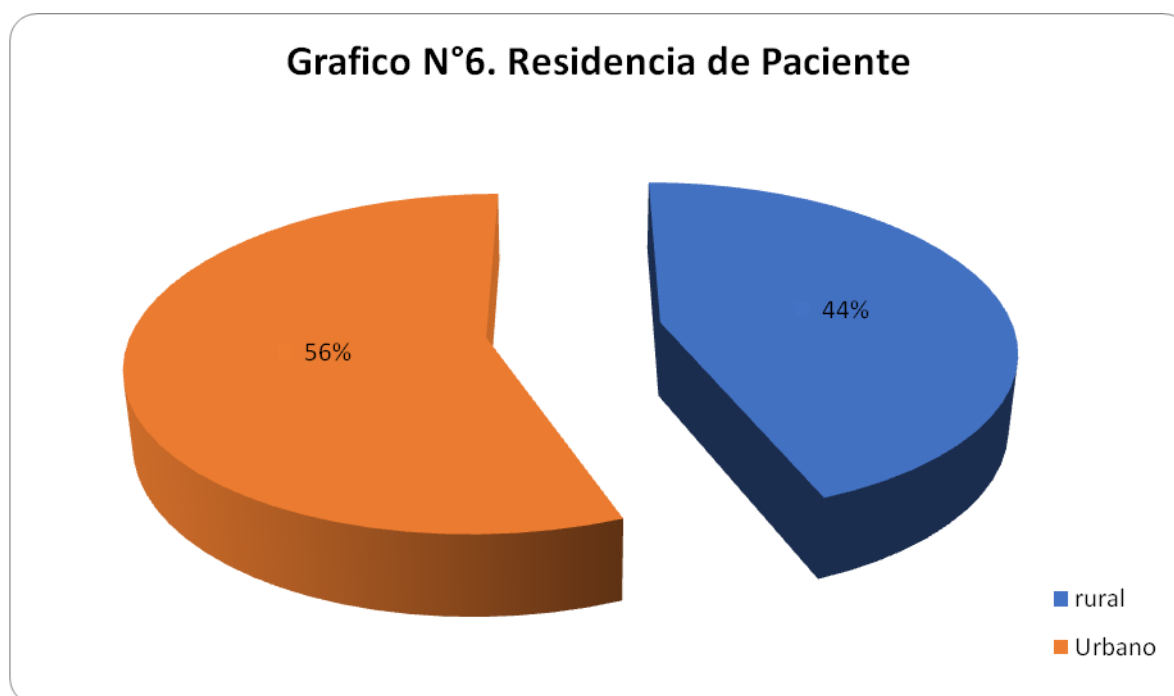
Con respecto a la apreciación del cuidador sobre la importancia de administrar el medicamento el 60% considera muy importante dicha administración del tratamiento, dejando un 40% lo cual refleja que para el cuidador es importante el administrar el tratamiento, y que ningún padre de familia aprecia que no sea importante.

## Motivo de suspension del medicamento

Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

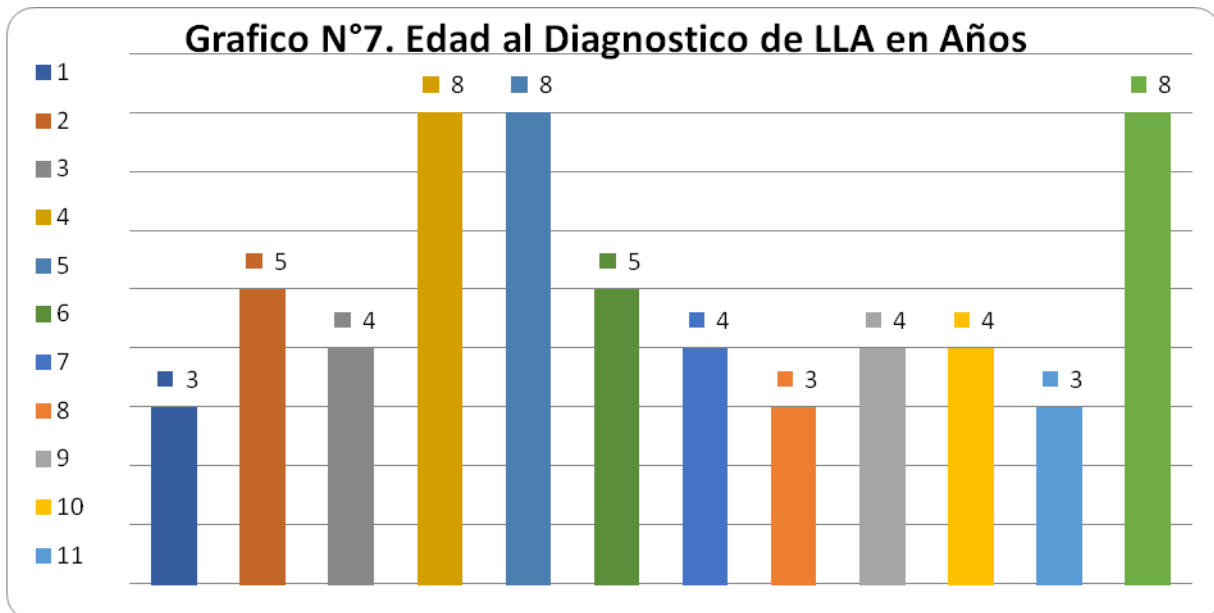
Ninguno de los pacientes quienes participaron en dicha investigación suspendió el medicamento para la leucemia linfoblástica aguda.

## OBJETIVO 2



**Gráfico N° 6.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

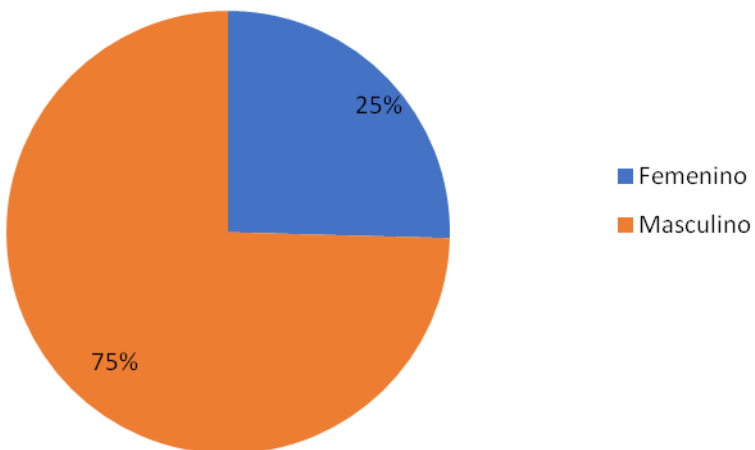
Con respecto al área demográfica de los pacientes encuestados se observa que en su mayoría con un 56% se encuentran en el área urbana y tan solo un 44% se representa en el área rural.



**Gráfico N°7.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto a la edad al diagnóstico podemos observar que a la edad donde hubo mayor prevalencia fueron los 4 años, 5 años y 12 años; mientras que las edades que presentan una menor incidencia son 1 año, 8 años y los 11 años de edad.

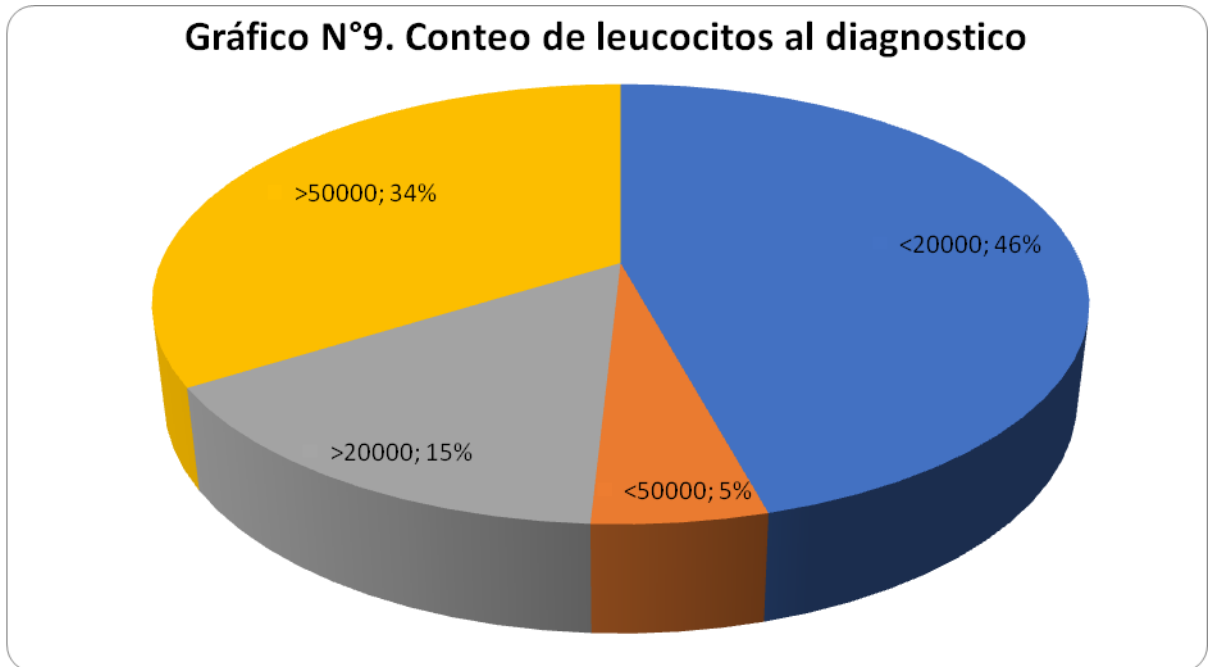
**Gráfico N°8. Sexo de Paciente**



**Gráfico N°8.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación "Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016"

Con respecto al sexo la mayoría está representada por el sexo masculino con un 75%, dejando al sexo femenino con el 25% restante.

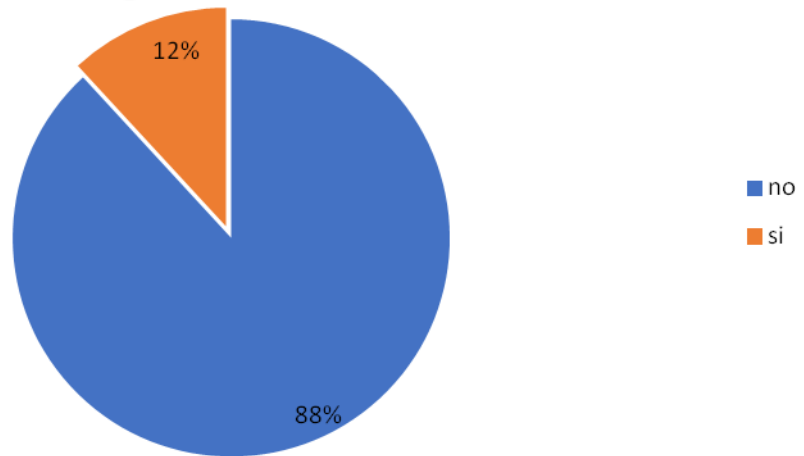
### OBJETIVO N°3



**Gráfico N°9.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al conteo de leucocitos al momento del diagnóstico el 46% presento menos de 20,000 leucocitos y el 34% más de 50,000; con un promedio de 35,000 leucocitos.

**Gráfico N°10. Punción lumbar traumática al diagnóstico**

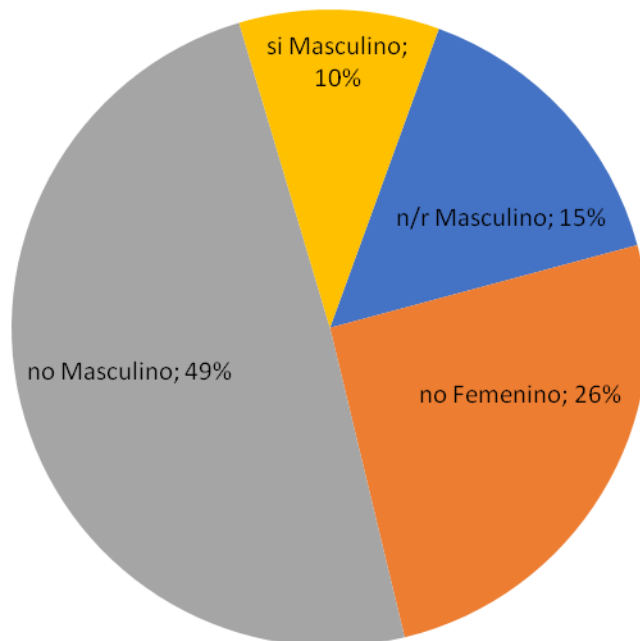


**Gráfico N°10.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto así la punción lumbar fue traumática al diagnóstico el 88% de los pacientes no fue traumática dejando el 12% el cual si fue traumática al momento del diagnóstico.



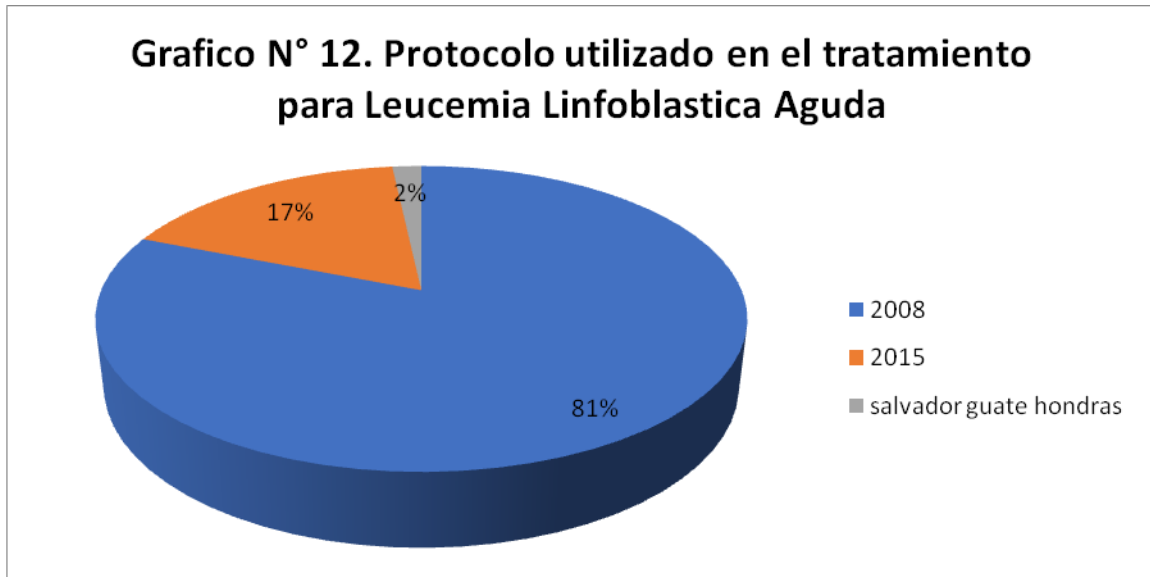
**Gráfico N°11. Compromiso testicular al momento del diagnóstico.**



**Gráfico N°11.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al compromiso testicular al momento del diagnóstico el 49% no presentaron ningún compromiso testicular contra un 10% que si presento compromiso testicular al momento del diagnóstico; el resto de la muestra no aplica por tratarse del sexo femenino.

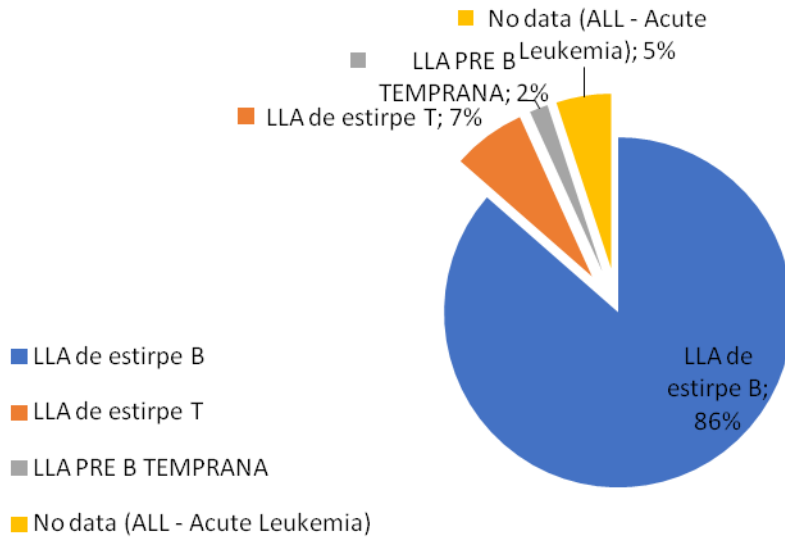
#### OBJETIVO 4



**Gráfico N°12.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al protocolo utilizado en el tratamiento luego del diagnostico de leucemia linfoblastica aguda en el 81% se implemento el protocolo del año 2008 y el en el 17% el del año 2015.

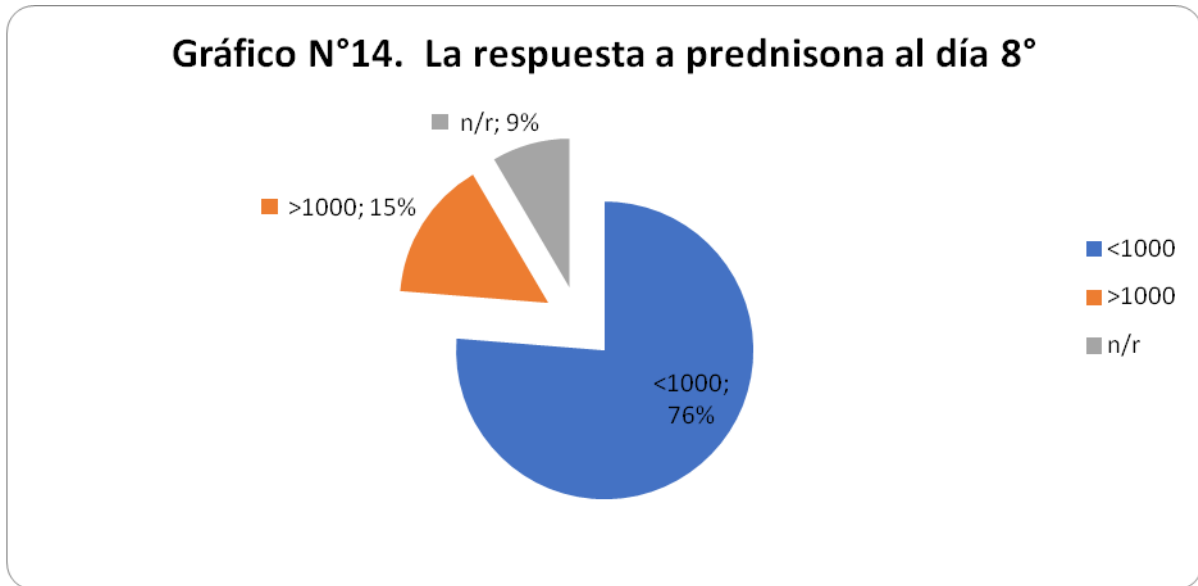
### Gráfica N°13. Identificar el tipo de inmunofenotipo



**Gráfico N°13.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al tipo de inmunofenotipo más frecuente podemos observar que el 86% se representa por leucemia linfoblástica aguda de estirpe B, siendo la leucemia linfoblástica aguda pre B temprana solo el 2% del total de la población de este estudio.

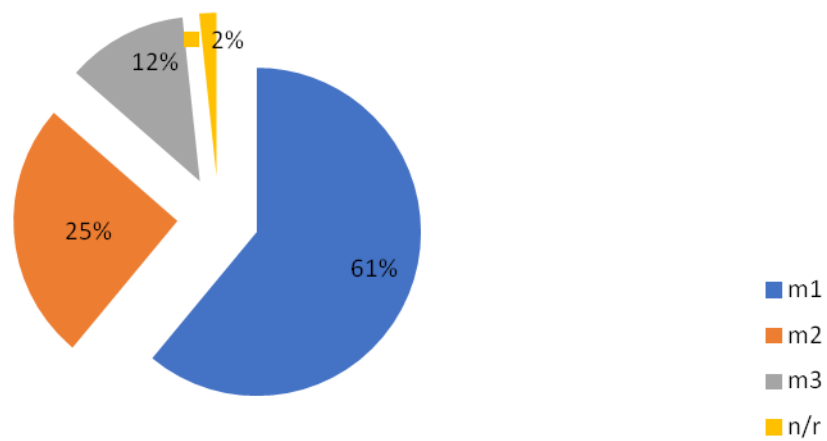
## OBJETIVO 5



**Gráfico N°14.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto a la respuesta a prednisona al día 8° en el aspirado de medula ósea tenemos que el 76% presenta < 1,000 blastos lo que significa que está respondiendo al dicho tratamiento, mientras que el 15% tuvo una mala respuesta a dicho tratamiento.

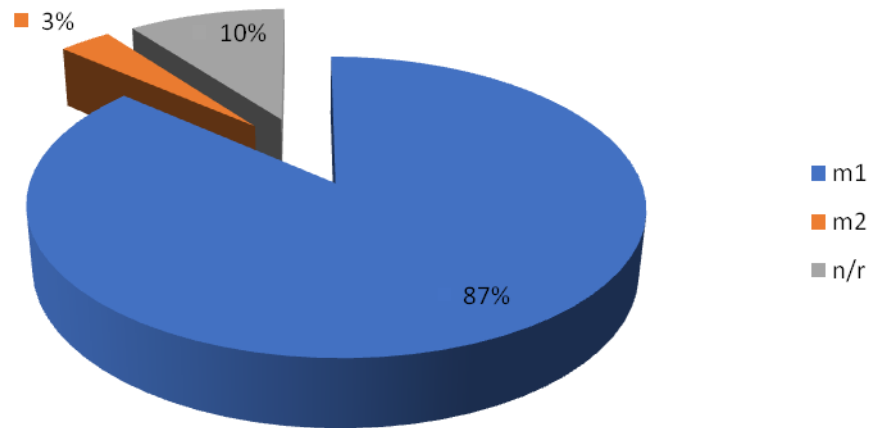
**Gráfico N°15. Medula Osea al dia 15**



**Gráfico N°15.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al porcentaje de blastos que persisten en medula ósea el día 15 tenemos que el 61% se encontraba en M1 < 5%; y en menor porcentaje con un 12% se le atribuye a M3 > 25%.

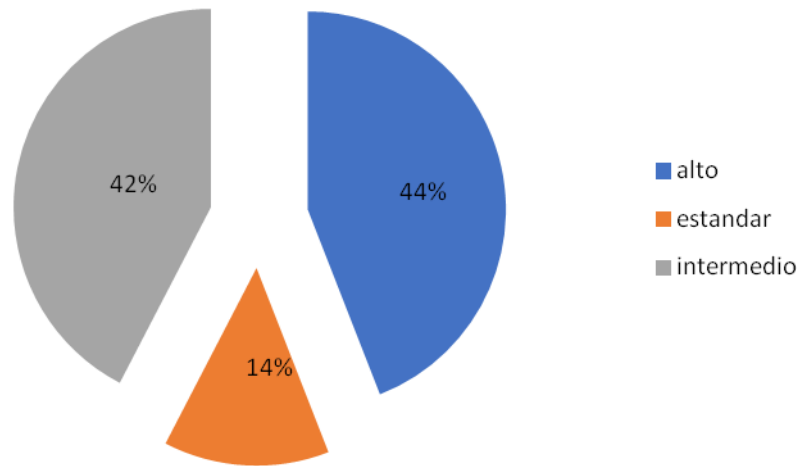
**Gráfico N°16. Medula osea final de inducción**



**Gráfico N°16.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al estado en cual se encuentra la medula ósea al final de la inducción el 87% se encontraba en M1, y solo un 3% se encontró en M2.

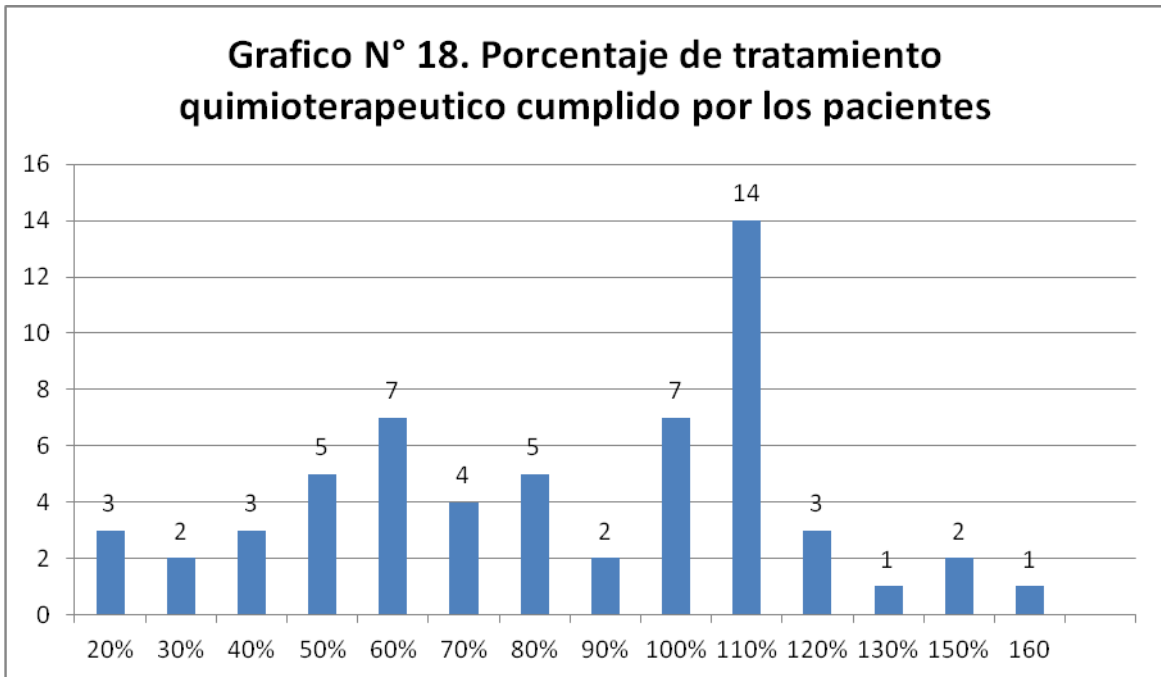
**Grafico N°17. Clasificación de Riesgo**



**Gráfico N°17.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto a la clasificación de riesgo el 44% representa un riesgo alto, y solo un 14% representa a un riesgo estándar.

## OBJETIVO 6

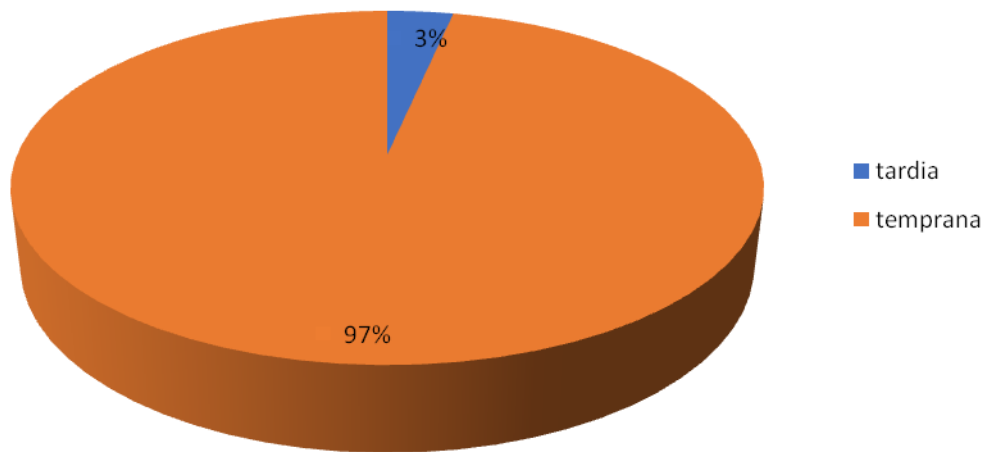


**Gráfico N°18.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

De un total de 104 semanas de tratamiento establecido se puede observar que 7 pacientes cumplieron el 100 del tratamiento en las semanas establecidas, 1 paciente se alargó un 60% más de lo establecido y 3 pacientes cumplieron solo el 20% del tratamiento.

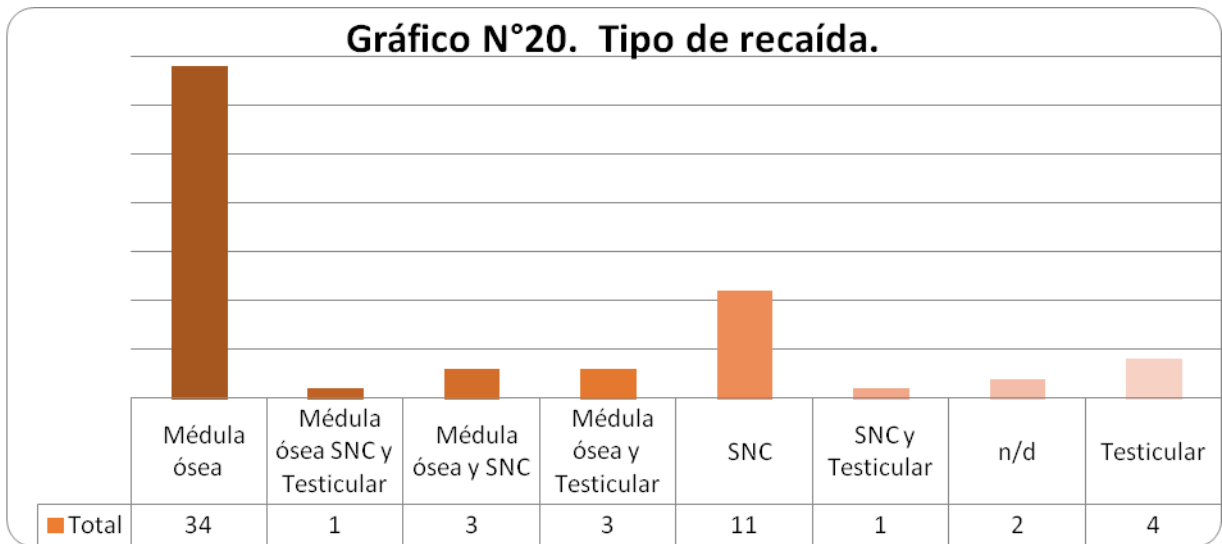


### Gráficas N°19. Recaida



**Gráfico N°19.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al tipo de recaída de la leucemia linfoblástica aguda el 97% presento una recaída temprana menor de 30 meses, mientras que solo el 3% se encuentra en una recaída tardía mayor de 30 meses.



**Gráfico N°20.** Del instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2013 – diciembre 2016”

Con respecto al sitio de afectación en la recaída se puede observar que 34 pacientes del total de la población presento infiltración en medula ósea seguido por 4 pacientes a nivel testicular, las cuales son aisladas; y en cuanto a las combinadas tenemos 3 pacientes con afección en medula ósea y testicular y 1 paciente en medula ósea, SNC y testicular.

## DISCUSION DE RESULTADOS

A través de los resultados obtenidos en el presente estudio de los 65 pacientes que presentaron recaída en el periodo comprendido entre enero de 2013 a diciembre de 2016, luego de su diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se puede ver reflejado que el 75% son del sexo masculino y el 25% es del sexo femenino, según la literatura presentada en Kliegman, Stanton, St. Geme, Schor. Tratado de pediatría Nelson, el hecho de pertenecer al sexo masculino es un factor de mal pronóstico lo cual se pudo constatar en el estudio; se obtuvo datos sociodemográficos como factores probables de la causa del abandono y posterior recaída de los cuales el 43% de los cuidadores era la madre y el 27% el padre; el 56% reside en zona urbana y el 44% en zona rural; al indagar sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento el 60% afirmó que es muy importante y el 40% que es importante, ninguno de los encuestados le pareció que el tratamiento fuera poco importante o sin importancia por lo que los resultados en el cumplimiento del protocolo para Leucemia Linfoblástica se cumplió en el 100% de los encuestados sin abandono en ninguna de sus fases.

La edad al diagnóstico es un factor pronóstico, siendo de pronóstico más desfavorable los lactantes (< 1 año) en el presente estudio el 5% fueron menores de 1 año y se refleja mayor número de recaídas en pacientes entre las edades comprendidas entre los 4-5 años y en los pacientes de 12 años, esto es debido en parte a que la edad con mayor frecuencia para el diagnóstico de la enfermedad en estudio es la edad preescolar (< 5 años) y que la recaída en los pacientes se debe a factores intrínsecos, respuesta personal al tratamiento y factores nutricionales, que se ve también reflejado en los datos de conteo de glóbulos blancos los cuales son un factor de mal pronóstico cuando estos son >50,000 pero en el presente estudio el conteo de glóbulos blancos al diagnóstico el 46% presentó conteo <20,000 y un 34% > 50,000, lo que sugiere que en este estudio el conteo de los glóbulos blancos al diagnóstico ha sido significativo (siendo el 2° más frecuente) para el riesgo de recaída.

Entre los factores de riesgo a recaída se encuentra el conteo de glóbulos rojos en LCR al diagnóstico donde el 86% de los pacientes que presento recaída fue atraumática, lo que disminuye el riesgo de infiltración al sistema nervioso central y en el 12% fue positiva a más de 5 eritrocitos que conllevo a mayor riesgo de recaída. La infiltración a nivel testicular es otro de los factores desfavorables para recaída en la población masculino, en el presente estudio hay un porcentaje más alto del sexo masculino y en los datos recabados muestran que el 10% de los pacientes que presentaron recaída tenían al momento del diagnóstico compromiso testicular, esta cifra es alarmante puesto que en la Guía 2012 Leucemia Linfoblástica Aguda, Sociedad Argentina de Hematología, refiere que al momento del diagnóstico un aproximado del 2% presenta compromiso testicular, el alto porcentaje presentado en países en vías de desarrollo probablemente se deba al tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico de la misma.

El inmunofenotipo es también otro de los factores que influye en el riesgo de presentar o no recaída, según la Guía 2012 Leucemia Linfoblástica Aguda, Sociedad Argentina de Hematología la estirpe de células T es la que presenta en mayor frecuencia riesgo de recaída y está, está acompañada a su vez de conteos de glóbulos blancos más altos, en el presente estudio al diagnóstico el 86% es de estirpe B y solo el 7% es de estirpe T lo cual también se ve reforzado por un 61% de conteo de glóbulos blancos <50,000; Con todos estos factores previamente detallados se clasifica el riesgo de los pacientes para iniciar el protocolo de quimioterapia, en los datos recabados en el presente estudio se refleja que el 44% de los pacientes que presento recaída fue clasificado como alto riesgo y un 14% como riesgo estándar cabe destacar que el 86% tenía un riesgo ya sea intermedio alto o intermedio de recaída, por lo que estos pacientes tenían más de un factor que los convertía en candidatos a presentar recaída en alguna de las fases del tratamiento.

A los factores de riesgo ya descritos se añan los resultados de aspirado de Medula Ósea al 8° día de inicio de esteroide (prednisona) e inicio de metrotexate a

través de intratecal, con el fin de reflejar un dato sumamente importante que impactara en el resultado y determinara la posibilidad de riesgo de recaída en el paciente, en los datos recabados en este estudio el 76% de los pacientes presento <1000 blastos en el aspirado y un 15% presento más de 1000 blastos lo que los coloco en un riesgo muy alto de recaída, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica-ACHOP, Protocolo para el tratamiento de leucemia Linfoide Aguda en niños LLA- ACHOP 2006, refiere que una respuesta precaria a la prednisona en el 8° día se presenta en <10% , por lo que se deberán redoblar esfuerzos para disminuir el porcentaje de pacientes con >1000 blastos al 8° día de iniciado el esteroide; la finalidad de la fase de inducción es la completa remisión morfológica de la medula ósea, según los datos recabados en el presente estudio el 51% presento <5% de blastos en el aspirado de medula ósea es decir M1, un 2% presento entre 5-25% de blastos (M2), y según datos internacionales presentados en la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica-ACHOP, Protocolo para el tratamiento de leucemia Linfoide Aguda en niños LLA-ACHOP 2006 un 5% presenta blastos al final de la inducción lo que conlleva a un riesgo alto de fracaso, esto refleja un buen trabajo en los pacientes y que nos acercamos a las estadísticas internacionales; el protocolo utilizado en el tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda en el hospital nacional de niños Benjamín Bloom en el periodo de estudio es el LLA- ACHOP 2008 en un 81% y el 17% el del 2015, serán estudios de investigación futuros que permitirán conocer los resultados en relación a recaídas, posterior al cambio de protocolo; el estudio realizado por Duran Rodríguez, David José, “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”, refiere que el 2% de los pacientes no logran la remisión completa posterior a la inducción debido a muertes tempranas por la quimioresistencia de las células leucémicas, además reflejo un 2.7% de mortalidad temprana, pero en este estudio llama la atención el 6% que al final de la inducción no se realizó el AMO, lo que podría deberse a muerte temprana, pospuesta por inestabilidad (plaquetopenia severa, u otros), no reflejada en el expediente; en

este estudio se obtuvo además que el 97% de los pacientes presentaron una recaída temprana, es decir <30 meses, y el 3% presento recaída tardía, >30 meses; es de suma importancia conocer el porcentaje de tratamiento cumplido porque refleja los pacientes que logran cumplir el 100% de su tratamiento en las fechas establecidas en el protocolo y aquellos que diferentes factores alargan su tratamiento exponiéndose a un mayor riesgo de falla terapéutica, se recabo que el 5% no logro el 20% del protocolo, el 39% logro un porcentaje entre el 90-110% y aquellos que sobrepasaron el tiempo requerido fueron el 13%.

El sitio con mayor frecuencia de recaída es la medula ósea con un 57%, seguido de un 18% en el Sistema Nervioso Central y un 6% testicular muy por arriba de lo presentado por el estudio Betanzos Rodríguez, Lizbeth, Factores de Riesgo Asociados a Recaída en Sistema Nervioso Central en los Pacientes con Diagnostico de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMYM en el periodo de enero 2002 a diciembre de 2011 que refiere <5% en el caso del SNC y de menos del 1-2% en la región testicular.

## CONCLUSIONES

- 1) En el presente estudio comprendido del año 2013 al 2016 el cumplimiento del tratamiento fue del 100%; con el esfuerzo realizado por parte del personal de salud en la concientización de la importancia del apego al tratamiento en las primeras etapas, en donde se enfrentan por primera vez al dolor de procedimientos y a los efectos adversos de la quimioterapia, aunado a eso el apoyo psicológico y la consejería que se ofrece a los padres.
- 2) El apego y la permanencia en el tratamiento depende mucho del nivel educativo, socioeconómico y religioso de los cuidadores, en el presente estudio se describe aspectos sociodemográficos de los cuidadores de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda; un 56% se vive en el área urbana y el 44% en el área rural; en el estudio el encargado de administrar el medicamento en el 73% es la madre del paciente y solo un 27% de los casos el responsable es el padre del paciente.
- 3) El factor pronóstico que se evidencia cumplido en el presente estudio es el sexo, ya que el 75% de los pacientes con recaída son del sexo masculino, con una infiltración testicular en el momento del diagnóstico del 10%; lo que conlleva a redoblar esfuerzos en esta población para mejores resultados. Los leucocitos al momento del diagnóstico son características clínicas pronósticas, en el presente estudio el 34% de los pacientes presento >50,000 leucocitos al momento del diagnóstico, lo cual es un factor de mal pronóstico. La punción lumbar traumática al diagnóstico es otra característica clínica de mal pronóstico en el estudio el 12% es traumática.
- 4) En cuanto al tipo de inmunofenotipo con mayor prevalencia encontrando de en el presente trabajo pertenece a la leucemia linfoblástica aguda estirpe B con un 86%, el 7% es el de estirpe T y un 2% de estirpe pre B, el cual a su vez es de mejor pronóstico en comparación con la estirpe T, en el cual los pacientes que presentan recaída tienen un pronóstico más precario.

- 5) Con respecto a la fase de tratamiento en la que los pacientes de este estudio presentan recaída se toman en cuenta parámetros ya establecidos por, los cuales son: respuesta a la prednisona en el 8° día con un porcentaje del 76% con menos de 1000 blastos, lo que representa una buena respuesta, el aspirado ósea al 15° día de tratamiento el 61% presenta m1 es decir menos del 5% de blastos, seguido de un 25% de m2 es decir 5-25% de blastos, y al final de la inducción la respuesta al tiramiento disminuye al 51%, estos datos nos muestran la respuesta a la fase de inducción que es una de las fases determinantes del tratamiento; aunado a esto se toma en cuenta la clasificación de riesgo que en la población pediátrica de este estudio el 44% es de riesgo alto.
- 6) Respecto a la recaída de la leucemia linfoblástica aguda el tipo más prevalente es la recaída temprana <30 meses con un 97%. Con respecto a el sitio de recaída, con más frecuencia en el presente estudio es la infiltración a la medula ósea con un 34% en el caso de la estirpe T tiene un pronóstico más precario; seguido de una infiltración al sistema nervioso central con un 11% el cual, al comparar con la literatura, la cual refiere que esta recaída se presenta en el 5% de los casos, en el presente estudio se refleja un mayor porcentaje en la población infantil salvadoreña.



## RECOMENDACIONES

- 1) A los padres de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda se les recomienda acatar las indicaciones brindadas por el equipo multidisciplinario del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y a continuar con cada uno de los tratamientos indicados a sus hijos y no dejar de cumplirlos bajo ninguna circunstancia a menos que sea indicación de personal médico a cargo para seguir cosechando buenos resultados, los cuales se obtienen al trabajar de manera estrecha y con comunicación fluida.
- 2) Al personal médico, paramédico y de servicio social que labora en tan noble causa a trabajar con empatía, y estar a la vanguardia de métodos diagnósticos y tratamientos; así como realizar estudios internos que ayuden a mejorar la calidad de vida y el pronóstico de nuestros pacientes.
- 3) A las autoridades del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y del Ministerio de Salud a seguir velando por la infraestructura, insumos médicos y de laboratorio, equipos médicos con tecnología, por ejemplo equipos para diagnóstico molecular con la creación de una unidad o laboratorio de citogenética que ayuden en el pronóstico de la enfermedad y de esta manera orientar el tratamiento e individualizar según los resultados, siendo además un aporte en trabajos de investigación futuros; así como capacitaciones a todo el equipo multidisciplinario que conforma el servicio de Oncología para seguir brindando un servicio de calidad y calidez a la población infantil de nuestro país y países hermanos que nos visitan.

## BIBLIOGRAFIA

1. Santos Pino, Alejandra Ivette y Valencia Orellana, Glenda Lucía: Propuesta de una guía de inducción farmacéutica para pacientes con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. (2008)
2. Guía 2012 Leucemia Linfoblástica Aguda, Sociedad Argentina de Hematología. Disponible en [http://www.sah.org.ar/guias\\_hematolo.asp](http://www.sah.org.ar/guias_hematolo.asp)
3. Cánizalez Gutiérrez Wendy, Incidencia de mucositis asociada al tratamiento de quimioterapia en pacientes con diagnóstico de LMA y LLA de alto riesgo ingresados al departamento de oncología pediátrica de Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero 2008 a diciembre 2012. San Salvador. 2015
4. Bonilla M, Moreno N, Marina N, de Reyes G, Shurtleff SA, Downing JR, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J Pediatric Hematology Oncol* 2000;22:495-501.
5. Villasís Keever, Miguel Angel. Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* vol.69 no.3 México abr./jun. 2012.
6. Kliegman, Stanton, St. Geme, Schor. Tratado de pediatría Nelson. Volumen 2. Edición 20. Barcelona España. Elsevier. 2017
7. Betanzos Rodriguez, Lizbeth, Factores de Riesgo Asociados a Recaída en Sistema Nervioso Central en los Pacientes con Diagnostico de Leucemia Linfoblastica Aguda tratados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMYM en el periodo de enero 2002 a diciembre de 2011.
8. Duran Rodríguez, David José, “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”.
9. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica-ACHOP. Protocolo para el tratamiento de leucemia Linfoide Aguda en niños LLA-ACHOP 2006. Basado en BFM intercontinental 2002.

10. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, Cavalho RI, Bastos M et al  
malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate  
analysis. Archives of disease in childhood 1994.
11. Viana M, Ferreira R, De Oliveira B, Murao M, Andrade C, Duarte A. Nutritional  
and socioeconomic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic  
leukemia. Hematológica 2001.

# **ANEXOS**



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

Instrumento de recolección de datos del trabajo de investigación “Factores de riesgo asociado a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 1° enero 2013 – 31 diciembre 2016”.

Nombre del Investigador: Dra. Violeta Abigail Gómez Sánchez

Código de Paciente:

Residencia: Rural  Urbana:

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Sexo: F  M

Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

1. Conteo de leucocitos al Diagnóstico:

>50,000  <50,000  >20,000  <20,000

2. Inmunofenotipo: \_\_\_\_\_

3. Tipo de leucemia: \_\_\_\_\_

4. Respuesta a Prednisona el día 8: \_\_\_\_\_

5. Medula ósea el día 15: \_\_\_\_\_

6. Medula ósea al final de inducción: \_\_\_\_\_

7. Citogenética: \_\_\_\_\_

8. Punción Lumbar Traumática: Si  No:

9. Compromiso Testicular al Diagnóstico: Si:  No:

10. Clasificación del Riesgo:

Estándar:  Intermedio:  Alto:

11. Duración de tratamiento:

12. Porcentaje de cumplimiento de tratamiento:

13. Recaída Temprana:  Tardía:

14. Tipo de Recaída: Aislada:  SNC  M.O  Testículo

Otro: \_\_\_\_\_

Combinada:

15. Fase de Recaída:

Consolidación:  Reinducción:  Mantenimiento:  Vigilancia:

16. Abandono de tratamiento: Si:  No:

17. Estatus de paciente: Vivo:  Muerto:  Enfermedad Progresiva:

18. Tiempo transcurrido desde el abandono:

19. Etapa de abandono:

Inducción:  Consolidación:  Reinducción:  Mantenimiento:

20. Cumplimiento del medicamento:

Siempre  Casi siempre  algunas  veces:  pocas  veces:  
nunca:

21. Responsable de administrar medicamento:

Madre:  Padre:  Hermano(a)  Tío  Abuel(a):

Otro:

22. Escolaridad de Responsable:

Primaria:  Secundaria:  Bachillerato:  Universidad:

23. Apreciación de la importancia del medicamento por parte del responsable de administrar el medicamento:

Muy importante:

Importante:

Poco importante:

Sin importancia:

24. Motivo por el que suspendió o no administro medicamento:

Olvido:

Extravió:

Presenta efectos adversos molestos:

No comprende indicación médica:







## Presupuesto

<b>Materiales</b>	<b>Costo</b>
<b>Papel bond</b> <b>3 resma</b>	<b>\$15</b>
<b>Impresiones</b>	<b>\$45</b>
<b>Folder</b>	<b>\$1</b>
<b>Faster</b>	<b>\$1</b>
<b>Total</b>	<b>\$62</b>

