



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
COMPLEJO REGIONAL SUR

LICENCIATURA EN MEDICINA

**“PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN DE LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA EN GRUPO PEDIÁTRICO Y
GRUPO AyA”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIATURA EN
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO

PRESENTA

Yulidia Itayuvi López Reyes

ASESOR EXPERTO

Dr. Adrián Morales Maravilla

ASESOR METODOLÓGICO

D. en C. Francisco Lázaro Balderas Gómez

PUEBLA, PUEBLA, AGOSTO 2021

PRESENTA

Yulidia Itayuvi López Reyes

Matrícula: 201406243

Estudiante de Medicina de la Facultad de Medicina BUAP

Complejo Regional Sur

ASESOR EXPERTO

Dr. Adrián Morales Maravilla

Médico Adscrito de Hematología de la Unidad de Oncología del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla

Hospital Ángeles Puebla y Hospital Christus Muguerza UPAEP

ASESOR METODOLÓGICO

D. en C. Francisco Lázaro Balderas Gómez

Profesor investigador de la Facultad de Medicina BUAP

Complejo Regional Sur

ID 100299966

DEDICATORIA

A mis padres, que incluso antes de nacer ya buscaban lo mejor para mí, porque sin su trabajo duro no estaría parada en dónde estoy ahora, ¡Lo logramos!

A ti, que aún hoy en día me marcas por teléfono para saber si ya comí o si llevo suéter, que cada vuelvo a casa con tu amor me demuestras que siempre tendré un lugar a donde llegar, sin tus oraciones no sé qué sería de mí, esta te la dedico en especial a ti, mamá.

Papá, me has protegido de todos los males y peligros pero a la vez me has enseñado a afrontarlos, lograr mis metas, a seguir mi sendero con honestidad, que debo ser fiel a mis principios y sobre todo que nunca debo faltar a mis ideales.

A Bris, mi hermana, que siempre ha sido mi hogar cuando todo se derrumba, tu bondad y tu gran corazón nos ayudaron a salir de todas esas batallas en las que preferías poner tu pecho antes de que algo me lastimara.

A Iker, la prueba fehaciente de que Dios existe, que desde hace 10 años cuando toqué tu manita por primera vez supe que serías mi más grande amor y motivación.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Francisco Lázaro Balderas Gómez, por haberme brindado su guía, tiempo, capacidad y conocimiento para la realización de esta tesis y quién desde inicios de la carrera nos hizo soñar en grande.

Al doctor Adrián Morales Maravilla quién cada día nos enseña algo fascinante y hace de la hematología algo extraordinario, gracias por todos los conocimientos compartidos y herramientas para hacer posible esta tesis.

A Nico, nuestro paciente, que además de enseñarnos medicina, nos enseña de la vida.

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	7
3. ANTECEDENTES	8
3.1 Antecedentes generales	8
3.2 Antecedentes específicos	11
Epidemiología	11
Generalidades	20
Etiología	21
Algoritmo Diagnóstico	23
Clasificación Morfológica	24
Clasificación Inmunológica	26
Clasificación Citogenética.....	30
Estadificación Pronóstica	33
Tratamiento de Leucemias Linfoides Agudas	36
Complicaciones	43
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	52
5. OBJETIVOS	54
Objetivos Generales	54
Objetivos Específicos	54
6. MATERIAL Y MÉTODO	55
7. RESULTADOS	56
8. DISCUSIÓN	73
9. CONCLUSIONES	79
10. BIBLIOGRAFÍA	81

1. RESUMEN

Antecedentes: La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es un problema de salud a nivel mundial y nacional, tiene un alto impacto en las esferas de salud, económicas y psicológicas, debido a que la población más afectada es la pediátrica. El objetivo de esta tesis es conocer la prevalencia y evolución de la LLA, en el grupo más afectado que es el pediátrico, y un grupo que frecuentemente es poco estudiado debido a su baja prevalencia, que es el grupo de Adolescentes y Adultos Jóvenes.

Método: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal en el que se estudiaron 466 pacientes que es la población hematológica atendida en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, nuestra población total estudiada fue de 34 pacientes diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda pertenecientes a los grupos seleccionados, durante el periodo de tiempo comprendido del 1 de Enero 2006 al 31 de Julio 2021.

Resultados: Se analizaron 34 pacientes diagnosticados con LLA. La edad promedio fue 9.5 años, el género más afectado fue el femenino, con un 56%. Durante el periodo estudiado la prevalencia de LLA en la población hematológica fue de 7.29%. La población más afectada fue la pediátrica con un 82%, las alteraciones hematológicas más frecuentes fueron la anemia, estando presente en un 100% y la bicitopenia en un 62%, la principal manifestación clínica al diagnóstico fue el síndrome anémico, presente en el 88%, la complicación más registrada fue la neutropenia febril estando en el 91%, al finalizar este estudio el 35% continúan en tratamiento, 32% en vigilancia, 12% fueron dados de alta, 12% fueron sometidos a trasplante de médula ósea, en situación desconocida se encuentra el 9% y una muerte, es decir el 3%.

Conclusiones: La prevalencia de leucemia linfocítica aguda en pediátricos y grupo AyA, basada en la población hematológica del ISSSTEP fue del 7.29% la cual se sitúa por debajo de la media internacional. La edad promedio de los pacientes afectados fue de 9.5 años. El género más afectado fue el femenino, representando el 56%.

2. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda es una proliferación maligna de células en la médula ósea y que también pueden estar presentes en sangre periférica, es una aberrante hiperproliferación de células sanguíneas inmaduras, caracterizado por aumento en su producción, estas células son llamadas blastos, se clasifican con base en dos criterios, el primero son las células que afecta, si es la familia mieloide será Leucemia Mieloide y si afecta la familia linfoide será Leucemia Linfoide, el segundo criterio será de acuerdo al porcentajes de blastos en médula ósea, llamaremos Leucemia Aguda a la presencia de más del 20% de blastos en médula ósea, y llamaremos Leucemia Crónica cuando las células que predominen sean maduras, es decir que sean menos de 20% de blastos en medula ósea. La Leucemia Linfoide Aguda (LLA) tema de esta tesis, es una hiperproliferación de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y sangre periférica, con más del 20% de blastos en medula ósea. Estas células invaden la médula ósea y sangre periférica, desplazando las demás líneas, como los granulocitos, eritrocitos y/o plaquetas, e infiltran distintos órganos y tejidos, generando la aparición de los síntomas y signos clínicos clásicos de esta enfermedad y que por ende, nos deben hacer sospechar de esta patología, algunas de las manifestaciones más frecuentes son infecciones , fiebre por la deficiente función de los linfocitos, ya que como mencionamos anteriormente son inmaduros astenia, adinamia, palidez, dificultad para respirar, es decir síndrome anémico, por la disminución en el número de eritrocitos debido a que fueron desplazados por los blasto, dolor óseo por la excesiva producción de estas células en médula ósea, sangrado o aparición de hematomas con facilidad o sin ningún motivo aparente, esto debido de igual manera al desplazamiento de plaquetas por los blastos, inflamación de ganglios linfáticos (del cuello, las axilas y la ingle) e hígado o bazo agrandados por infiltración de estas células a órganos extra medulares. En el mundo las leucemias agudas son la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, de gran interés por sus implicaciones tanto en el niño como en la familia.

3. ANTECEDENTES

3.1 Antecedentes Generales

Las primeras descripciones de los eritrocitos las hicieron Anton van Leewenhoek y Jan Swammerdam en 1674, en cuanto a la descripción de los corpúsculos blancos (leucocitos) o globuli albicantes se le atribuye tanto a Jean-Baptiste de Senac como a Joseph Lieutaud en 1749 y 20 años después, el anatomista Inglés William Hewson quien describió los vasos linfáticos y quien les dio el nombre de leucocitos a estos corpúsculos blancos. En cuanto a la leucemia, esta fue descrita por primera vez hace poco menos de 200 años, es decir es una enfermedad de la que se tienen registros relativamente hasta hace poco tiempo en comparación con otras grandes enfermedades, esto se debe principalmente a que su descripción requirió del uso del microscopio y por ende, fue hasta los años 1800 que con el invento de estos se pudo empezar a tener noción y a estudiar lo que ocurría en la sangre de los afectados, por esto es que no hay informes previos a 1800.

Existen cuatro personajes que se disputan la primicia, a continuación se reseña brevemente la historia de cada uno de estos cuatro personajes y por qué se les otorgó el reconocimiento de ser los primeros en describirla, estos cuatro médicos son: Velpeau, Donné, Bennett y Virchow, en 1827 el médico francés Alfred Armand Louis Marie Velpeau nativo de Breches atendió a un paciente con leucemia, claro está que en este momento no se sabía que se trataba de esta enfermedad ya que no había investigaciones previas, este paciente era Monsieur Vernis, quién era un florista de ocupación, originario de Paris, de 63 años de edad, él se presentó describiendo sus síntomas, los cuales eran principalmente fiebre, debilidad y crecimiento del hígado y bazo, desafortunadamente poco después murió, el doctor Velpeau realizó la autopsia y encontró que el bazo estaba crecido y pesaba aproximadamente 4.5 kilogramos, también describió que la sangre era demasiado espesa y él la describió como “papilla” y “color de las levaduras del vino tinto” esto hablando macroscópicamente y bajo el microscopio él observó que esta presentaba numerosos “glóbulos de pus en la sangre”, en esta época así se le conocía a lo que hoy llamamos leucocitos, y en el caso de las leucemias blastos, Velpeau informó a

la Académie Royale de Médecine en Paris lo que observó y analizó en la autopsia, siendo publicado en marzo de 1827. Años más tarde, en 1839, Alfred François Donné que trabajaba en el Hospital Hôtel-Dieu fue solicitado para tratar a una mujer, la cual era ama de casa, tenía 44 años de edad, esta señora tenía el bazo crecido, el cual ocupaba casi toda la cavidad abdominal, Donné solicitó que se le tomara una muestra de sangre y el mismo examinó esta sangre en su microscopio. El informe describió: “la sangre que analicé tiene cambios sobresalientes y notables, más de la mitad de las células son glóbulos mucosos, y esto debe de ser explicado porque la sangre tiene normalmente tres tipos de célula: 1) células rojas, las células esenciales de la sangre 2) células blancas o células mucosas y 3) los glóbulos pequeños. Es la segunda variedad la que predomina en esta paciente, que uno piensa, no sabiendo nada de la historia clínica, si esta sangre no contiene pus, y como usted sabe, las células de la pus no pueden ser todavía diferenciadas de las células mucosas”. Donné fue la primera persona en describir microscópicamente los blastos de las leucemias, este caso fue publicado en 1844 en su libro Cours de Microscopie. El siguiente personaje es Bennett, quién en 1845, en el Hospital Edinburgh Royal Infirmary que es dónde trabajaba, vio a un paciente de nombre John Menteith, el cual era escocés y tenía 28 años de edad, el paciente se quejaba de un crecimiento del bazo e hígado, el cual había comenzado 8 meses previos, también presentó fiebre, sangrados, dolor abdominal y adenomegalias en cuello, axilas e ingles, desafortunadamente este paciente murió en marzo de ese mismo año, el doctor Bennett realizó la autopsia, encontrando crecimiento masivo del bazo, del hígado y de los ganglios linfáticos y describió también que encontró pus en la sangre, sin embargo no encontraba una causa de porque el paciente tuviera esta pus, es decir esta cantidad de glóbulos blanco, él sabía que provenían de una, pero no pudo encontrar el sitio de origen, al no encontrar ninguna causa u origen aparente él explicó que esto era un hecho espontáneo, publicando también sus hallazgos, sin embargo seis semanas después del artículo publicado por Bennett apareció otro titulado Weisses Blut firmado por el patólogo alemán Rudolf Virchow a quien le debemos el término leucemia (Leukämie), la palabra leucemia (Leukämie) significa “sangre blanca”, esta palabra proviene del griego λευκός o leuco que

significa “blanco” y del griego αἷμα o emia que significa “sangre”, es decir sangre blanca, este término se lo debemos a Rudolf Virchow quién lo acuñó en 1845, sin embargo no fue del todo aceptado ya que macroscópicamente la sangre seguía viéndose roja y no blanca como literalmente el significado de leucemia, pero hasta la actualidad se sigue utilizando. Existente Rudolf Virchow quien dio consulta también en 1845 a una cocinera de 50 años de edad, llamada María Straide, quien tenía una historia de 4 años con síndrome anémico y distensión abdominal, Virchow la examinó encontrando esplenomegalia ligeramente dolorosa, también había presentado epistaxis durante ocho días seguidos y erupciones cutáneas parecidas a petequias, sin embargo y como en los casos anteriores la señora Straide murió la mañana del 31 de julio de 1845, se realizó una autopsia y Virchow describió que encontró palidez de todos los órganos, así como “puntos blancos” en el hígado y crecimiento masivo del bazo y microscópicamente observó muchas células llamadas corpúsculos blancos, es decir leucocitos y una relación invertida entre los corpúsculos rojos y blancos, es decir había más leucocitos que eritrocitos, lo cual por supuesto no era normal, estos 4 personajes fueron los primeros que describieron a las leucemias, sin embargo aunque Velpeau y Donné informaron casos de leucemia, no dieron un nombre a esta entidad y fueron Bennett y Virchow los que la describieron con mayor detalle, sin embargo la historia le ha dado la prioridad a Bennett porque su artículo apareció algunas semanas antes que el artículo de Virchow(1).

3.2 Antecedentes Específicos

La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es una neoplasia maligna del sistema hematopoyético que comprende la transformación de células progenitoras linfocíticas, se caracteriza por la excesiva producción de linfocitos inmaduros en la médula ósea, es una patología que se puede presentar en cualquier etapa de la vida pero es más común en la edad pediátrica, la clínica es variable y puede presentarse de distintas maneras, por ejemplo como síndrome anémico, es decir, astenia, adinamia, dificultad respiratoria por desplazamiento de los eritrocitos por los blastos, también puede presentarse por hemorragias como epistaxis, gingivorragia o petequias, o como síndrome infiltrativo por la invasión de estas células malignas a lugares extra medulares, manifestándose como hepatomegalia, esplenomegalia o adenomegalias axilares, inguinales, cervicales(2).

Epidemiología

En el mundo, como en México, las leucemias agudas son los tumores más frecuentes en la edad pediátrica, las leucemias y los tumores del sistema nervioso central son los tipos de cáncer más frecuentes en la infancia, una de las principales causas de morbilidad en niños y adolescentes alrededor del mundo es el cáncer, esta información es obtenida de la página del gobierno de México y con base en datos del Globalcan, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, de este total de casos, más de 200,000 son diagnosticados en pacientes pediátricos y adolescentes, este número puede parecer pequeño en comparación con los otros grupos de edad ya que es poco frecuente, sin embargo es un problema de salud pública ya que es una de las principales causas de mortalidad en este grupo de edad, de hecho ocupa el segundo lugar de causa de mortalidad, precedido únicamente por causas traumáticas como accidentes u homicidios, tienen un gran impacto físico, social, psicológico y económico, tanto para el paciente como para sus familiares, en cuanto a la supervivencia en países con altos ingresos la supervivencia es mayor al 80%, sin embargo, en países de ingresos medios o bajos como es el caso de México, la supervivencia apenas alcanza de un 20-60%, existen muchas razones por las cuales ocurre esta

disparidad de porcentaje de sobrevida de un país primer mundista a uno en vías de desarrollo, algunas de las principales causas que repercuten son: incapacidad para tener un diagnóstico preciso y oportuno, poco o nulo acceso a los tratamientos, abandono del tratamiento y las defunciones por toxicidad y exceso de recidivas(3).

Adultos

Datos obtenidos del “Global Cancer Observatory of International Agency for Research on Cancer, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su última actualización en Marzo del 2021, muestra las estadísticas del año 2020, la tabla se muestra y se explica a continuación(4).

Tabla 1. Incidencia, Mortalidad y prevalencia del cáncer en el Mundo

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	2 261 419	1	11.7	5.20	684 996	4	6.9	1.49	7 790 717	201.58
Lung	2 206 771	2	11.4	2.74	1 796 144	1	18.0	2.18	2 604 791	33.42
Prostate	1 414 259	3	7.3	3.86	375 304	8	3.8	0.63	4 956 901	126.13
Colon	1 148 515	4	6.0	1.30	576 858	5	5.8	0.55	3 045 225	39.07
Stomach	1 089 103	5	5.6	1.31	768 793	3	7.7	0.90	1 805 968	23.17
Liver	905 677	6	4.7	1.11	830 180	2	8.3	1.01	994 539	12.76
Rectum	732 210	7	3.8	0.91	339 022	10	3.4	0.37	2 066 732	26.51
Cervix uteri	604 127	8	3.1	1.39	341 831	9	3.4	0.82	1 495 211	38.69
Oesophagus	604 100	9	3.1	0.78	544 076	6	5.5	0.68	666 388	8.55
Thyroid	586 202	10	3.0	0.68	43 646	25	0.44	0.05	1 984 927	25.46
Bladder	573 278	11	3.0	0.64	212 536	14	2.1	0.18	1 720 625	22.07
Non-Hodgkin lymphoma	544 352	12	2.8	0.62	259 793	12	2.6	0.27	1 544 488	19.81
Pancreas	495 773	13	2.6	0.55	466 003	7	4.7	0.51	379 958	4.87
Leukaemia	474 519	14	2.5	0.50	311 594	11	3.1	0.32	1 340 506	17.20
Kidney	431 288	15	2.2	0.52	179 368	16	1.8	0.20	1 207 547	15.49
Corpus uteri	417 367	16	2.2	1.05	97 370	20	0.98	0.22	1 415 213	36.62
Lip, oral cavity	377 713	17	2.0	0.46	177 757	17	1.8	0.22	959 248	12.31
Melanoma of skin	324 635	18	1.7	0.37	57 043	23	0.57	0.06	1 092 818	14.02
Ovary	313 959	19	1.6	0.73	207 252	15	2.1	0.49	823 315	21.30
Brain, central nervous system	308 102	20	1.6	0.35	251 329	13	2.5	0.30	837 152	10.74
Larynx	184 615	21	0.96	0.25	99 840	19	1.0	0.13	518 380	6.65
Multiple myeloma	176 404	22	0.91	0.21	117 077	18	1.2	0.13	450 579	5.78
Nasopharynx	133 354	23	0.69	0.16	80 008	22	0.80	0.10	382 507	4.91
Gallbladder	115 949	24	0.60	0.13	84 695	21	0.85	0.09	137 466	1.76
Oropharynx	98 412	25	0.51	0.13	48 143	24	0.48	0.06	258 543	3.32
Hypopharynx	84 254	26	0.44	0.11	38 599	26	0.39	0.05	132 717	1.70
Hodgkin lymphoma	83 087	27	0.43	0.09	23 376	28	0.23	0.02	281 112	3.61
Testis	74 458	28	0.39	0.14	9 334	34	0.09	0.02	296 686	7.55
Salivary glands	53 583	29	0.28	0.06	22 778	29	0.23	0.03	160 292	2.06
Anus	50 865	30	0.26	0.06	19 293	30	0.19	0.02	141 378	1.81
Vulva	45 240	31	0.23	0.09	17 427	31	0.18	0.03	135 892	3.52
Penis	36 068	32	0.19	0.09	13 211	33	0.13	0.03	102 157	2.60
Kaposi sarcoma	34 270	33	0.18	0.03	15 086	32	0.15	0.01	82 033	1.05
Mesothelioma	30 870	34	0.16	0.03	26 278	27	0.26	0.03	37 047	0.48
Vagina	17 908	35	0.09	0.04	7 995	35	0.08	0.02	44 613	1.15
All cancer sites	19 292 789	-	-	20.44	9 958 133	-	-	10.65	50 550 287	648.5

Fuente: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, OMS The Global Cancer Observatory-March, 2021.

En la tabla número 1 se observa que las leucemias ocupan el lugar número 14 de 35 neoplasias en frecuencia a nivel mundial, con un número total de nuevos casos de 474'519 anualmente, representando un 2.5% del total de cánceres, un total de muertes de 311'594 lo que representa un 3.1% de mortalidad, ocupando el lugar número 11, también muestra una prevalencia de los 5 años anteriores de 1 340 506 casos y una incidencia de 17.20 por cada 100000 habitantes, estos datos corresponden a lo encontrado a nivel mundial, a nivel nacional y también con datos obtenidos en la última actualización del “Global Cáncer Observatorio of International Agency for Rsearch on Cancer de la OMS” de Marzo 2021 , muestra las estadísticas de México en el año 2020, a continuación se muestra y se explica esta tabla.

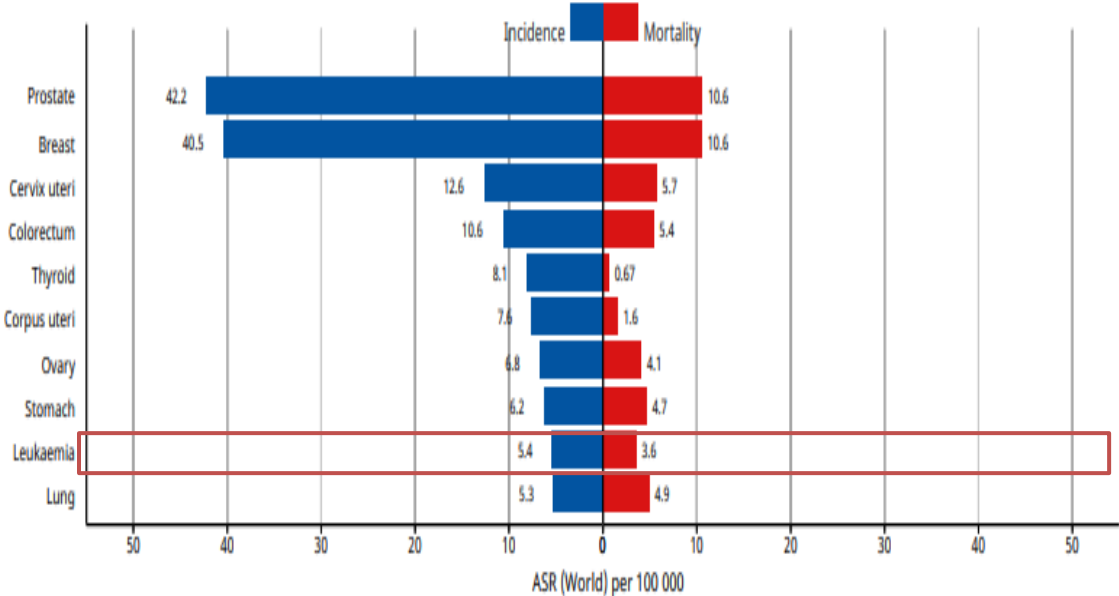
Tabla 2. Incidencia, Mortalidad y Prevalencia del cáncer en México

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	29 929	1	15.3	4.33	7 931	1	8.8	1.18	99 288	150.75
Prostate	26 742	2	13.7	5.22	7 457	2	8.3	0.90	90 670	143.76
Thyroid	11 227	3	5.7	0.81	956	19	1.1	0.08	37 094	28.77
Colon	11 191	4	5.7	0.92	6 245	6	6.9	0.49	27 582	21.39
Cervix uteri	9 439	5	4.8	1.29	4 335	9	4.8	0.63	25 026	38.00
Stomach	8 804	6	4.5	0.70	6 735	5	7.5	0.53	12 690	9.84
Lung	7 588	7	3.9	0.63	7 100	4	7.9	0.58	8 214	6.37
Liver	7 536	8	3.9	0.61	7 175	3	8.0	0.59	8 007	6.21
Leukaemia	6 955	9	3.6	0.44	4 786	7	5.3	0.32	21 288	16.51
Non-Hodgkin lymphoma	6 840	10	3.5	0.53	3 071	11	3.4	0.24	19 495	15.12
Kidney	5 925	11	3.0	0.51	3 083	10	3.4	0.27	15 635	12.13
Corpus uteri	5 508	12	2.8	0.87	1 164	18	1.3	0.20	16 679	25.32
Pancreas	4 985	13	2.5	0.42	4 720	8	5.2	0.40	4 014	3.11
Ovary	4 963	14	2.5	0.73	3 038	12	3.4	0.48	13 529	20.54
Bladder	3 422	15	1.8	0.30	1 339	16	1.5	0.09	9 495	7.36
Rectum	3 402	16	1.7	0.29	1 429	15	1.6	0.12	9 068	7.03
Testis	3 337	17	1.7	0.36	670	22	0.74	0.08	11 740	18.61
Brain, central nervous system	3 189	18	1.6	0.22	2 571	13	2.8	0.20	8 806	6.83
Multiple myeloma	2 390	19	1.2	0.22	1 538	14	1.7	0.14	5 914	4.59
Hodgkin lymphoma	2 266	20	1.2	0.15	610	24	0.68	0.04	7 406	5.74
Melanoma of skin	2 051	21	1.0	0.16	773	21	0.86	0.05	6 032	4.68
Lip, oral cavity	1 500	22	0.77	0.12	586	25	0.65	0.05	4 052	3.14
Oesophagus	1 290	23	0.66	0.10	1 238	17	1.4	0.10	1 341	1.04
Gallbladder	1 285	24	0.66	0.11	792	20	0.88	0.07	1 534	1.19
Larynx	1 029	25	0.53	0.09	658	23	0.73	0.05	2 995	2.32
Penis	696	26	0.36	0.10	219	27	0.24	0.04	2 097	3.32
Kaposi sarcoma	603	27	0.31	0.04	136	31	0.15	0.01	1 765	1.37
Salivary glands	599	28	0.31	0.04	164	30	0.18	0.01	1 864	1.45
Vulva	548	29	0.28	0.07	174	29	0.19	0.02	1 546	2.35
Mesothelioma	367	30	0.19	0.03	330	26	0.37	0.03	466	0.36
Oropharynx	328	31	0.17	0.03	212	28	0.23	0.02	805	0.62
Anus	308	32	0.16	0.02	81	33	0.09	0.01	823	0.64
Vagina	233	33	0.12	0.04	72	35	0.08	0.01	615	0.93
Nasopharynx	194	34	0.10	0.02	107	32	0.12	0.01	559	0.43
Hypopharynx	132	35	0.07	0.01	73	34	0.08	0.01	205	0.16
All cancer sites	195 499	-	-	14.35	90 222	-	-	6.70	530 602	411.5

Fuente: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, OMS The Global Cancer Observatory-March, 2021.

En la tabla número 2 se observa que en México las leucemias ocuparon en el 2020 el lugar número 9 de frecuencia, con un número total de nuevos casos de 6 955, representando un 3.6 % del total de cánceres y un total de 4786 muertes ,ocupando el lugar número 7 de mortalidad, también muestra los casos acumulados en los 5 años anteriores con un total de 21 288 casos y una incidencia de 16.51 por cada 100000, esta incidencia corresponde a los 5 años previos y hablando exclusivamente de México, sin embargo estos números cambiaron en el último año a nivel mundial y teniendo en cuenta solo el 2020, la tasa de incidencia de leucemia en el Mundo fue de 5.4 casos por cada 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad estandarizada de leucemia fue de 3.6 defunciones por cada 100.000 habitantes, como se muestra en la gráfica número 1 (4 y 5).

Grafica 1. Incidencia y mortalidad de los 10 principales canceres en el Mundo

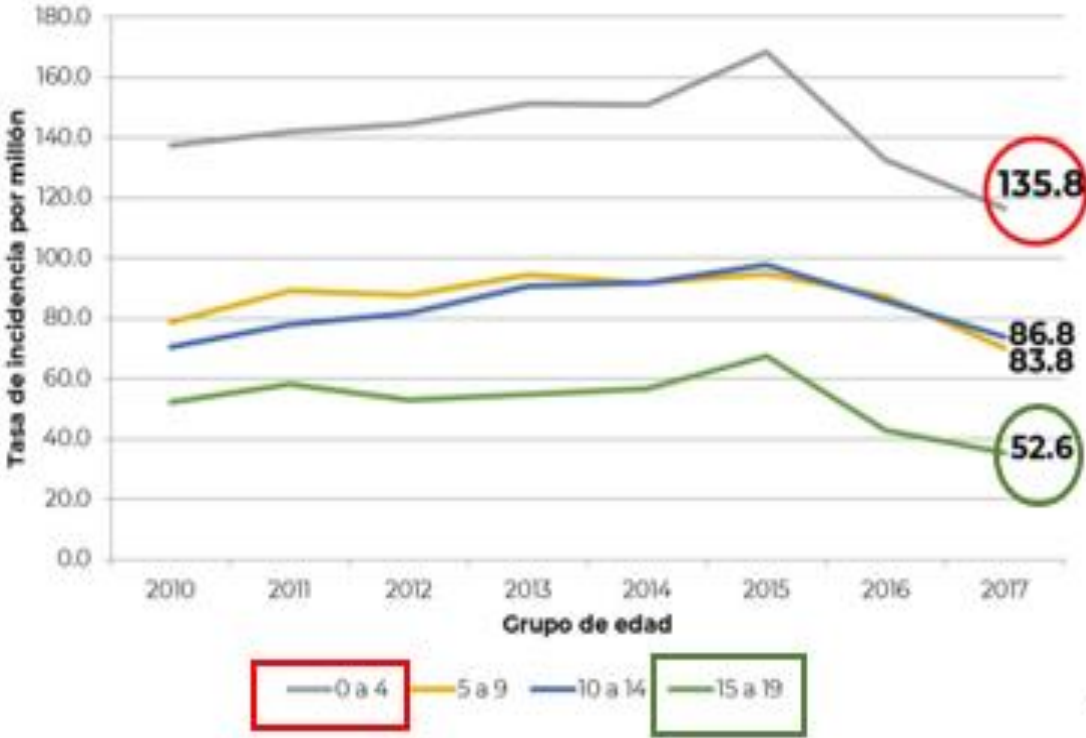


Fuente: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, OMS, The Global Cancer Observatory-March, 2021.

En México de acuerdo a las proyecciones de la Población de los municipios de México 2010-2030 del Consejo Nacional de Población (CONAPO), hasta el 2018 la población de niños y adolescentes entre los 0 y los 19 años fue de 44,697,145 niños de los cuales 26,493,673, que representan el 59.27% no cuentan con ningún tipo de Seguridad Social, esta cifra resulta preocupante debido a que el cáncer es una

enfermedad costosa que ocasiona un gasto considerable en la familia de los pacientes y si no cuentan con el recurso necesario, como es el caso de la mayoría de las familias mexicanas, la enfermedad tiene un desenlace fatal, según los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de Incidencia (por millón) en el año 2017 que es el último año en que se hizo un registro, el grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8 casos por cada millón, mientras que el grupo de adolescentes entre los 15 y los 19 años tuvo la menor incidencia con 52.6 casos por cada millón, cómo se muestra en la gráfica número 2.

Gráfica 2: Tasas de incidencia por grupo de Edad

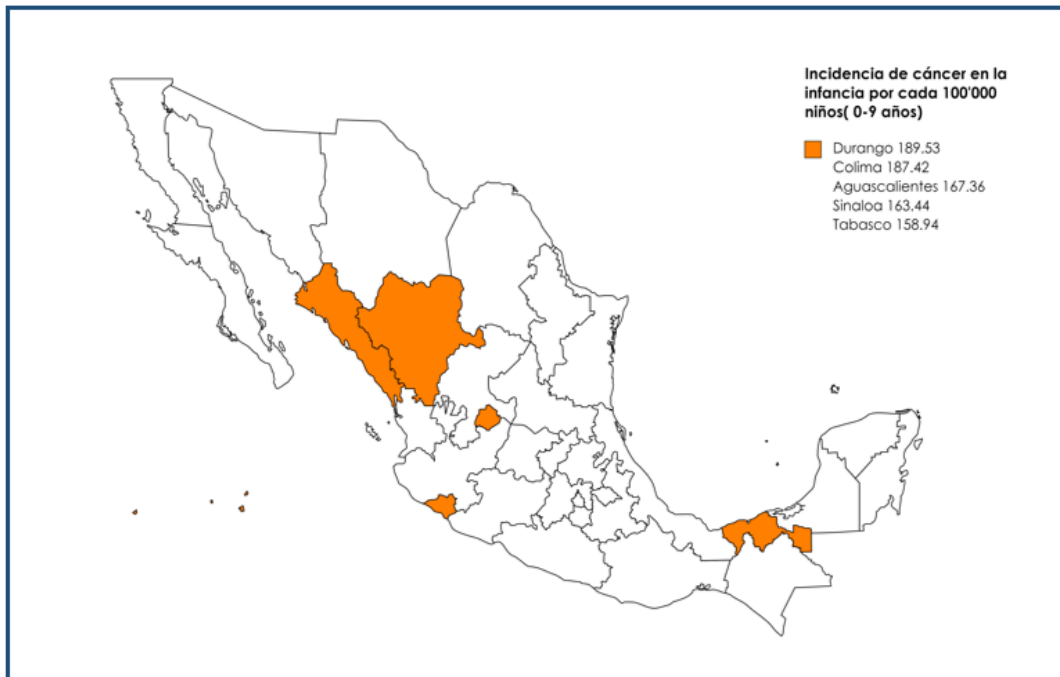


Fuente: Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).

Los estados de la República Mexicana con mayor tasa de incidencia de cáncer en la infancia (0 a 9 años) son Durango con 189.53 casos por cada cien mil niños, Colima con 87.42 por cada cien mil niños, seguido por Aguascalientes con 167.36 casos por cada cien mil niños, en cuarto lugar Sinaloa con 63.44 casos por cada

cien mil niños y en quinto lugar Tabasco con 158.94 casos por cada cien mil niños, esta información se representado en la imagen 1 a continuación (3).

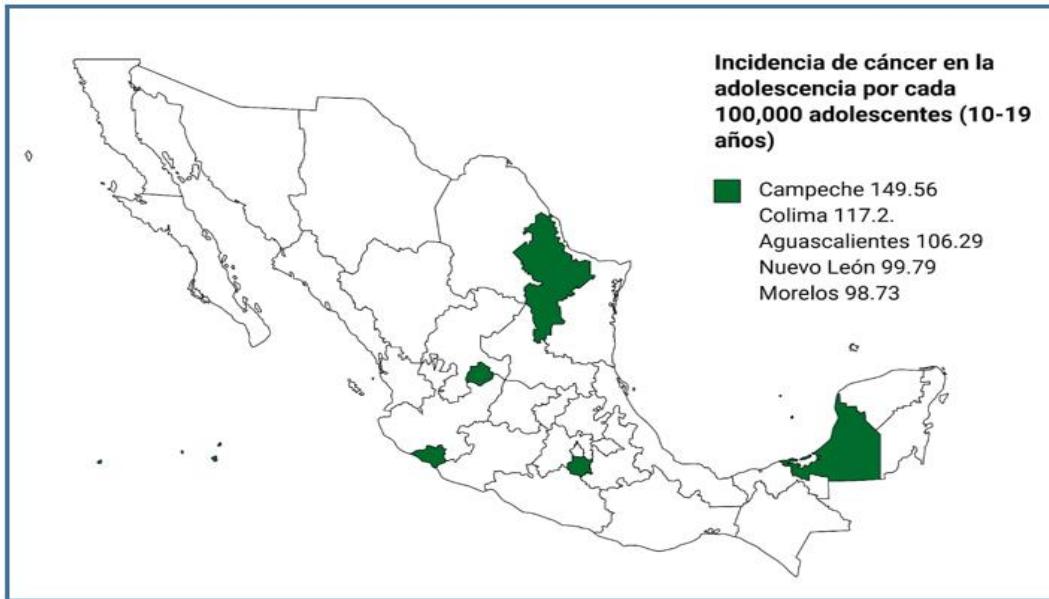
Imagen 1 Estados de la República Mexicana con mayor tasa de incidencia de cáncer en niños.



Fuente :Mapa elaborado por la tesista, con información Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).

En la adolescencia (10 a 19 años), los estados de la república mexicana con mayor tasa de Incidencia por cáncer son: Campeche con 149.56 casos por cada 100 000 adolescentes, seguido de Colima con 117.27 casos por cada 100 000 adolescentes, después sigue Aguascalientes con 106.29 casos por cada 100000 adolescentes, en cuarto lugar Nuevo León con 99.79 casos por cada 100 000 adolescentes y en quinto lugar de frecuencia encontramos a Morelos con 98.73 casos por cada 100000 adolescentes, esto lo representamos en la imagen número 2 a continuación (3).

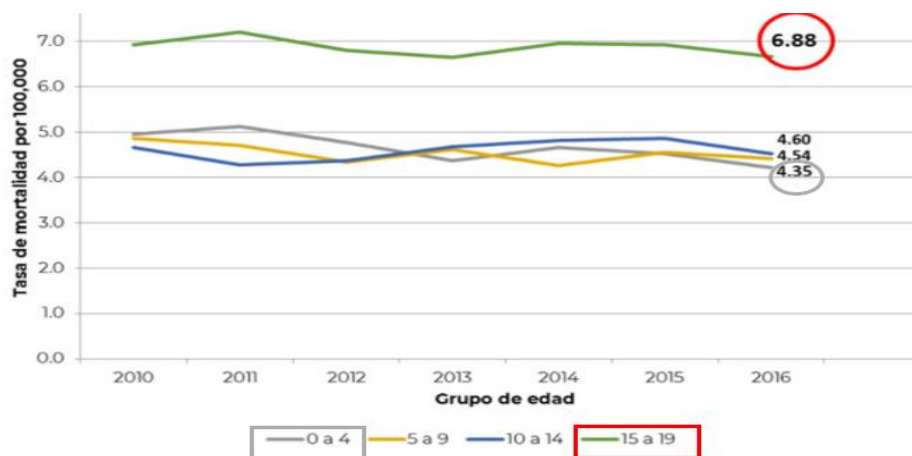
Imagen 2 Estados de la República Mexicana con mayor tasa de incidencia de cáncer en adolescentes



Fuente :Mapa elaborado por la tesista, con información Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA)

Respecto a las tasas de mortalidad (por 100,000 habitantes) los adolescentes entre los 15 y los 19 años de edad tuvieron la mayor tasa de mortalidad con 6.88, mientras que la menor tasa de mortalidad fue para el grupo de edad entre los 0 y los 4 años con 4.35. Entre los 5 y los 14 años las tasas se mantuvieron similares entre ambos grupos con 4.60 (5 a 9 años) y 4.54 (10 a 14 años) representado en la gráfica 3.

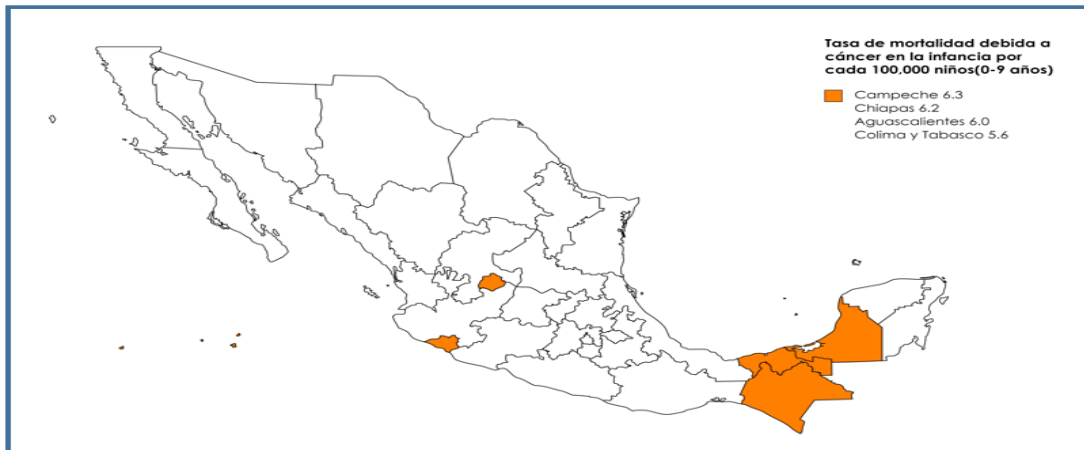
Gráfica 3: Tasa de Mortalidad por grupo de edad



Fuente:Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).

Las entidades federativas con mayor tasa de mortalidad en niños (0 a 9 años) son: Campeche (6.3), Chiapas (6.2), Aguascalientes (6.0), Colima y en último lugar Tabasco (5.6), esto lo representamos en la imagen número 3.

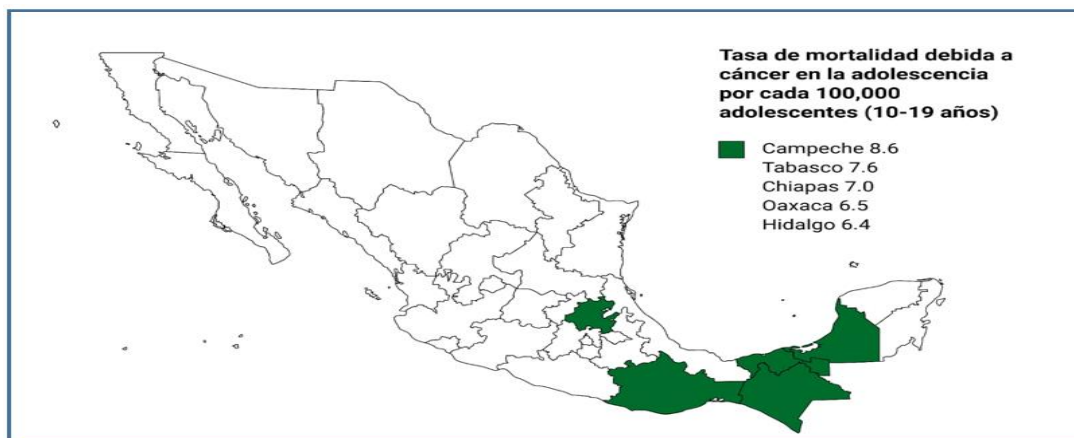
Imagen 3 Los 5 estados de la república mexicana con la mayor tasa de mortalidad en niños de 0-9 años



Fuente: Elaborado por la tesista, con información Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).

En adolescentes (10 a 19 años) la mayor tasa de mortalidad corresponde a: Campeche (8.6), Tabasco (7.6), Chiapas (7.0), Oaxaca (6.5) e Hidalgo (6.4) representado en la imagen número 4.

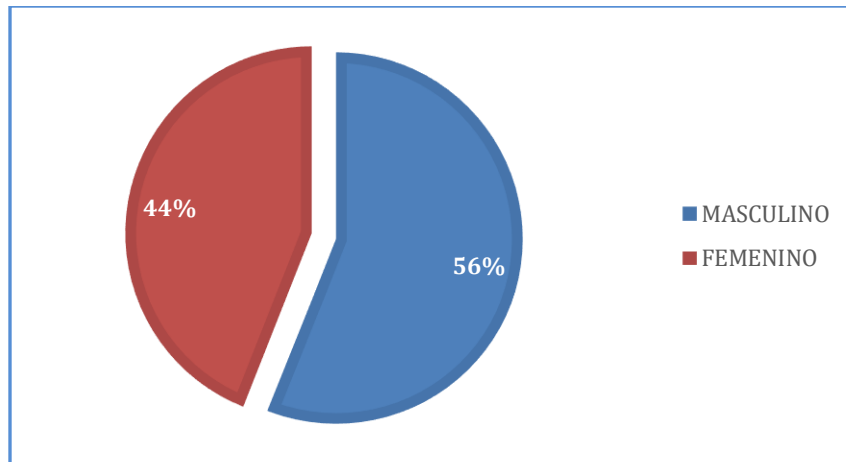
Imagen 4: Los 5 estados de la república mexicana con la mayo tasa de Mortalidad en adolescentes de (10-19 años)



Mapa Fuente: Elaborado por la tesista, con información Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).

En cuanto al género, 56% de los casos registrados corresponde a hombres y un 44% a mujeres, esto se representa a continuación en la gráfica número 4.

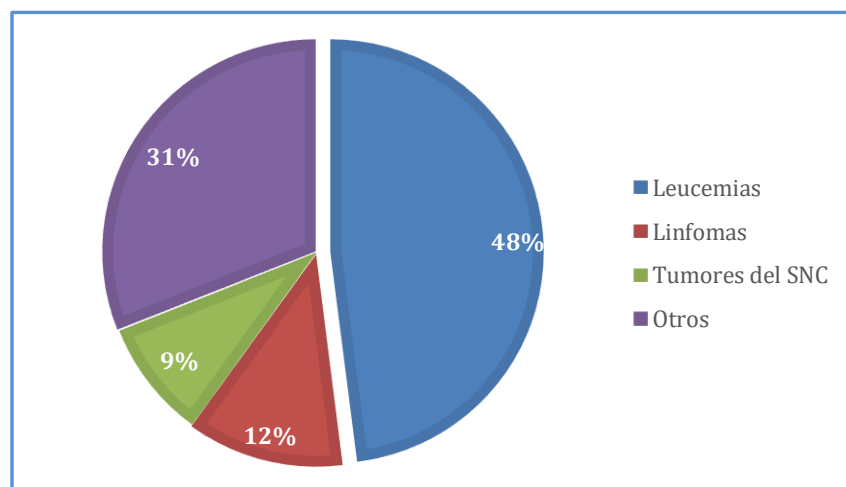
Gráfica 4: Porcentaje de incidencia de leucemia linfoide aguda según el género



Fuente: Elaborado por la tesista, con información Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).

La mayoría de los casos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes, fueron: Leucemias (48%), Linfomas (12%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (9%) y otros (31%) representada en la gráfica número 4 (3).

Gráfica 5: Porcentaje de tipos de cáncer en niños y adolescentes



Fuente: Elaborado por la tesista, con información Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).

Generalidades

Las leucemias agudas son la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de las leucemias de la edad pediátrica, son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación desordenada y maligna de una clona de células hematopoyéticas. La falla de los mecanismos de control del crecimiento clonal mutante casi siempre se deben a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a una sobreproducción de células incapaces de madurar y funcionar normalmente, se caracteriza por la ausencia de la regulación fisiológica, mecanismos de apoptosis y con anomalías de la proliferación de la clona mutante, existen dos tipos de leucemias agudas, se clasifican de acuerdo a la célula progenitora que las origina, en linfocítica y mielocítica siendo mucho más frecuentes las linfocíticas y dentro de éstas últimas, el fenotipo de células precursoras B que representa el 80%-85%, también se clasifican en aguda y crónica dependiendo de la célula predominante, si más del 20% de células en médula son blastos se tratará de una leucemia aguda, pero si predominan las células maduras, será una leucemia crónica, el tipo predominante de células es la que hará la diferencia entre aguda y crónica, la proliferación descontrolada de estas células en la médula ósea ocasiona el desplazamiento de los precursores medulares normales, incluidos otros linajes como los eritrocitos y las plaquetas, y la invasión del resto de los órganos, estos son los mecanismos principalmente responsable de la presentación clínica, esta sospecha diagnóstica se basa en la identificación de síndromes sugestivos como síndrome infiltrativo, hemorrágico, anémico (por desplazamiento de precursores medulares) y síndrome febril, así como la determinación de pruebas hematológicas, metabólicas y radiológicas. El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, donde se deben realizar estudios de morfología, inmunocitoquímica, fenotipo y de biología molecular, en cuanto a la supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad que se aproxima e incluso supera al 90% en los países más desarrollados. A pesar de estos excelentes resultados, en países en vías de desarrollo como lo es el nuestro, la supervivencia

es de aproximadamente el 60%. El conocimiento cada vez más grande de la biología de la LLA y la utilización, tanto de dianas moleculares como de la inmunoterapia, hacen que nos podamos plantear un futuro muy prometedor en esta enfermedad (3,6,7).

A partir de aquí la investigación se centrará el tema seleccionado de investigación, Leucemia Linfoides Agudas, sin embargo, en ciertos párrafos se describirán las características diferenciales entre ambas leucemias agudas, para el entendimiento de los métodos diagnósticos y tratamiento.

Etiología

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfocítica inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación, a la cuál a partir de ahora llamaremos blastos, como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial, por lo tanto la causa precisa de las leucemias linfocíticas agudas se desconoce, sin embargo existen teorías, unas más apoyadas que otras, esta neoplasia inicia cuando existe una proliferación clonal por medio de divisiones sucesivas a partir de una célula progenitora, que se queda detenida en su diferenciación, no madura, no tiene las funciones de las células maduras y pierde su capacidad apoptótica, en el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfocítica, estos precursores linfocíticos presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna, en más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas, esta aseveración la respaldan ciertos hechos, por ejemplo:

- Existe una estrecha asociación de las LLA y algunas traslocaciones cromosómicas.

- La frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con LLA
- Determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de LLA, dentro de estas enfermedades podemos encontrar al síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi, todas ellas con algo en común, alteraciones genéticas.
- Estos pacientes en los que hay inestabilidad cromosómica, pueden culminar en leucemias agudas, la prevalencia de esta enfermedad es mayor en individuos con trisomía en el cromosoma 21 si se compara con la población en general.

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes, un claro ejemplo lo tenemos con los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, lugar en el cual la tasa de incidencia se disparó después de este suceso, y que se relacionó con la proximidad a la explosión, también existe una posible relación entre las leucemias y la exposición a derivados del benceno, el cual podría tener algún papel en la leucemogénesis. Los agentes que dañan el ácido desoxirribonucleico ADN, como los alquilantes pueden ser también causantes, así mismo, las leucemias agudas secundarias al uso de quimioterapéutica para otras neoplasias (p. ej., los agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II) suelen ser muy agresiva por lo tanto partir de estas observaciones y relaciones se ha desarrollado la hipótesis de que sustancias en la dieta, medicamentos o en el ambiente que inhiban las topoisomerasas aumenta notablemente el riesgo de desarrollarse una leucemia, también existe controversia sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos móviles ,torres de alta tensión, incrementan o no el riesgo de leucemia, sin embargo hasta el momento los estudios realizados no han encontrado una clara asociación, también algunos virus pueden llegar a ser los causantes de 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, entre dicho virus se encuentran principalmente retrovirus como los virus linfotrópicos T humanos (HTLV) I y II, este virus es el que

más se ha relacionado a la leucemogénesis y el virus de Epstein-Barr, incluso las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad: mientras que en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados o en vías de desarrollo la LLA de estirpe B es la más frecuente, este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados (7,8).

Algoritmo Diagnóstico

Históricamente, las leucemias se clasificaban por la citomorfología, tomando en cuenta las características del blasto observado en las muestras obtenidas de médula ósea, en 1976, fueron propuestos por un grupo de investigadores los criterios para realizar la clasificación morfológica de las leucemias aguda, que las dividía en nueve tipos, tres de estirpe linfoide por diferenciación morfológica de estos blastos en L1, L2 y L3 y seis de estirpe mieloide, esta clasificación es conocida como sistema de clasificación FAB franco-americano-británico, por las nacionalidades de sus autores, en la actualidad se pueden clasificar mediante el análisis morfológico y citoquímico según lo propuesto por el grupo Franco Americano-Británico (FAB), también mediante inmunofenotipificación de acuerdo con el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL) y basándose en la presentación clínica del paciente, morfología, inmunofenotipo y estudios citogenéticos y moleculares según la Organización Mundial de la Salud (OMS), debe realizarse siempre la biopsia de hueso, junto con el aspirado de médula ósea (AMO), para la cual se emplean agujas especiales que permiten realizar ambos procedimientos en una sola punción, el prototipo de esta aguja es la Jamshidi, de preferencia se realiza en la cresta ilíaca, su realización en el esternón es cada vez menos utilizada debido a que en este sitio no se puede realizar la biopsia, solo AMO, actualmente la mejor clasificación que puede efectuarse para las leucemias es la clasificación MIC (7,9).

En nuestra institución, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) para llegar al diagnóstico se ocupa dicha clasificación.

- Morfológica
- Inmunológica
- Citogénica

Clasificación Morfológica

El uso de microscopía óptica es el paso inicial para diferenciar las leucemias agudas ya sea mieloides o linfoides, las características morfológicas que las diferencian son sutiles. Los linfoblastos son más pequeños que los mieloblastos, aunque estas células inmaduras tienen dos a tres veces el tamaño de las células ya maduras, los linfocitos normales, por lo común tienen citoplasma escaso azul con la cromatina gruesa distribuida de manera uniforme y sus núcleos no contienen nucléolos, en cuanto a los mieloblastos son células más grandes con núcleos más destacados, la superficie de su citoplasma es mayor en comparación del citoplasma de la célula linfoblástica, la cromatina es homogénea y granular, y suelen tener dos o más nucléolos, en su citoplasma pueden observarse inclusiones de color rosa o roja, llamados cuerpos de Auer, que las caracterizan, si bien, la observación directa al microscopio brinda información, es dependiente de lo que el observador describa, lo que puede originar diversos dictámenes, además de su limitación, ya que la observación por sí misma no nos da más información, como por ejemplo el pronóstico, es por este motivo que algunos años más tarde, y ante el nuevo uso de inmunorreactivos, se añade a la anterior clasificación, que era solo morfológica, reacciones citoquímicas, lo que reduce en gran parte las subjetivas interpretaciones de la morfología, permitiendo llegar a un diagnóstico de certeza que asegure la aplicación del protocolo terapéutico adecuado (7,9).

En la tabla número 3, se enlistan las principales diferencias morfológicas entre las células inmaduras linfoblastos y mieloblastos, información proporcionada por el asesor experto de esta tesis.

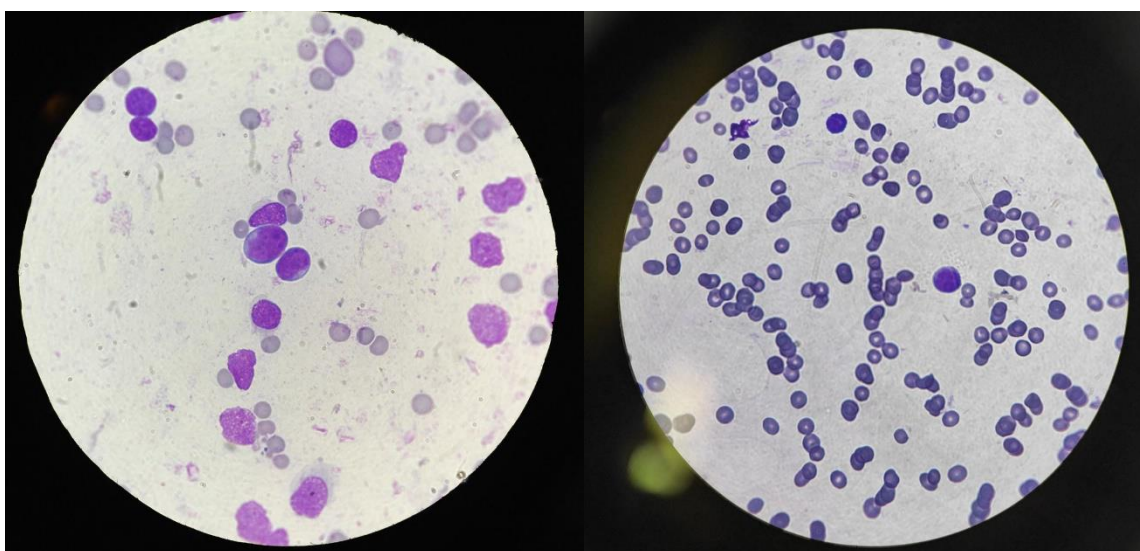
Tabla 3 Diferencias Linfoblastos y Mieloblastos

	LINFOBLASTOS	MIELOBLASTOS
RELACIÓN	Relación	Relación
NÚCLEO/CITOPLASMA	núcleo/citoplasma alta	núcleo/citoplasma baja
TAMAÑO	Pequeño	Grande
CITOPLASMA	Sin gránulos	Con gránulos
	Acidófilo	Acidófilo
NÚCLEO	Redondeado, nucléolos	sin Con 2-5 nucléolos
	Azurófilo	Azurófilo

Fuente: Elaborada por la tesista, con información proporcionada por el asesor experto. Hematólogo Dr. Adrián Morales Maravilla

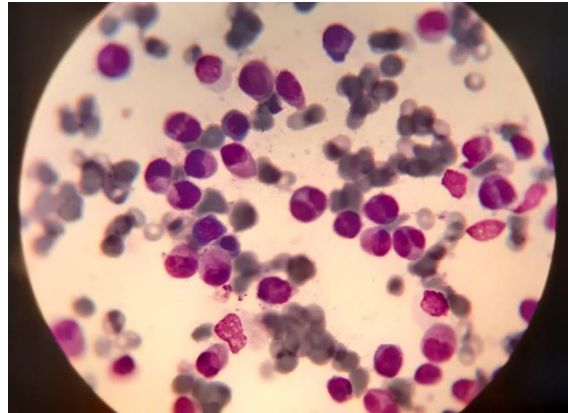
A continuación se muestran dos fotos tomadas por la tesista, obtenidas mediante aspirado de médula ósea y posterior tinción de las laminillas, dichas laminillas pertenecen a personas diagnosticadas con Leucemia y tratadas por el asesor experto de esta tesis, el hematólogo Dr. Adrián morales Maravilla.

Imagen 5 y 6 Linfoblastos



Fuente: Foto tomada por la tesisita, autorizada por el hematólogo Dr. Aldrian Morales Maravilla

Imagen 7 Mieloblalosto



Fuente: Foto tomada por la tesisista, autorizada por el hematólogo Dr. Adrián Morales Maravilla

Clasificación inmunológica.

En el algoritmo de diagnóstico utilizado en nuestra institución ISSSTEP, la evaluación morfológica de la médula ósea representa el primer paso en la vía diagnóstica y es la primera herramienta para distinguir una leucemia. La inmunofenotipificación es el segundo paso, permite confirmar el linaje y subclasificar las leucemias agudas de acuerdo con el grado de maduración, los marcadores inmunológicos, al identificar las células a través de sus características antigénicas, nos han permitido:

- Reconocer estirpes o tipos celulares que difícilmente podrían clasificarse mediante los métodos morfológicos y citoquímicos convencionales
- Establecer subgrupos inmunológicos en poblaciones celulares leucémicas
- Definir poblaciones celulares con propiedades biológicas específicas.

Mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana o en el citoplasma de las células, algunos de los cuáles son específicos para diferentes poblaciones celulares específicas, esto se logra con heteroantisueros contra inmunoglobulinas de superficie o citoplasmáticas y de múltiples anticuerpos monoclonales que identifican antígenos citoplasmáticos o membranales. Algunos anticuerpos monoclonales pueden ser específicos para una determinada línea celular e incluso para un estadio concreto de maduración, la

utilización de estos anticuerpos, heteroantisueros u otros marcadores en células leucémicas permiten establecer de qué precursores procede la leucemia estudiada, resultando de gran ayuda, cuando los datos morfológicos no son concluyentes, para determinar el fenotipo se utiliza la citometría de flujo, la cual se basa en la reacción de antígeno-anticuerpo, estos anticuerpos unidos a fluorocromos se unen a las proteínas de las células, que posteriormente pasan a través de un haz de luz y por medio de un sistema informático se puede calcular tanto el porcentaje de células que expresan esos antígenos, como la intensidad media de fluorescencia para el anticuerpo deseado, los antígenos considerados como positivos se definieron como la expresión de un anticuerpo unido a un fluorocromo cuando $\geq 30\%$ de la población celular expresó el marcador de fluorescencia arriba de este punto de corte, el inmunofenotipo hace posible poder definir el estado de maduración celular leucémico, clasificar las leucemias agudas en distintos subtipos inmunológicos, identificar subgrupos de mal pronóstico y detectar fenotipos aberrantes. Todo lo anterior resulta de gran utilidad para el diagnóstico y permite estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo e individualizar el tratamiento antileucémico. Existe una clasificación inmunológica simplificada (tabla 4) elaborada por un grupo de hematólogos latinoamericanos y que se adapta a las limitaciones económicas de los países en desarrollo como lo es el nuestro, empleando pocos anticuerpos monoclonales, los cuales identifican antígenos tanto de superficie como de del citoplasma celular, realiza la clasificación de las leucemias agudas en solo tres variedades, las cuales tienen muy bien definidos su pronóstico y tratamiento (7,10,11).

- Leucemia Aguda Linfoide B
- Leucemia Aguda Linfoide T
- Leucemia Aguda Mieloide

Tabla 4 Clasificación inmunológica de las Leucemias Linfoides Agudas

Leucemia	Variante	Ac. obligados	Ac. Opcionales
LAL T	Ninguna	CD7, CD3c, CD2, CD 34, CD45 y TdT	
LAL B	Pro-B B común Pre-B B	CD79a, CD19, CD10, Ig, cadenas μ , HLA-DR, TdT, CD 34 y CD45	CD20 Y CD38
MIELOBLÁSTICA	LAM 15:17++ LAM 15:17-	MPOc, CD13, CD 33, CD 117, CD34, CD15, HLA-DR Y CD45	CD36 Y CD64

Ac= anticuerpo LAL T = Leucemia aguda Linfoide T LAL B = Leucemia Aguda Linfoide B LAM= Leucemia Aguda Mieloide
CD= desiganción de grupo Ig= inmunoglobulina de superficie, TdT= tranferasa de desoxinucleotidos terminales identificados por anticuerpo monoclonal MPO= mieloperoxidasa citoplasmática identificada por anticuerpo monoclonal

Fuente: Transcrita por la tesista, obtenida de "Fundamentos de Hematología" 5ta edición, de los autores Guillermo José Ruiz Argüelles y Guillermo José Ruiz Delgado, página 170.

No todos los casos de leucemia linfoides aguda expresan antígenos para un solo linaje, existen reportes de casos donde las células expresan características de más de un linaje hematopoyético. Estos casos se subclasifican en las leucemias agudas con este tipo de expresión aberrante de antígenos, incluye casos de LLA que expresan antígenos mieloides asociados y casos de leucemias mieloides agudas que expresan antígenos linfoides asociados, las leucemias agudas de linaje mixto representan a un grupo heterogéneo de leucemias poco comunes y con escasa diferenciación, que poseen características de ambos linajes, es decir tanto de linfoides como de mieloides, se dividen en 3 tipos:

- LLA con expresión aberrante de antígenos
- LLA de linaje mixto
- Leucemias bifenotípicas (12,13).

En el caso del ISSSTEP, el panel de anticuerpos que se utilizó en este estudio es el siguiente:

Imagen 8 Anticuerpos utilizados para diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda



Factura: 0 **Toma:** 07/05/2021 17:22
Sucursal: Laboratorio De Referencia
Médico: A Quien Corresponda
Empresa: Instrumentos Y Equipos Falcon Sa De Cv
Impresión: 13/05/2021 09:23 **Estatus:*** Completo

Paciente:
Edad: **Sexo:** **Expediente:**

INMUNOFENOTIPO (2)

Centro de proceso: LCP

Muestra: VARIOS
 Método: CITOMETRIA DE FLUJO
 Examen

Intervalo de referencia	Resultado	Indicador
-------------------------	-----------	-----------

ESPECIMEN:

MEDULA OSEA

SOSPECHA DIAGNOSTICA:

**SINDROME
 LINFOPROLIFERATIVO/
 PROBABLE LEUCEMIA**

ANTIGENOS INVESTIGADOS:

CD1a, CD2, CD3, CD5, CD10, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD19,
 CD20, CD33, CD34, CD38, CD38, CD45, CD64, CD79a, CD117, HLA-
 DR, MPO Y TdT.

FLUOROCROMOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO:

10

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA:

ANTICOAGULADA CON EDTA -
 148,900---- LEUCOCITOS/UL
 EL PATRON DE DISPERSION INDICA LA PRESENCIA DE CELULAS
 DESTRUIDAS POR LO -
 QUE REQUIRIO TRATAMIENTO ESPECIAL
 (FUJACION/PERMEABILIZACION) -

CARACT. DE LAS CELULAS NEOPLASICAS:

TAMAÑO Y GRANULARIDAD HETEROGENEOS.

RESULTADO



SE DETECTO UNA POBLACION DE BLASTOS (ROJO) QUE
 REPRESENTA APROXIMADAMENTE EL 83.03% (123.632 CEL/UL)
 DEL TOTAL DE CELULAS, CON LA EXPRESION FENOTIFICA:
 CD10: HETEROGENEO CD79a: POSITIVO TENUE
 CD19: POSITIVO HLA-DR: POSITIVO TENUE
 CD20: NEGATIVO TdT: POSITIVO
 CD34: POSITIVO
 CD38: NEGATIVO
 CD45: POSITIVO TENUE

INTERPRETACION:

EL INMUNOFENOTIPO ES COMPATIBLE CON L. AGUDA LINFOIDE
 DE PRECURSORES B.

ANEXO

VER ANEXO

Fuente: Expediente Clínico de los pacientes estudiados en esta tesis, previa autorización para su uso por Departamento de enseñanza y el Departamento de Tecnologías de la Información asegurando el anonimato y confidencialidad de los pacientes.

Clasificación Citogenética

Los avances en el campo de la genética han permitido estudiar con mayor precisión las alteraciones genéticas. Los estudios citogenéticos y moleculares en las leucemias agudas son importantes para el diagnóstico, la estrategia terapéutica, el seguimiento y el pronóstico, la identificación de alteraciones moleculares específicas es actualmente un elemento indispensable para la estratificación de las leucemias en distintos grupos de pronóstico para su tratamiento adecuado. Entre los subtipos de leucemia aguda se han descrito asociaciones específicas con alteraciones cromosómicas que se utilizan como factor pronóstico y para estratificar grupos de riesgo, aspecto importante para definir alternativas de tratamiento. Hoy sabemos que las alteraciones genéticas de las neoplasias son, generalmente, los agentes causales de la enfermedad y definen distintos comportamientos biológicos, que se traducen en diferentes comportamientos clínicos y finalmente en pronósticos muy variables. En el caso de las leucemias agudas, se estima que incluso en 60% existe una alteración cromosómica, como las aneuploidías, rearrreglos estructurales, translocaciones, inversiones, deleciones, monosomías y trisomías, las translocaciones resultan en proteínas de fusión con funciones anormales y potentes propiedades oncogénicas, de estas alteraciones citogenéticas las más frecuentes en las LLA son las translocaciones $t(12;21)(p13;q22)$, $t(9;22)(q34;q11)$, $t(4;11)(q21;q23)$ y $t(1;19)(q23;p13)$, como consecuencia, a nivel molecular se forman los genes de fusión TEL-AML1, BCR-ABL, MLL-AF4, E2A-PBX1, respectivamente. Actualmente estudio de estas anomalías se realiza de manera rutinaria en laboratorios dedicados al diagnóstico y clasificación de las leucemias, el gen de fusión TEL/AML1 resulta de la translocación $t(12;21)(p13;q22)$ y es la alteración genética más común en leucemia linfocítica aguda infantil; sin embargo, esta translocación confiere buen pronóstico ya que se asocia con celularidad de pre B y con leucocitos menores de 50,000/ μL , el gen de fusión BCR-ABL, también llamado cromosoma Philadelphia, resulta de la translocación $t(9;22)(q34;q11)$, el cual codifica la síntesis de proteína p190, la cual es un tipo de proteína llamada tirosina cinasa, esta proteína causa que las células de la CML crezcan y se dividan sin control, este cromosoma Philadelphia aparece en el 2% de las leucemias linfocíticas

agudas en niños y hasta en el 25% en los adultos, su presencia se ha asociado con pronóstico sombrío y automáticamente el paciente se clasifica como riesgo alto, en cuanto al gen de fusión MLL-AF4 resultante de la translocación t(4;11) (q21;q23) se ha documentado incluso en 80% de las leucemias linfoides agudas en neonatos y alrededor de 2% de leucemias linfoides agudas de niños mayores de un año, su presencia se ha asociado con pronóstico sombrío, el siguiente gen de fusión es E2A-PBX1 resultante de la translocación t(1;19)(q23;p13) se asocia con una alta recaída a SNC, por lo tanto un mal pronóstico, en conclusión, uno de los rearrreglos génicos más estudiados es el E2A-PBX1, el cual predice la recaída aislada al SNC en pacientes con LLA. Actualmente, con el incremento en la intensidad de la quimioterapia en el subgrupo de pacientes con E2A-PBX1 positivo se ha logrado que estos tengan una sobrevida similar a la de pacientes clasificados como de riesgo estándar, los pacientes con leucemia linfocítica aguda que sean positivos para TEL-AML1 tienen un pronóstico favorable, pero los pacientes positivos al rearrreglo MLL-AF4, BCR-ABL y E2A-PBX1 tienen un pronóstico sombrío y son a menudo candidatos a un trasplante hematopoyético alogénico de células madre (14-16).

En México, en las instituciones públicas y en algunas privadas la búsqueda rutinaria de alteraciones citogenéticas y moleculares en cada paciente con leucemia aguda es limitada por la tecnología y los costos implicados. En nuestra institución ISSSTEP, se solicita solo la alteración BCR-ABL o también llamado cromosoma Philadelphia, su positividad nos habla de un mal pronóstico y clasificación del paciente en riesgo alto, y la utilización de terapia específica contra esta alteración cromosómica, en la imagen 21 se muestra un resultado que detecta la fusión BCR/ABL1 de un paciente tratado y diagnosticado por el asesor experto.

Imagen 9: Positividad Cromosoma Filadelfia

 **Laboratorios Ruiz**

Paciente: _____ **Factura:** 0 **Toma:** 14/05/2021 12:35
Edad: _____ **Sexo:** _____ **Expediente:** _____ **Sucursal:** Laboratorio De Referencia
Médico: A Quien Corresponda **Empresa:** Instrumentos Y Equipos Falcon Sa De Cv
Impresión: 24/05/2021 10:41 **Estatus:*** Completo

FUSION BCR/ABL1 (P190 Y P210, CROMOSOMA FILADELFIA, T(9;22)(Q34.1;Q11.2)) **Centro de proceso:** LCP
Muestra: SANGRE PERIFÉRICA/MÉDULA ÓSEA
Método: RT-PCR

Examen	Intervalo de referencia	Bajo intervalo de referencia	Dentro intervalo de referencia	Sobre intervalo de referencia	Indicador
RESULTADO					
	NO DETECTADA			DETECTADA, SUBTIPO e1a2	X
ESPÉCIMEN				SANGRE PERIFÉRICA	

- En el intervalo de referencia
- Diferente a valor de referencia
- Debajo del intervalo
- Selecciónar intervalo de acuerdo a la condición del paciente
- Arriba del intervalo

Garantía de calidad: Verificación sin costo de todo resultado imprevisto en un plazo de 3 días, previa solicitud escrita del médico tratante. Para los médicos el cálculo de la incertidumbre de los resultados cuantitativos está disponible previa solicitud por escrito.

Fuente: Expediente Clínico de los pacientes estudiados en esta tesis, previa autorización para su uso por Departamento de enseñanza y el Departamento de Tecnologías de la Información asegurando el anonimato y confidencialidad de los pacientes.

Completo el algoritmo diagnóstico

Después de haber realizado las pruebas diagnósticas, mediante el análisis morfológico, inmunofenotipo y citogenético se logra la clasificación de las leucemias ya sean en agudas o crónicas, mieloides o linfoides.

Estadificación Pronóstica

Las características iniciales del enfermo de LLA permiten predecir de cierta manera la respuesta a la terapéutica y la probabilidad de supervivencia prolongada o curación, esto nos indica que la enfermedad es heterogénea y variable en presentación, morfología, inmunología, citogenética y bioquímica, factores como la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico, cambios cromosómicos, si es una leucemia linfoide aguda de precursores B o T, influyen en la respuesta al tratamiento, las probabilidades de curación y el pronóstico, otras variantes que también interfieren son las propias del paciente, como la edad, el género, raza, estado nutricional, por ejemplo en los pediátricos, el estado nutricional es de importancia, ya que niños desnutridos responden menos favorablemente al tratamiento, la edad es otro factor importante conforme va aumentando la edad va disminuyendo la probabilidad de curación, los indicadores clínicos y de laboratorio, la respuesta al esteroide, respuesta a la inducción, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, enfermedad extramedular, infiltración al sistema nervioso central y las pruebas citogenéticas y moleculares se utilizan para clasificar los casos en grupos de riesgo, lo que será de utilidad para determinar el tipo de tratamiento.

En el cuadro comparativo número 22 se comparan los criterios que se utilizan para poder inferir un buen o un mal pronóstico, cabe resaltar que estos criterios son utilizados al momento del diagnóstico, pero durante el tratamiento o seguimiento de la enfermedad pueden presentarse complicaciones que re clasifican a un paciente de buen a mal pronóstico, esta información proporcionada por el asesor experto.

Tabla 5 Criterios de buen y mal pronóstico

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Género femenino	Género masculino
Rango de edad entre 2 a 10 años	Edad menor de 1 año y mayor de 15 años
Sin trombocitopenia	Elevada actividad tumoral al diagnóstico
Hiperploidia	Cuenta leucocitaria >50'000 al diagnóstico
TEL-AML 1	BCR-ABL
Precursores B	MLL-AF4
	E2A-PBX1
	Precursores T
	p-53 mutado

Fuente elaborada por la tesista, con información dada por su asesor experto. Hematólogo Dr. Adrián Morales Maravilla

La finalidad del tratamiento basado en una estratificación pronóstica es evitar las recaídas y aumentar la sobrevida libre de eventos al reducir la intensidad de la quimioterapia en los pacientes con LLA clasificados como de riesgo estándar e incrementando la intensidad de la quimioterapia para los pacientes clasificados como de alto riesgo (7,16).

Grupos de riesgo:

RIESGO ESTÁNDAR: El paciente debe reunir todos y cada uno de los siguientes criterios:

- Edad >1 y <10 años
- Luecocitos <20x10⁹ /ml al diagnóstico
- Inmunofenotipo no T
- Ausencia de infiltración del SNC y/o testes
- Citogenética (uno de los dos criterios es suficiente):
Alta Hiperdiploidía (51-67 cromosomas),
Índice de DNA 1,10-1,44 (siempre confirmado por otras técnicas citogenéticas)
- t(12;21) (p13; q22) Gen de fusión TEL-AML1
- Presencia de < 5% de blastos y < 0,1% de ERM en médula ósea (MO) en día +15 de la Inducción y al final de la inducción.

ALTO RIESGO: La existencia de cualquiera de los siguientes criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Alto Riesgo:

- t (9; 22) (q34; q11) Gen de fusión BCR ABL
- t(4;11) (q21q23) Gen de fusión MLL/AF4
- t (1;19) (q23, p13) Gen de fusión E2A PBX1 (alto riesgo de recaída a SNC)
- Citogenética
Hipodiploidía <44 cromosomas
Índice de DNA <0.81 (siempre confirmado por otras técnicas citogenéticas)
- 1.000 blastos en día 8 de la Inducción, en sangre periférica
- 25% de blastos y >10% de ERM en el día 15 de la Inducción, en médula ósea
- ERM > 1% en el día +33 de la Inducción, en médula ósea
- ERM > 0,1% antes de la Consolidación, en médula ósea

RIESGO INTERMEDIO: Aquellos pacientes que no reúnan los criterios de Riesgo Estándar ni de Alto Riesgo (7,16).

Tratamiento de Leucemias Linfoides agudas

Basado en el Protocolo Pethema

La administración de quimioterapia combinada, que incluye diversos agentes, como esteroides, antraciclinas, alcaloides de la vinca, L-asparaginasa, metotrexato, quimioterapia intratecal y radiación, ha logrado mejorar los desenlaces alcanzando supervivencias a largo plazo mayores a 90% a nivel mundial, sin embargo, en nuestro país la supervivencia a largo plazo ocurre en un 40-60% , La curación de la enfermedad se entiende como la REMISIÓN COMPLETA sostenida por más de 5 años, que es el objetivo.

El tratamiento se realiza en varias fases.

Prefase. Se utiliza Prednisona hasta la caracterización de la leucemia linfóide aguda, es decir hasta los resultados del inmunofenotipo y citogénica, esta fase se inicia cuando un hematólogo observa las características morfológicas en una laminilla de aspirado de médula ósea y lo orienta hacia el diagnóstico de leucemia linfóide aguda, el uso de prednisona es con un máximo de 7 días, también se da tratamiento triple intratecal, la finalidad de este tratamiento es evitar infiltración o recaída a sistema nervioso central y se da durante todo el tiempo que dura el tratamiento, la dosis debe ajustarse por la edad, los medicamentos utilizados son:

- Metotrexato (MTX)
- ARA-C Citarabina
- Hidrocortisona (en nuestra institución se utiliza en lugar de hidrocortisona se utiliza dexametasona)

Inducción a la remisión En esta fase se puede destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparaginasa, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo. Con el tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es del 70 al 90%. Los tratamientos de inducción cada vez son más agresivos lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la supervivencia de los pacientes

Esta fase inicial de tratamiento tiene una duración mínima de 28 días y máxima de 42 días de acuerdo a la clasificación por riesgo, dentro de esta se dilucidan dos subetapas, la inducción temprana o también llamada Inducción 1A que abarca el periodo comprendido dentro de los primeros 14 días y la inducción tardía o también llamada inducción 1B desde el día 15 al 42, hablando específicamente de nuestra institución ISSSTEP se evalúa la respuesta a los quince días o al final de la inducción 1A, se efectuará un aspirado de médula ósea con estudio morfológico y enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo, se dispone así de un único criterio (Enfermedad Mínima Residual) a lo largo del tratamiento para la toma de decisiones. Se considerara como:

- Respuesta lenta al tratamiento de inducción (evaluación al día 14). Presencia de $\geq 10\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción.
- Respuesta estándar al tratamiento de inducción (evaluación al día 14). Presencia de $< 10\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción.

Idealmente los pacientes tendrían que tener una ER $< 0,01\%$ al final de la inducción para que se considere que tienen ER negativa (respuesta inmunológica completa), a continuación en la imagen número 25 se muestra un estudio de Enfermedad Mínima Residual de un paciente diagnosticado con Leucemia Linfóide Aguda tratado en el ISSSTEP, el cual muestra presencia de $< 10\%$ blastos, (2.05%). Se omitió el nombre y número de expediente del paciente.

Imagen 10: Enfermedad Mínima Residual



Factura: 0 03/03/2021 12:32

Sucursal: Laboratorio De Referencia

Médico: A Quien Corresponda

Empresa: Instrumentos Y Equipos Falcon Sa De Cv

Impresión: 08/03/2021 16:20 Estatus:* Completo

Paciente:

Edad: 6 años Sexo: Masculino Expediente:

INMUNOFENOTIPO (2)

Centro de proceso: LCP

Muestra: VARIOS

Método: CITOMETRIA DE FLUJO

Examen	Intervalo de referencia	Resultado	Indicador
--------	-------------------------	-----------	-----------

ESPECIMEN:

MEDULA OSEA

INMUNOFENOTIPO PREVIO:

SI EN LCP: 2019-03-14
 EN M.O.: 18% DE BLASTOS: CD10+, CD19+, CD20+/-, CD34+/-, CD38+, CD45+/-, CD79a+, HLA-DR+, TdT+/-, IgS- Y CADENAS MU CITOPLASMICAS-

ANTIGENOS INVESTIGADOS:

CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD19, CD20, CD33, CD34, CD36, CD38, CD42a, CD45, CD64, CD71, CD79a, CD117, HLA-DR, MPO Y TdT.

FLUOROCROMOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO:

10

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA:

ANTICOAGULADA CON EDTA, -
 80,600---- LEUCOCITOS/uL
 CUMPLE CON CONDICIONES DE CALIDAD ANALITICA. -

RESULTADO

SE DETECTO UNA POBLACION DE LINFOBLASTOS B, DETENIDOS EN SU PROCESO DE MADURACION (ROJO), QUE REPRESENTA APROXIMADAMENTE EL 2.05% (1.652 CEL/uL) DEL TOTAL DE CELULAS, CON LA EXPRESION FENOTIPICA:
 CD4: POSITIVO TENUE
 CD10: POSITIVO
 CD19: POSITIVO
 CD20: POSITIVO TENUE
 CD34: NEGATIVO
 CD38: POSITIVO
 CD45: POSITIVO TENUE
 CD79a: POSITIVO TENUE
 HLA-DR: POSITIVO
 TdT: POSITIVO TENUE

SUGERENCIAS:

**CORRELACIONAR CON LOS
 DATOS CLINICOS DEL
 PACIENTE Y DEMAS
 ESTUDIOS
 COMPLEMENTARIOS**

ANEXO

VER ANEXO

Fuente: Expediente Clínico de los pacientes estudiados en esta tesis, previa autorización para su uso por Departamento de enseñanza y el Departamento de Tecnologías de la Información asegurando el anonimato y confidencialidad de los pacientes.

Tratamiento de Consolidación

La fase de Consolidación comienza inmediatamente después del fin de la fase de inducción y si las condiciones del paciente lo permiten, con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, con la posibilidad de administración de G-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos) para acelerar la recuperación de la granulocitopenia post-quimioterapia que debe iniciarse inmediatamente después de la fase previa. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposos o fuera del ciclo celular, al terminar esta fase de consolidación, se efectuará un AMO con estudio morfológico y enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo, existen unos requerimientos para iniciar la fase de consolidación, dentro de los cuales se encuentran:

- Estado general correcto
- Ausencia de infección grave
- Creatinina y aclaramiento de creatinina en nivel normal para la edad
- Pruebas hepáticas en nivel aceptable para la edad o Transaminasas ALT y AST no mayores a 5 veces su valor normal
- Bilirrubina no mayores a 2 veces su valor normal.
- Hemograma al menos con Leucocitos $\geq 1.500/\mu\text{l}$, Neutrofilos $\geq 500/\mu\text{l}$ y Plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Tratamiento de Mantenimiento

Los pacientes que sigan en remisión constatada por enfermedad mínima residual por citometría de flujo, la fase de mantenimiento comienza tras recuperar la hematopoyesis y con el paciente en buen estado general, lo que generalmente sucede 2 semanas después de terminar la última dosis de tratamiento quimioterápico intensivo, todos los pacientes reciben un tratamiento oral con 6 Mercaptopurina diario y Metotrexato semanal: Este tratamiento deben realizarlo hasta completar 2 años desde el diagnóstico. En caso de interrupciones del tratamiento de Mercaptopurina y/o Metotrexato se debe prolongar el tratamiento de mantenimiento el mismo número de semanas que se haya tenido que interrumpir

dicho tratamiento, adicionalmente se administrará una “reinducción” cada dos meses durante el primer año y cada tres meses durante el segundo año, al igual que la aplicación de intratecales, no debe suspenderse la mercaptopurina y el metotrexato los días de las reinducciones, también deben efectuarse enfermedad mínima residual de control al año del diagnóstico y a los dos años (una vez completado el mantenimiento) y siempre que se considere clínicamente indicado por sospecha de recidiva, hay que tener en cuenta que la recaída de la médula ósea, con o sin afección extra medular se interpreta como mal pronóstico. Otros factores que indican mal pronóstico son las recaídas. El objetivo del tratamiento y es lograr la curación completa, entendiendo esta como la remisión de todo signo y parámetro bioquímico, se entiende como remisión completa:

Normalización de laboratorios y clínica

- Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL,
- Laboratorios: Hb >12 g/L (sin necesidad de transfusiones)
Granulocitos >1x10⁹ /L,
Plaquetas >100x10⁹ /L (sin necesidad de transfusiones)
- Medula Ósea normocelular (M0) con menos de un 5% de blastos
- Sistema Nervioso Sin blastos en el LCR.

Citogenética

- Citogenética normal, en el caso de que se hubieran detectado alteraciones.

Inmunofenotípica:

- <0.1% de células inmunofenotipo leucémico

Se entiende como recaída: Detección de >5% de blastos en medula ósea o infiltración/recaída extramedular a algún sistema u órgano como SNC, testículos, ovarios, etc, en un paciente que había alcanzado la remisión completa (17-22).

Trasplante de medula Ósea: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un tratamiento prescrito para reconstituir el sistema hematopoyético, utilizado en algunos casos de LLA. En un trasplante de células madre para el cáncer se administran dosis muy elevadas de quimioterapia, a menudo junto con radioterapia para tratar de eliminar todas las células cancerosas,

sin embargo este tratamiento también elimina las células madre en la médula ósea, a esto se le denomina mieloablación o terapia mieloablativa, cada caso de leucemia linfocítica aguda es individualizado para decidir si el trasplante de médula ósea es el tratamiento indicado para el paciente, algunas de las indicaciones para la realización del trasplante de médula ósea son:

- El niño tiene características de alto riesgo, como una cifra elevada de glóbulos blancos al momento del diagnóstico
- Los análisis moleculares o citogenéticos de la LLA indican que la enfermedad es de alto riesgo
- La quimioterapia inicial del niño no logra la remisión en el plazo de los 28 días del inicio del tratamiento
- El niño presenta recidiva una vez o más tras la quimioterapia

Dependiendo del tipo de trasplante que se realiza, hay tres posibles fuentes de células madre para usar en trasplantes:

- Médula ósea (autólogo o alogénico)
- Torrente sanguíneo (autólogo o alogénico)
- Sangre del cordón umbilical de recién nacidos

Poco después del tratamiento mieloablativo con quimioterapia, se suministran células madre (trasplantadas) para que reemplacen a las células malignas que fueron eliminadas en la terapia mieloablativa. Las células madre de reemplazo se administran por vía intravenosa al receptor, con esto, se pretende lograr que las células trasplantadas se integren en la médula ósea, comiencen a crecer y a producir células sanguíneas sanas. A este proceso se le conoce como injerto, existen dos tipos principales de trasplantes de médula ósea, que se denominan en función de quién dona las células madre, el primero es el autotrasplante (autólogo): En un trasplante autólogo se usan las células formadoras de sangre del propio paciente, que se han extraído y almacenado previamente, por lo que el paciente es su propio donante. Una ventaja de este tipo de trasplante en comparación con el alogénico es que el riesgo de (enfermedad injerto contra hospedero) EICH es menor, el segundo es el alotrasplante (alogénico), en un trasplante alogénico se usan células formadoras de sangre sanas de un familiar, un donante no relacionado

o una unidad de sangre umbilical, de preferencia familiar de primer grado, y del género masculino. En el cuadro comparativo número 26, se realizó una comparación entre ambos tipos de trasplantes, es decir, trasplante autólogo y alogénico, información proporcionada por la experiencia del asesor experto de esta tesis (23-25).

Tabla 6 Tipos de Trasplante de Médula Ósea

AUTÓLOGO		ALOGÉNICO	
VENTAJAS	DESVENTAJAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Menor riesgo de EICH*	Mismo sistema inmune	Efecto injerto- contra-cáncer o injerto- contra-tumor.	Mayor riesgo de EICH
Mayores posibilidades de éxito del injerto	Sin efecto injerto-contra-cáncer o injerto-contra-tumor.	Propias células inmunitarias	Mayor riesgo de fracaso de injerto
No inmunosupresión prolongada	Contaminación injerto con neoplasia		Riesgo de infecciones provenientes de las células del donante.
Sin necesidad de realizar compatibilidad HLA			Riesgo de reinfecciones previas.
			Inmunosupresión prolongada
			Mayores tasas de mortalidad
			Alto costo

EICH: Enfermedad Injerto contra Huésped
HLA Antígeno Leucocitario Humano

Fuente: Elaborada por la tesista, con información dada por su asesor experto. Hematólogo Dr. Adrián Morales Maravilla

Complicaciones

Durante las 10 primeras semanas el paciente puede presentar complicaciones siendo la intensidad de la quimioterapia condicionante de defectos como pancitopenia o disminución en la quimiotaxis y la capacidad bactericida de los neutrófilos, predisponiendo al paciente a distintas complicaciones como bacteriemias, infecciones relacionadas a catéteres, infecciones de cavidad oral, faringe y esófago, intrabdominales, pulmonares, genitourinarias y piel, siendo las infecciones la causa de más morbilidad en estos pacientes, otro factor que predispone y perpetua las complicaciones infecciosas son la ruptura de barreras anatómicas per se que acompañan al tratamiento de quimioterapia, cerca del 85% de los microorganismos aislados cuando el paciente está neutropénico (complicación muy frecuente en estos pacientes) son bacterias Gram positivas y Gram negativas, dentro de las cuales se encuentran, *Staphylococcus aureus* que es la más frecuente, *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus epidermidis*, en cuanto a la infección por Gram negativos son causante de infecciones más graves y que ponen en peligro la vida de los pacientes con leucemia linfocítica aguda en tratamiento, es por esto que mientras recibe el tratamiento, se requiere vigilancia, prestando especial interés en las principales complicaciones como lo son las infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, síndrome de lisis temporal, la vigilancia y la detección temprana de estas complicaciones así como el apoyo hematológico es el pilar para tratar de disminuir al máximo la morbi/mortalidad que representa el tratamiento en esta enfermedad(26-28).

Factores que predisponen a la infección.

El niño oncológico en tratamiento ya sea con quimioterapia o con trasplante de médula ósea se encuentra en un estado continuo de inmunosupresión, que lo predispone a adquirir infecciones graves, esto se explica por varias causas, como la alteración cuantitativa y funcional de la serie granulocítica y del sistema monocito/macrófago, la rotura anatómica de la piel y mucosas por procedimientos invasivos y las alteración de la respuesta inmune humoral y celular. Es importante considerar que la neutropenia es uno de los factores más importantes que influyen tanto en la adquisición de la infección como en su tórpida evolución, actualmente se

acepta a nivel mundial y en nuestra institución ISSSTEP, que el riesgo de padecer una infección grave depende de la severidad y duración de la neutropenia, los pacientes con una cuenta de neutrófilos totales $< 500/\text{mm}^3$ tienen un mayor riesgo de padecer infecciones graves, y si durante la infección este número de neutrófilos tienen a bajar, aumenta todavía más la probabilidad de cursar con una infección grave, y en cuanto a la duración, si la neutropenia persiste por más de 2 semanas, el riesgo aumenta al doble y esto va aumentando conforme la neutropenia persista por más semanas, otro factor desencadenante es que la quimioterapia provoca alteraciones funcionales de la serie granulocítica y del sistema mononuclear macrofágico, todo ello se traduce en un riesgo elevado de infecciones bacterianas y fúngicas (29,30).


La integridad de la piel y mucosas constituye la primera barrera defensiva contra patógenos, pero teniendo en cuenta la invasión a estos pacientes disminuye drásticamente esta barrera, las agresiones a la integridad cutánea con procedimientos invasivos como colocación de catéteres intravenosos, frecuentes punciones venosas para vigilar al paciente, las biopsias y aspirados de médula ósea, las quimioterapias intratecales, entre otras, son causante de un porcentaje de eventos infecciones por Gram positivos (flora habitual en la piel) que padecen pacientes con esta enfermedad, también la mucosa el tracto gastrointestinal está dañada en la mayoría de los pacientes por efecto de la quimioterapia, constituyendo una de las principales fuentes de infección, ya sea por patógenos exógenos o endógenos, más del 80% de las infecciones microbiológicamente documentadas son causadas por gérmenes que forman parte de la microflora endógena y el restante 20% son patógenos adquiridos en el hospital, la importancia de la flora endógena es que se modifica mientras el paciente está hospitalizado y recibiendo antibióticos de amplio espectro que destrazan la flora beneficiosa, en estos pacientes, la flora endógena inocua es sustituida por nuevos microorganismos adquiridos en el hospital. Los episodios de fiebre y neutropenia son importantes en los pacientes oncológicos por su frecuencia, según la literatura consultada, aproximadamente una tercera parte presentará fiebre durante las fases de neutropenia severa, que como lo explicamos en párrafos anteriores, se entiende

como neutropenia severa a los neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, la neutropenia condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ellos los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es frecuentemente el primer y único signo de infección, por este motivo, al presentar neutropenia severa y fiebre es recomendable obtener cultivos e iniciar tratamiento empírico inmediatamente (31-34).

Imagen 11: Pancitopenia y neutropenia en un paciente con LLA

Pagina 1


HOSPITAL DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO I.S.S.S.T.E.P
AV. EMILIANO ZAPATA SIN NUMERO COL. SAN BALTAZAR CAMPECHE TELS: 551 02 00 EXT 1119



ISSSTEP

Paciente:
 Fecha Nacimiento: 03/03/2015 Edad: 5 Años
 Unidad: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
 Comentario: LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Fecha de toma: 22/04/2021 06:52
 Sexo: Masculino
 Expediente:
 Servicio:
 Folio Interno:



NOTA:

EXAMEN	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
--------	-----------	----------	-----------------------

HEMATOLOGIA

CITOMETRIA HEMATICA

FORMULA ROJA			
ERITROCITOS	2.05	x10 ⁶ / mm ³	*B 4.20 - 5.40
HEMOGLOBINA	5.70	g/dl	*B 12.50 - 18.00
HEMATOCRITO	16.40	%	*B 37.00 - 50.00
HEMOG. PROM x ERITROCITOS	27.80	pg	27.00 - 31.00
MCHC	34.80	g/dl	33.00 - 37.00
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO	80.00	fl	78.00 - 103.00
RDW	11.90		11.30 - 15.00
PLAQUETAS	54.00	x10 ³ / mm ³	*B 150.00 - 450.00
VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO	10.80	fl	7.80 - 11.00


FORMULA BLANCA			
LEUCOCITOS	0.70	x10 ³ / mm ³	*B 5.00 - 12.00

ANALISIS DE DIFERENCIAL			
NEUTROFILOS	42.80	%	40.00 - 80.00
LINFOCITOS	54.30	%	*A 24.00 - 38.00
MONOCITOS	2.90	%	2.00 - 10.00
EOSINOFILOS	0.00	%	0.00 - 6.00
BASOFILOS	0.00	%	0.00 - 4.00

VALORES ABSOLUTOS			
NEUTROFILOS	0.30	10/3 ul	*B 1.60 - 10.20
LINFOCITOS	0.38	10/3 ul	*B 0.40 - 5.50
MONOCITOS	0.02	10/3 ul	0.00 - 1.50
EOSINOFILOS	0.00	10/3 ul	0.00 - 0.84
BASOFILOS	0.00	10/3 ul	0.00 - 0.30

Validado por :

Responsable Sanitario



Q.F.B. MARIANA PEREZ SIERRA
 JEFA DE LABORATORIO

Fuente: Expediente Clínico de los pacientes estudiados en esta tesis, previa autorización para su uso por Departamento de enseñanza y el Departamento de Tecnologías de la Información asegurando el anonimato y confidencialidad de los pacientes.

Para que la cobertura antibiótica sea lo más adecuada posible es fundamental conocer la epidemiología y sensibilidad de los gérmenes infectantes en cada hospital, logrando así cubrir la mayoría de estos gérmenes y reducir la mortalidad., en cuanto a los pacientes que se tienen que someter a un trasplante de médula ósea, el trasplante implica un riesgo mayor de infecciones, inherentes al desequilibrio inmunológico de su enfermedad que se sinergiza por la administración de dosis altas de quimioterapia previas al proceso de trasplante (etapa de acondicionamiento), por lo que estos procesos infecciosos son un factor de riesgo, además los diferentes esquemas de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, ya sea mieloablativo o no mieloablativo, además de la irradiación corporal concomitante, afectan el sistema inmunitario, principalmente de las mucosas, un hecho curioso es que los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas alogénicos tienen mayor riesgo de infección debido al retraso del retorno de la función inmunitaria normal porque el injerto se da en un tiempo mayor comparado con los trasplantes autólogos, con respecto a los microorganismos es similar a los observados con los pacientes con neutropenia febril. los agentes causales de 81% de los casos fueron bacterias, se ha descrito que los *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus aureus* son los agentes más frecuentes en los procesos infecciosos en receptores de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la gravedad puede variar y la manifestación puede ser como bacteremia, neumonía, infecciones de tejidos blandos y enterocolitis, la infección fúngica ocurre en < 5% de los pacientes durante la neutropenia en trasplantados, *Candida sp* y *Aspergillus sp* son los dos agentes etiológicos principalmente involucrados, en cuanto a los virus, el citomegalovirus constituye el de mayor interés debido a que es responsable de los fracasos tempranos de los injertos y de la morbilidad en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con casos de encefalitis, neumonitis, aplasia medular y afectación retiniana. Son causadas por la reactivación (35-38).

Hepatotoxicidad y mielosupresión por quimioterapia

La lesión hepática inducida por fármacos debida a quimioterapia es una causa importante de morbilidad en enfermos oncológicos aunque sus manifestaciones clínicas son poco conocidas, los principales mecanismos subyacentes a la hepatotoxicidad relacionada con la quimioterapia se basan en la producción de metabolitos reactivos generados por reacciones de oxidación, daño inmunológico o alteraciones en la función mitocondrial. La hepatotoxicidad es una causa frecuente de interrupción de tratamiento en la fase de mantenimiento de la leucemia linfocítica aguda, el problema de esta suspensión es que aumenta el riesgo de recaída, de fracaso en el tratamiento e incluso de muerte, la parte negativa de esta complicación es que no existe algún método o terapia que nos ayude a reducirlo, depende del sistema de cada paciente, además de que es una complicación relativamente frecuente, en la actualidad el principal tratamiento de la leucemia linfocítica aguda es con la 6-mercaptopurina oral y el metotrexato oral e intratecal estos medicamentos son altamente efectivos para disminuir la celularidad y lograr la remisión de la enfermedad, sin embargo justamente estos medicamentos causan muy comúnmente hepatotoxicidad y mielosupresión, lo que condiciona detener el tratamiento hasta la recuperación y normalización de los parámetros bioquímicos, aumentando así el riesgo de recaída y mortalidad, hablando específicamente de la 6-mercaptopurina es un fármaco análogo de las purinas que requiere activación intracelular de la hipoxantina fosforribosil transferasa, su uso en esta enfermedad es gracias a que interfiere con la actividad enzimática del ácido desoxirribonucleico, esto provoca cambios en la estructura del ácido desoxirribonucleico lo que hace imposible el funcionamiento de las células leucémicas, provocando su apoptosis su mecanismo de acción es lo que la hace tan útil en esta enfermedad, sin embargo y como lo mencionamos en los párrafos anteriores, su uso se relaciona muy comúnmente con hepatotoxicidad, hablando del metotrexato, que es de hecho el más utilizado y una piedra angular para esta patología, ya que se utiliza como mantenimiento y también como tratamiento intratecal para evitar o tratar las infiltraciones a sistema nervioso central, es un análogo del ácido fólico, y como las células necesitan el ácido fólico para proliferar, al inhibir este metabolito es

imposible la multiplicación de las células leucémicas, es decir el metrotexate cumple principalmente dos funciones, una es al ser un anti metabolito le da una función anti proliferativa e inmunosupresora al controlar cuanto ácido fólico está disponible para la célula de nuevas células para la nueva síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos, pero al igual que la 6 mercaptopurina es metabolizada en el hígado y si existe predisposición genética del paciente muy fácilmente presentará hepatotoxicidad. Para que se hable de hepatotoxicidad se debe contar con análisis bioquímicos, ya que muchas veces no existe una sintomatología característica, por lo tanto para diagnosticar hepatotoxicidad se debe cumplir al menos uno de los siguientes:

- Nivel de Alanina Amino Transferasa (ALT) ≥ 5 veces superior al límite superior de la normalidad
- Fosfatasa alcalina ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad
- ALT ≥ 3 veces superior al límite superior con elevación simultánea de los niveles de bilirrubina a más de 2 veces por encima del límite superior de la normalidad

Para determinar que la lesión hepática es debida a la quimioterapia, hay que descartar enfermedades infecciosas, metabólicas, autoinmunes y hereditarias (39-43).

Se presenta una imagen de un paciente tratado por el asesor experto de esta tesis y por la tesista, el cual cumple con los criterios bioquímicos para decir que tiene hepatotoxicidad, este paciente en particular tiene niveles de ALT de 947 UI/L, es decir más de 5 veces su valor máximo normal (41 UI/L)

Imagen 12 Hepatotoxicidad en un paciente diagnosticado con LLA

Página 1

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO I.S.S.T.E.P
 AV. EMILIANO ZAPATA SIN NUMERO COL. SAN BALTAZAR CAMPECHE TELS: 551 02 00 EXT 1119



Paciente:
 Fecha Nacimiento: 03/03/2015 Edad: 5 Años
 Unidad: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
 Comentario: LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Fecha de toma: 19/04/2021 12:59
 Sexo: Masculino
 Expediente:
 Servicio:
Folio Interno:



NOTA:

EXAMEN	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
QUIMICA CLINICA			
GLUCOSA	157	mg/dl	*A 74 - 109
NITROGENO UREICO (BUN)			
BUN EN SUERO	17.29	mg/dl	7.00 - 18.00
UREA EN SUERO	37.00	mg/dL	16.60 - 48.50
CREATININA (CREAT)	0.48	mg/dl	*B 0.50 - 1.20
BILIRRUBINAS			
BILIRRUBINA TOTAL	0.36	mg/dl	0.00 - 1.20
BILIRRUBINA DIRECTA	0.18	mg/dl	0.00 - 0.30
BILIRRUBINA INDIRECTA	0.18	mg/dl	0.00 - 0.30
ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT/TGP)	947.40	U/L	*A 0.00 - 41.00
ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST/TGO)	344.00	U/L	*A 0.00 - 40.00
FOSFATASA ALCALINA	245.00	U/l	*A 35.00 - 129.00
DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	529.00	U/L	*A 135.00 - 225.00
CALCIO (Ca)	9.34	mg/dl	8.60 - 10.00
FOSFORO	3.98	mg/dl	2.50 - 4.50
CLORO (Cl)	103.80	mmol/L	101.00 - 111.00
POTASIO EN SUERO	4.01	mmol/L	3.50 - 5.10
SODIO EN SUERO	139.00	mmol/L	136.00 - 145.00
MAGNESIO	2.24	mg/dL	1.60 - 2.60

Validado por : .

* Resultados fuera de rango. B = Bajo, A = Alto

CERTIFICADO ISO 9001/2015 : No MX19-00077

Fuente: Expediente Clínico de los pacientes estudiados en esta tesis, previa autorización para su uso por Departamento de enseñanza y el Departamento de Tecnologías de la Información asegurando el anonimato y confidencialidad de los pacientes.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral es per se una urgencia oncológica, debido a la alta mortalidad que presenta, este síndrome es resultado de la acelerada liberación al torrente sanguíneo de los productos intracelulares de las células leucémicas destruidas por la quimioterapia, como esto es súbito la capacidad renal se satura, los desechos bioquímicos son excesivos para procesarlos y esto aunado a la enfermedad y a los estragos de la quimioterapia, aumentan considerablemente el riesgo de morir, el desequilibrio sérico por estos desechos producen las manifestaciones clínicas y bioquímicas inherentes. Este síndrome puede presentarse en cualquier tipo de cáncer al iniciar la quimioterapia, siendo más fáciles en tumores grandes o que involucre un número muy elevado de células, es por esto que es común en las neoplasias hematológicas, ya que al afectar un grande número de células es de suponer que al iniciar la quimioterapia serán también destruidas un alto número de células, además de que las neoplasias de este tipo lo presentan comúnmente, también existen otras condiciones que pueden incrementar el riesgo de padecerlo como un elevado número de leucocitosis al momento del diagnóstico, es muy importante saber que paciente tiene el riesgo de padecerlo y como diagnosticarlo oportunamente para instaurar rápidamente el tratamiento y reducir la mortalidad. A diferencia de la hepatotoxicidad y la mielosupresión que no existe manera de prevenirlo o de reducir el impacto, en el síndrome de lisis tumoral se puede instaurar un tratamiento previo a iniciar la quimioterapia cuando se prevé que ocurrirá por las condiciones propias de la neoplasia o del paciente, esto se puede lograr manteniendo al paciente en vigilancia estrecha en la terapia intensiva, con personal capacitado, como enfermeras, oncólogos, hematológicos y dando tratamiento con base en hiperhidratación, diuréticos, alopurinol, para tratar de eliminar todos los productos tóxicos y ayudar al riñón para no saturarlo, este síndrome se origina por la súbita liberación de elementos intracelulares que son tóxicos en grandes cantidades, por la destrucción del tumor, como lo son ácidos nucleicos, potasio y fosfato y se liberan hacia el torrente sanguíneo, la capacidad renal es superada por excreción de varios iones y cationes, entre ellos potasio, calcio, ácido úrico, magnesio y fósforo, y su subsecuente elevación en

concentraciones séricas, mencionamos anteriormente que se presenta generalmente al iniciar el tratamiento con quimioterapia pero puede también ocurrir de manera espontánea, si es inducida por los medicamentos se presenta casi siempre en los primeros cinco días de iniciado dicho tratamiento, y extrapolándolo a las leucemias linfoides agudas esta se presenta comúnmente en la etapa de inducción a la remisión, los factores de riesgo identificados para desarrollar síndrome de lisis tumoral se enlistan a continuación (44-47).

- Tipo de tumor: linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma difuso de células grandes, leucemia linfocítica aguda, y algunos tumores sólidos
- Volumen tumoral: Deshidrogenasa Láctica más de dos veces su valor normal, Leucocitos totales mayor de 50 000, metástasis hepáticas o afección de órganos intra-abdominales
- Función renal: insuficiencia renal previa, oliguria
- Niveles basales de ácido úrico: mayor de 8 mg
- Respuesta efectiva al tratamiento citotóxico: variable

Las principales alteraciones que ocurren en el síndrome de lisis tumoral son la hiperuricemia, la hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y uremia. En este contexto, la estrategia terapéutica implica una correcta reposición de fluidos, la alcalinización de la orina, el uso de agentes hipouricemiantes y en situaciones donde el tratamiento médico fracasa, se pueden utilizar técnicas de reemplazo renal, en cuanto a las manifestaciones Clínicas: Generalmente los pacientes exhiben una gama de signos y síntomas asociadas a los trastornos metabólicos como náusea, vómito, diarrea, letargia, edema, retención hídrica, insuficiencia cardíaca, arritmias, convulsiones, calambres, tetania, síncope, muerte súbita. Los exámenes paraclínicos empleados en el síndrome de lisis tumoral, comprenden determinaciones séricas de electrolitos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, así como azoados: urea, creatinina; además de la determinación de deshidrogenasa láctica, ácido úrico, biometría hemática y examen general de orina; también se indica un electrocardiograma, dado que se propician alteraciones por elevación del potasio sérico: onda T alta y picuda, arritmias o asistolia. Por último, debe determinarse el estado de los gases arteriales (48,49).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Linfocítica Aguda es un problema de salud a nivel mundial y nacional, tiene un alto impacto en las esferas de salud, económicas y psicológicas, debido a que la población más afectada es la pediátrica. Si bien no afecta un gran número de pacientes, la letalidad de esta enfermedad es mucho más elevada en países en vías del desarrollo, como lo es nuestro país, con una elevada tasa de morbi/mortalidad. A pesar de la amplia bibliografía y conocimiento actualmente disponible, sigue siendo una causa de un número elevado de defunciones en nuestro país, por distintos motivos, los principales y más alarmantes es la falta de tratamiento a nivel institucional, el elevado costo del tratamiento cuando no se cuenta con ninguna seguridad pública, el retraso en el diagnóstico ya sea por falta de sospecha por parte del primer médico tratante, pero principalmente por la falta de auxiliares diagnósticos, lo que nos impide tener un diagnóstico certero rápidamente, el reducido número de hematólogos capacitados para realizar trasplantes de médula ósea, los recursos son limitados a nivel institucional y la mayoría de la población afectada no cuenta con el recurso suficiente para costearlo por su cuenta, por lo tanto, uno de los objetivos de esta tesis es poder llegar al diagnóstico temprano y oportuno con los pocos recursos que se cuentan y dar el tratamiento indicado en el menor tiempo posible desde la sospecha hasta el diagnóstico definitivo y así elevar al máximo la supervivencia y calidad de vida de las personas afectadas con esta patología. El objetivo de esta tesis es conocer la prevalencia y evolución de la Leucemia Linfocítica Aguda en el grupo más afectado, que es el pediátrico, y un grupo que frecuentemente es poco estudiado debido a su baja prevalencia, que es el grupo de Adolescentes y Adultos Jóvenes (AyA), sin embargo es igual de importante, debido al impacto que tiene a nivel salud, psicológico y productivo, ya que muchas veces los pacientes afectados son los proveedores de su familia, ocasionando así repercusiones en la estructura principal de la sociedad, la familia, tanto económicos como emocionales, siendo abrumador el impacto y cambio radical y súbito que tiene la vida de estos pacientes, aunado a todas estas adversidades que pasa la familia al recibir el diagnóstico, ahora se tiene que lidiar con la realidad de un país en vías de desarrollo como lo es México, por tal motivo uno de los

principales objetivos de esta tesis y la manera en que queremos impactar es que con los recursos limitados que contamos podamos tener un diagnóstico oportuno y certero y otorgar el mejor tratamiento posible en el entorno en el que estamos y así reducir la morbi/mortalidad de esta enfermedad, dando respuesta a la siguiente pregunta elaborada por la tesista con la ayuda de sus asesores, experto y metodológico:

¿Cuál es la prevalencia y evolución de la leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos y grupo AyA tratados en el servicio de hematología en el periodo de tiempo comprendido del 1 de Enero 2006 al 31 Julio 2021 del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General.

Determinar la prevalencia y evolución de Leucemia Linfocítica Aguda en pacientes pediátricos y grupo AyA tratados en el servicio de Hematología del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla, durante el periodo de tiempo comprendido de 1 de Enero del 2006 al 31 de Julio del 2021.

5.2 Objetivos Específicos.

- Determinar la distribución, grupos de edades y género de pacientes con LLA en los grupos de edad seleccionados
- Identificar si existe algún patrón en los estudios de laboratorio que pueda predecir la buena o mala respuesta en estos pacientes
- Identificar cual es la complicación más frecuentemente observada en pacientes con este diagnóstico en nuestra institución.
- Identificar el porcentaje de pacientes que tienen protocolo pronóstico completo de acuerdo a clasificación MIC.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal en el que se seleccionaron a 34 pacientes diagnosticados con Leucemia Linfóide Aguda, atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) durante el periodo de tiempo comprendido del 1 de Enero 2006 al 31 de Julio 2021.

Se obtuvo la información de los expedientes clínicos electrónicos y físicos del Departamento de Tecnologías de la Información mediante una solicitud por escrito y firmando por la tesista, asegurando la confidencialidad de los nombres y datos de los pacientes que fueron utilizados para fines de investigación de esta tesis.

De un total de 466 pacientes atendidos en el servicio de Hematología en el ISSSTEP, se seleccionó a los pacientes con el diagnóstico de Leucemias, tanto Mieloide como Linfóide, Aguda y Crónica se redujo la población a 153 pacientes, después se separaron a los pacientes con el diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda reduciendo la población a 102 pacientes, finalmente y como último criterio, se incluyeron solamente a los pacientes con edad de 1 a 25 años (pediátricos y grupo AYA) que es nuestro grupo de estudio, contando con un universo de 34 pacientes que cumplen con estas características. Se realizó una búsqueda minuciosa en plataformas como PubMed utilizando el término "Leukemia", considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos, Guías de práctica clínica, Revista de Hematología de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, biblioteca virtual de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), páginas oficiales de la Organización Mundial de la Salud, International Agency for Research on Cancer, The Global Cancer Observatory, Organización Panamericana de la Salud, Secretaría de Salud del Gobierno de México.

No se aplicaron restricciones de idioma a la búsqueda. El análisis estadístico se realizó por medio de Excel, utilizando gráficas y tablas, representando valores absolutos y valores porcentuales de las variables cualitativas utilizadas en esta investigación, así como calcular la incidencia de esta patología, tema de la tesis.

7. RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1 de enero de 2006 al 31 de Julio del 2021, se estudiaron 466 pacientes que es la población hematológica atendida en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, nuestra población total estudiada fue de 34 pacientes pertenecientes a los grupos pediátricos, Adolescentes y Adultos Jóvenes, en los que se diagnosticó leucemia linfocítica aguda de acuerdo al logaritmo utilizado en dicha institución.

Cumpliendo el objetivo principal de esta tesis, se evaluó la prevalencia de la Leucemia Linfocítica Aguda, teniendo en cuenta la población hematológica total del ISSSTEP, resultando una prevalencia de 7.29%, esta prevalencia es ligeramente más alta que las estadísticas publicadas por Global Can en Marzo 2021, sin embargo tenemos que tener en cuenta que nuestra población es pequeña, de 34 pacientes, comparada con la población mundial estudiada por GlobalCan.

Cuadro 1 Prevalencia de la Leucemia Linfocítica Aguda

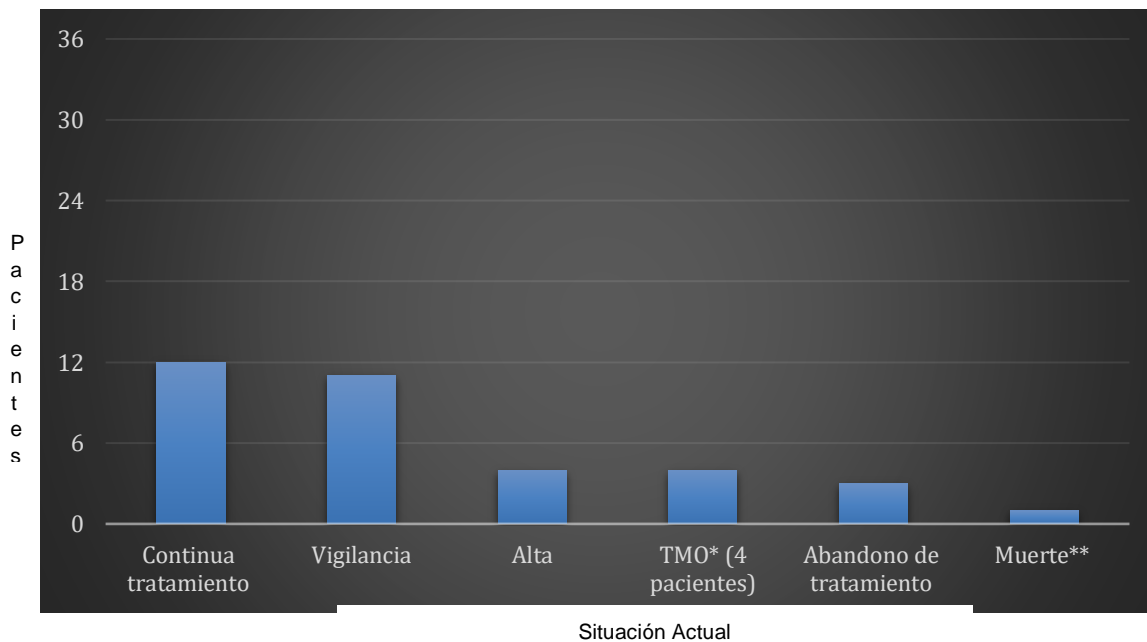
$$\begin{array}{l} \text{Tasa de prevalencia} = \frac{\text{Número de casos}}{\text{Población total}} \times 100 \\ \\ \text{Tasa de prevalencia} = \frac{34}{466} \times 100 = \mathbf{7.29\%} \end{array}$$

Fuente: Elaborado por la tesista

El siguiente objetivo fue conocer la evolución de los 34 pacientes estudiados en esta tesis, al finalizar esta investigación los 34 pacientes se encontraban en diferentes etapas o historia natural de la enfermedad, 12 pacientes se encontraban aún en

tratamiento, ya sea en inducción, mantenimiento o consolidación representando el 35%, 11 pacientes estaban en vigilancia, es decir, ya no necesitaban quimioterapia pero aún no cumplían con el periodo necesario para considerar su curación, lo que es equivalente al 32%, 4 pacientes cumplieron con los requisitos de tiempo y laboratoriales como enfermedad mínima residual negativa para inducir su curación y ser dados de alta, es decir el 12%, 4 pacientes fueron sometidos a trasplante de médula ósea, representando el 12%, cabe mencionar que de estos 4 pacientes trasplantados, un paciente murió debido a infección por SARS COV 2 días después de haber sido sometido a trasplante , siendo de hecho, la única defunción registrada en toda la investigación, representando una mortalidad de 3% incluida ya en el porcentaje de los pacientes trasplantados y finalmente en 3 pacientes se desconoce el desenlace o su situación actual, ya que una paciente se cambió de hospital por decisión propia y 2 pacientes abandonaron el tratamiento, estos 3 pacientes representan al restante 9%. (Grafica 6, 7 y Tabla 7)

Gráfica 6 Situación Actual de pacientes estudiados en esta investigación

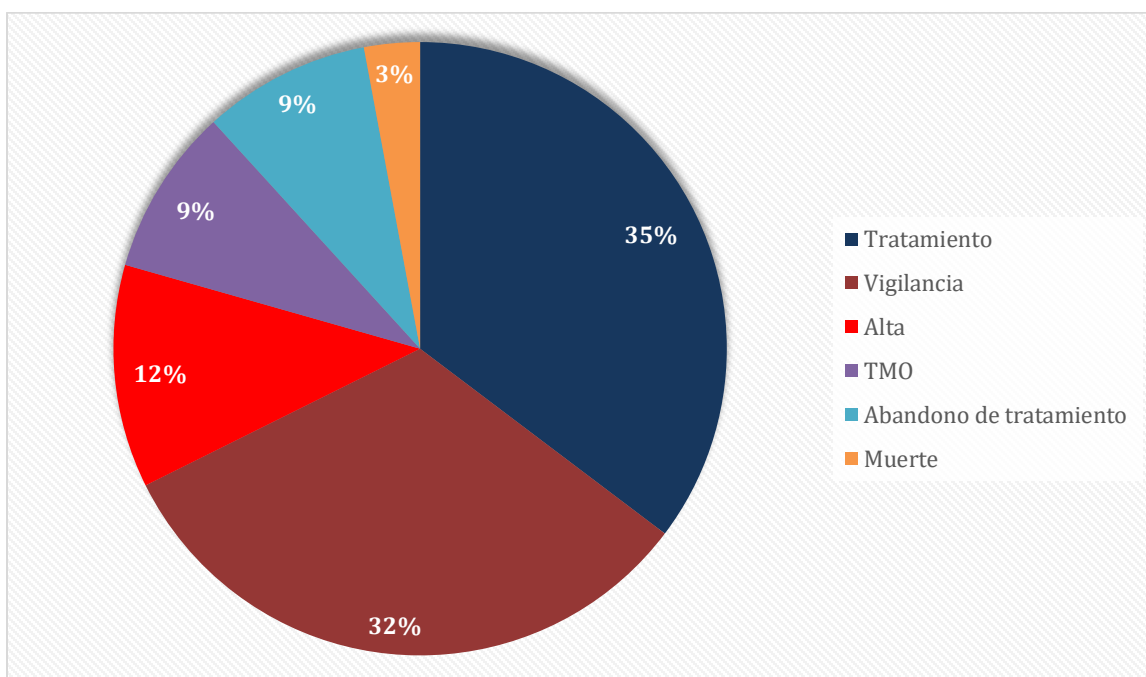


*Uno de los pacientes incluidos en estos 4 pacientes murió, siendo el único caso de defunción en esta investigación por lo tanto también se incluyó en la categoría de "Muerte"

** Paciente muerto, también incluido en la categoría de TMO* (Trasplante de Medula Ósea)

Fuente: Elaborada por la tesista

Gráfica 7 Situación Actual pacientes con leucemia linfoide Aguda



Fuente: Elaborada por la tesista

Tabla 7 Situación Actual Pacientes con Leucemia Linfoide Aguda

Situación	Número de pacientes	Porcentaje
Tratamiento	12	35.29%
Vigilancia	11	32.35%
TMO*	4	11.76%
Alta	4	11.76%
Abandono de tratamiento o cambio de hospital	3	8.82%
Muerte**	1	2.94

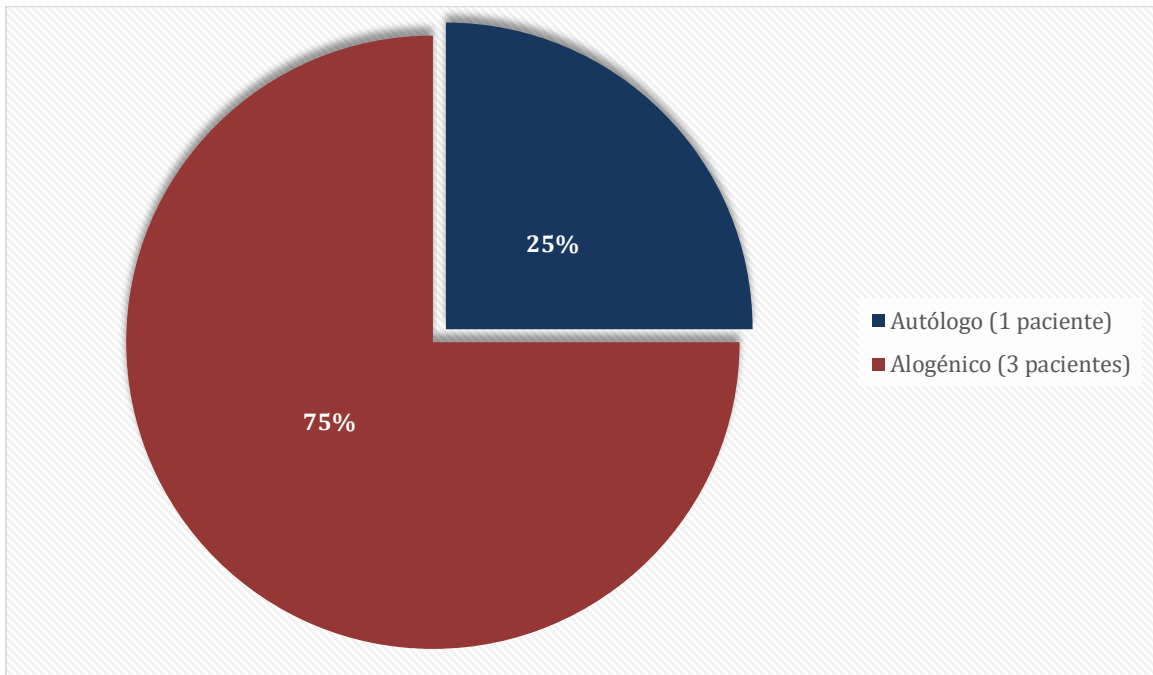
*Uno de los pacientes incluidos en estos 4 pacientes murió, siendo el único caso de defunción en esta investigación por lo tanto también se incluyó en la categoría de "Muerte"

** Paciente muerto, también incluido en la categoría de TMO* (Trasplante de Medula Ósea)

Fuente: Elaborada por la tesista

Con respecto al Trasplante de Médula Ósea, fueron 2 los tipos que se utilizaron, el Autólogo y el Alogénico, siendo un paciente sometido al tipo Autólogo representado el 25% y 3 al tipo Alogénico, es decir, el 75% del total de los Trasplante de Médula Ósea. (Gráfica 8)

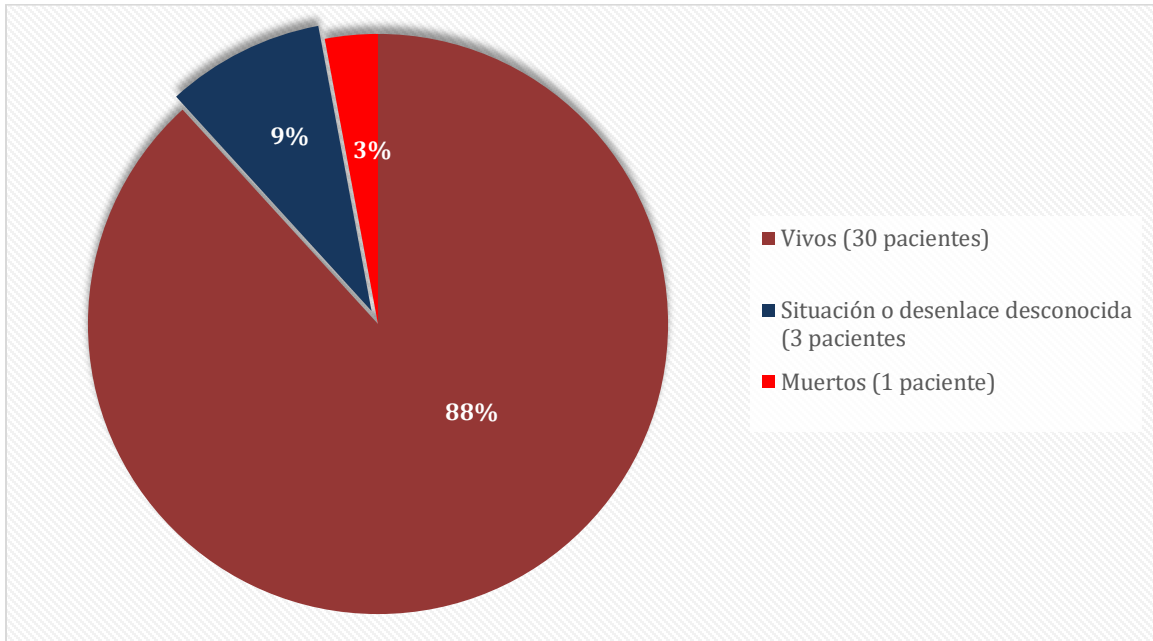
Gráfica 8 Tipo de Trasplante de Médula Ósea



Fuente: Elaborada por la tesista

Finalmente, se clasifican de manera global, la información que se tiene hasta el momento de terminada la investigación, de la situación de los pacientes estudiados, nombrando esta gráfica como Supervivencia de pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda. (Gráfica 9)

Gráfica 9 Supervivencia Pacientes Leucemia Linfoide Aguda



Fuente: Elaborada por la tesista

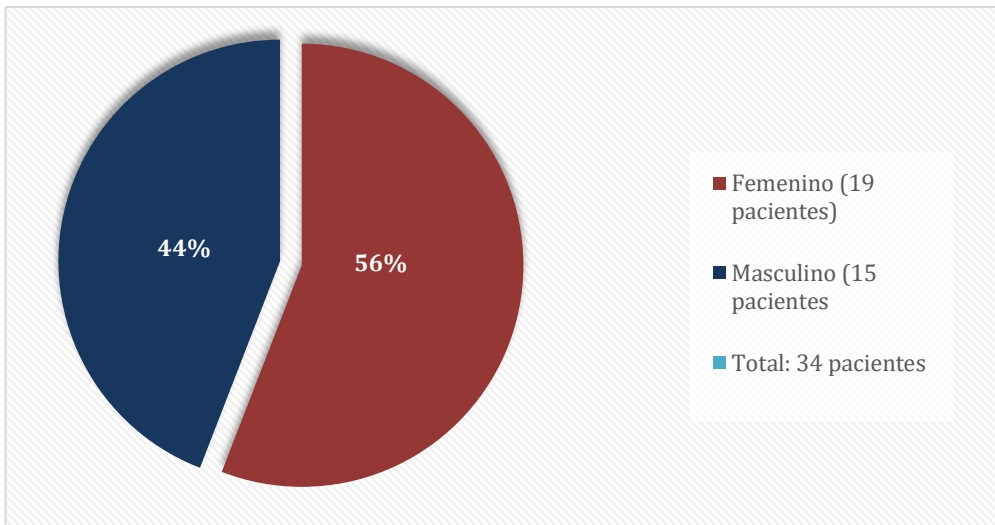
El siguiente objetivo es determinar la distribución, los grupos de edad y género de los pacientes estudiados, las edades van desde 1 año de edad hasta los 25 años, siendo la edad promedio 9.5 años, y en su mayoría del género femenino con 19 casos representando un 56% de la población y 15 casos del género masculino, representando un 44%, como se muestra en la tabla número 8 y en la gráfica número 10.

Tabla 8. Distribución de edad y género de la población en estudio.

Características demográficas	Número de casos (%)
Género	
Masculino	15 (44%)
Femenino	19 (56%)

Fuente: Elaborada por la tesista

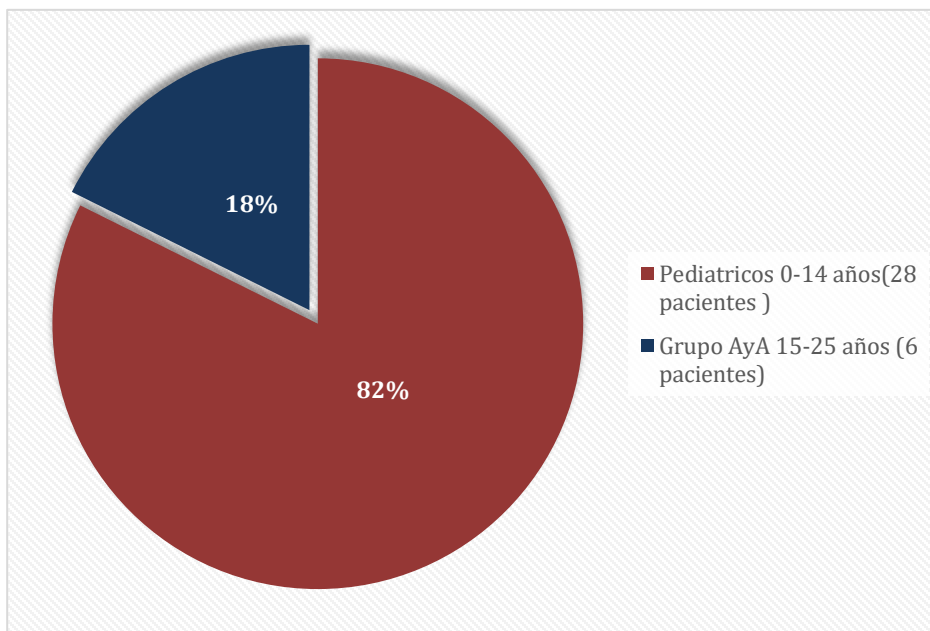
Grafica 10. Género de los pacientes pediátricos y del grupo AyA diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda en el ISSSTEP.



Fuente: Elaborada por la tesista

Respecto al grupo más afectado, los resultados fueron para el grupo pediátrico, 28 pacientes, lo que equivale al 82% y para el grupo AyA 6 pacientes, es decir, el 18% (Gráfica 11)

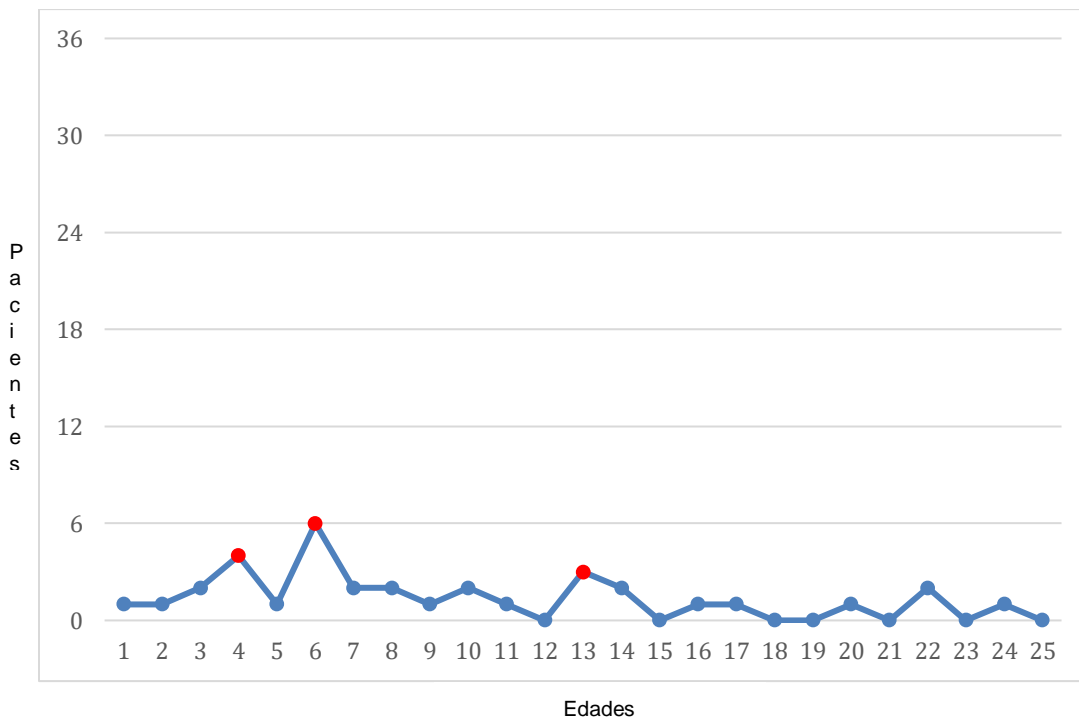
Gráfica 11: Distribución grupo Pediátrico y Grupo AyA



Fuente: Elaborada por la tesista

Continuando con la edad, la edad iba desde el año de edad hasta los 25 años, con un promedio de 9.5 años, siendo la más afectada la de 6 años, con 6 representantes, 4 años con 4 y 13 años con 3 respectivamente, también podemos observar en esta grafica el comportamiento inversamente proporcional entre el aumento de la edad y la disminución del número de pacientes afectados (Gráfica 12)

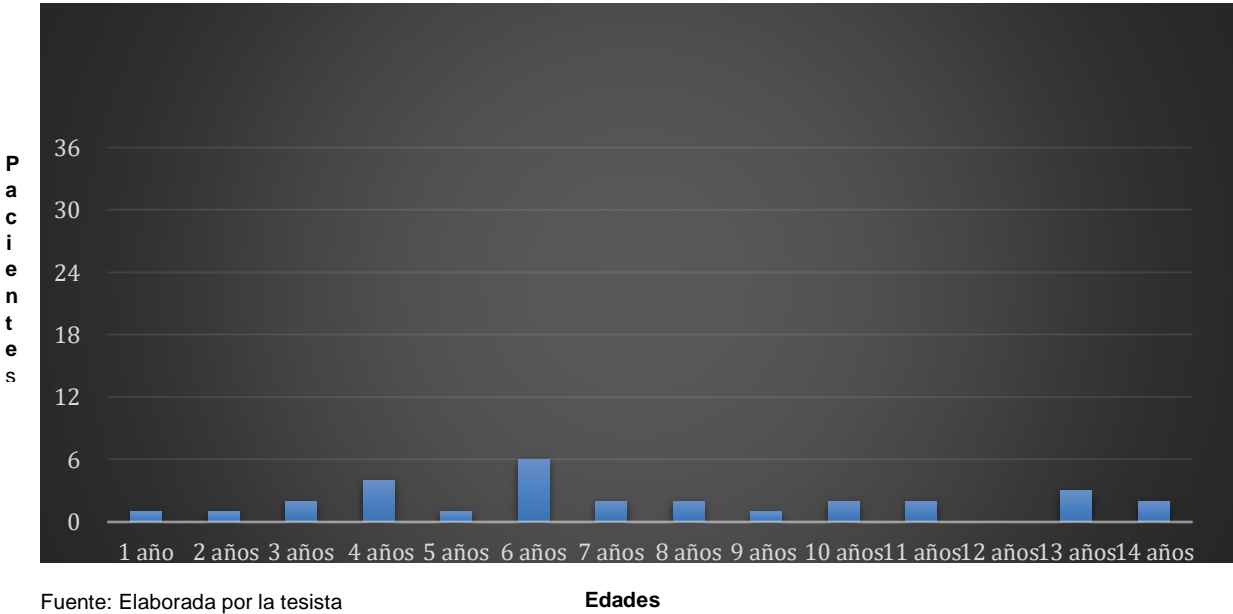
Gráfica 12: Comportamiento de la Leucemia Linfoide Aguda respecto a la edad



Fuente: Elaborada por la tesista

El mayor número de pacientes se presentó en el grupo pediátrico, con 28 representantes y en el grupo AyA con 6, se observa que en el primer grupo se encuentra la mayor concentración de estos y conforme avanza la edad va disminuyendo. (Gráficas 13 y 14)

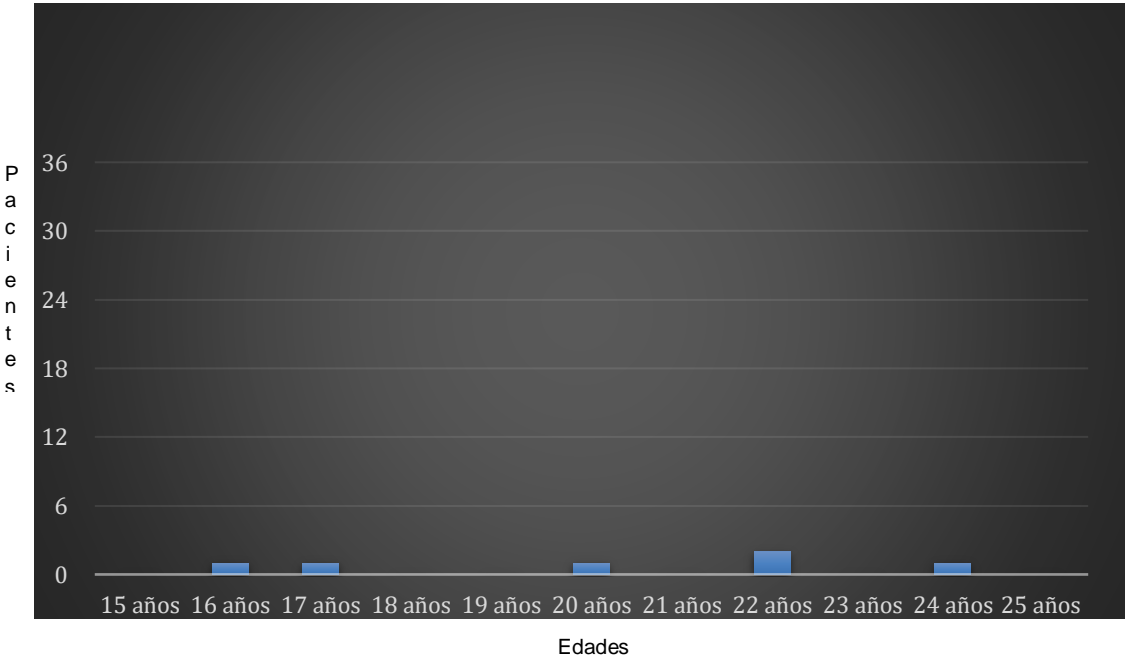
Gráfica 13: Pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en Grupo Pediátrico



Fuente: Elaborada por la tesista

Edades

Gráfica 14 : Pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda en Grupo AyA

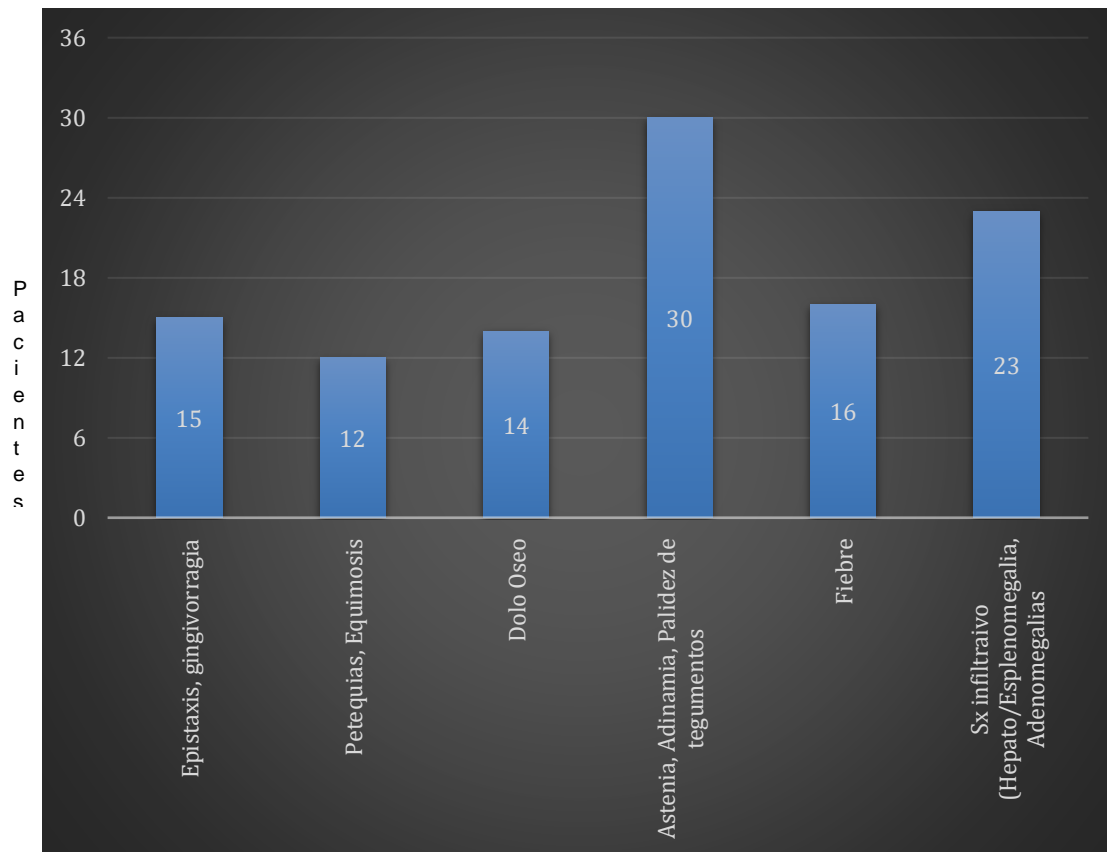


Fuente: Elaborada por la tesista

Edades

Respecto a las manifestaciones clínicas con las cuales se presentaron estos pacientes, se estudiaron, graficaron y analizaron las 10 más encontradas, las 3 principales fueron el síndrome anémico con 30 pacientes, seguido del síndrome infiltrativo y en tercer lugar se encontró la fiebre con 16 pacientes (Gráfica 15)

Gráfica 15 Presentación Clínica de pacientes con Leucemia Linfoide Aguda

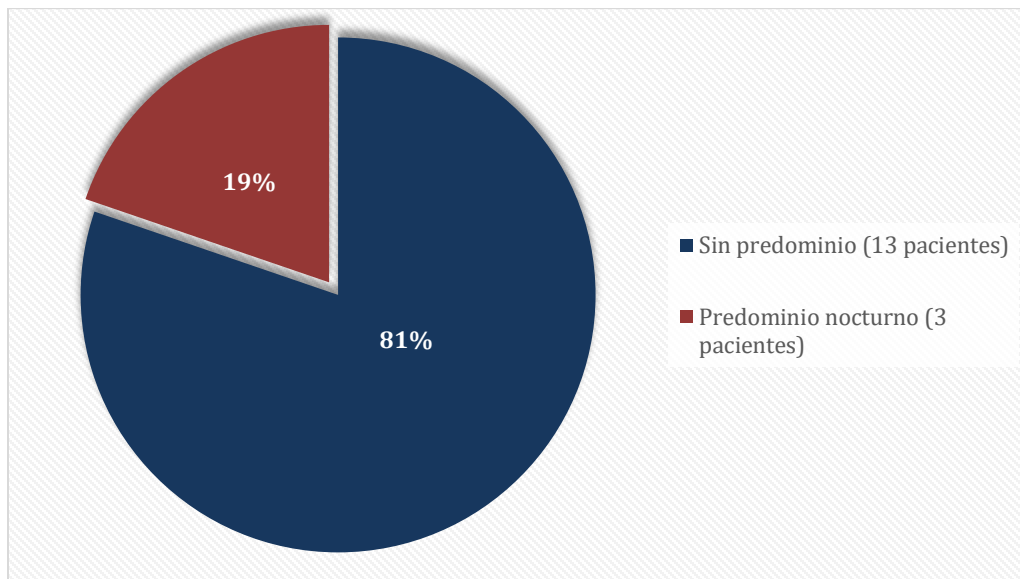


Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico

Fuente: Elaborada por la tesista

Respecto a la fiebre, de los 16 pacientes en 13, es decir el 81%, fue sin predominio y en 3 de ellos, que es lo equivalente a 19%, el predominio fue nocturno. (Gráfica 16)

Gráfica 16 Patrón de la Fiebre en pacientes con LLA



Fuente: Elaborada por la tesista

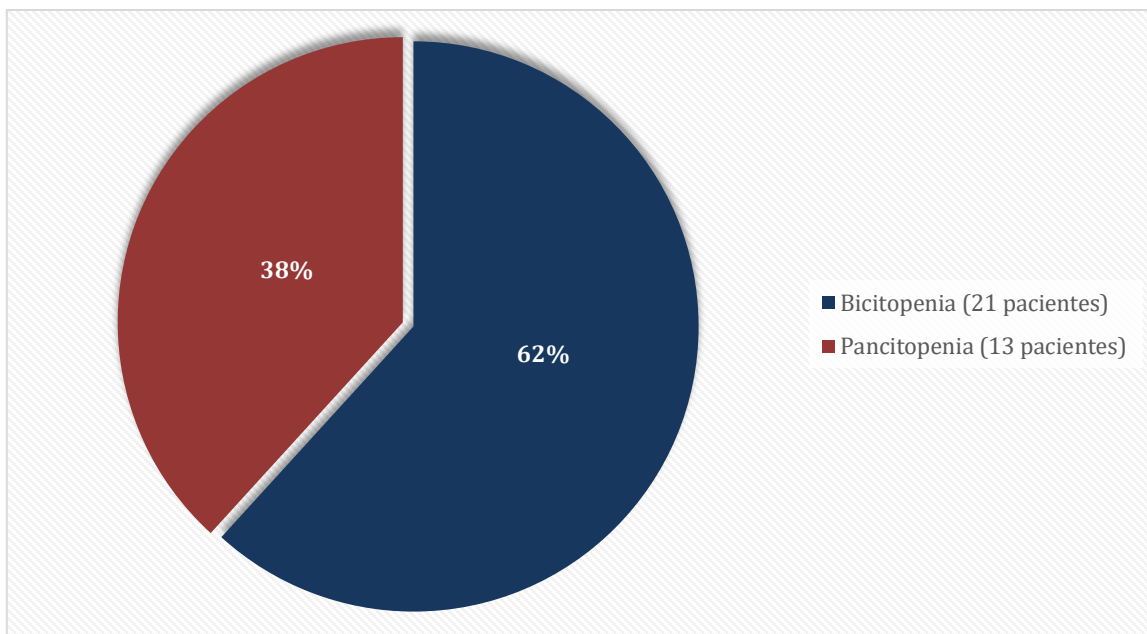
Se analizaron las principales alteraciones en los laboratorios al momento del diagnóstico, encontrando que las principales fueron en la biometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático, sin embargo, entre estas dos, la mayoría fueron halladas en la biometría hemática. La bicitopenia fue encontrada en 21 pacientes, es decir el 38% y los restantes 13 presentaron pancitopenia, lo que equivale al 62% del total. (Tabla 9 y Gráfica 17)

Tabla 9 Principales manifestaciones hematológicas

Manifestación Hematológica	No. Pacientes
Bicitopenia	21
Pancitopenia	13
Leucocitosis (>10´000)	(8 pacientes, incluidos en los pacientes con bicitopenia)

Fuente: Elaborada por la tesista

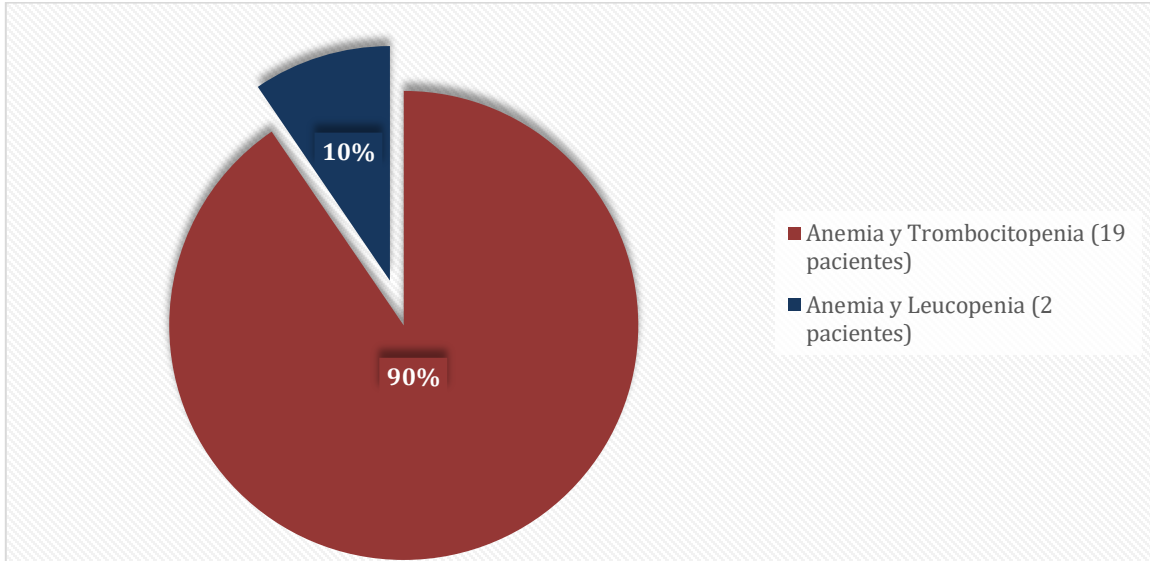
Gráfica 17 Alteraciones Hematológicas en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoide Aguda



Fuente: Elaborada por la tesista

Como podemos observar, la alteración hematológica que más veces se encontró en los pacientes, fue la bicitopenia, sin embargo, no siempre fueron las mismas series las que resultaron afectadas, en 19 de estos 21 pacientes las series afectadas fueron la hemoglobina y las plaquetas, provocando así, anemia y trombocitopenia en el 90% y en el restante 10% fue la hemoglobina y los leucocitos, dando como resultado anemia y leucopenia. (Gráfica 18)

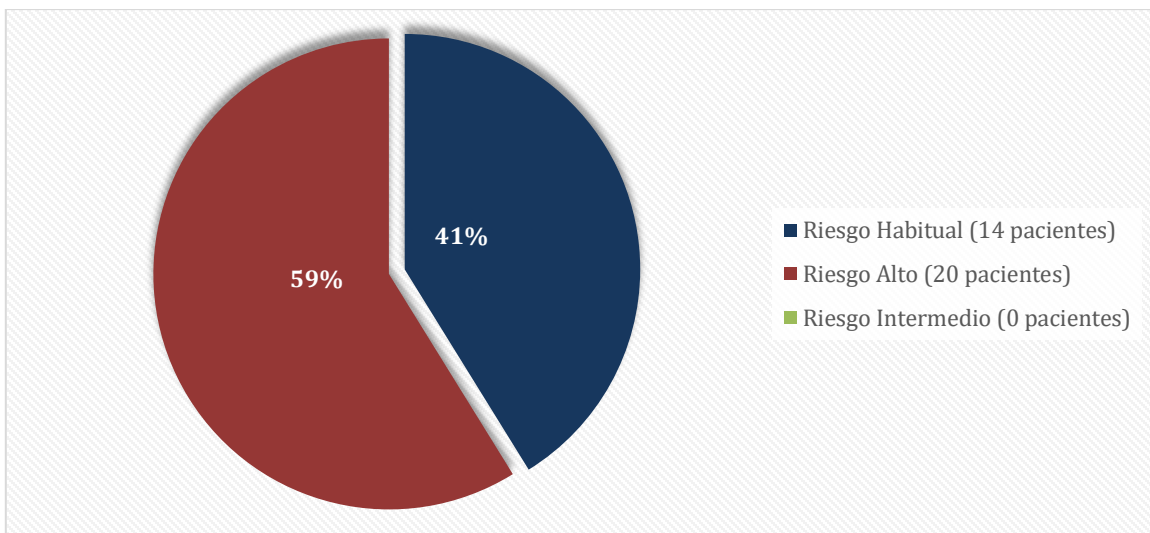
Gráfica 18: Bicitopenia como Alteración Hematológica



Fuente: Elaborada por la tesista

Cuando ya tenemos el diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda mediante el algoritmo diagnóstico utilizado en el ISSSTEP y conocemos la situación en la que se presenta el paciente al momento del diagnóstico, es decir con los auxiliares diagnósticos, debemos de clasificar a los pacientes en riesgo alto, intermedio o habitual, con la finalidad de dar un tratamiento específico y un pronóstico. En este grupo de 34 pacientes, 14 pacientes fueron clasificados como riesgo habitual y 20 como riesgo alto, representando el 41% y el 59% respectivamente. (Gráfica 19)

Gráfica 19 Clasificación de riesgo en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda



Fuente: Elaborada por la tesista

Los pacientes que fueron clasificados como riesgo alto cumplieron 1 o más de los criterios utilizados, por ejemplo, pacientes que al momento del diagnóstico eran mayores a 10 años también tuvieron Cromosoma Philadelphia positivo o estirpe T, es por esto que algunos aparecen en más de 1 criterio. (Tabla 10)

Tabla 10. Pacientes con Riesgo Alto

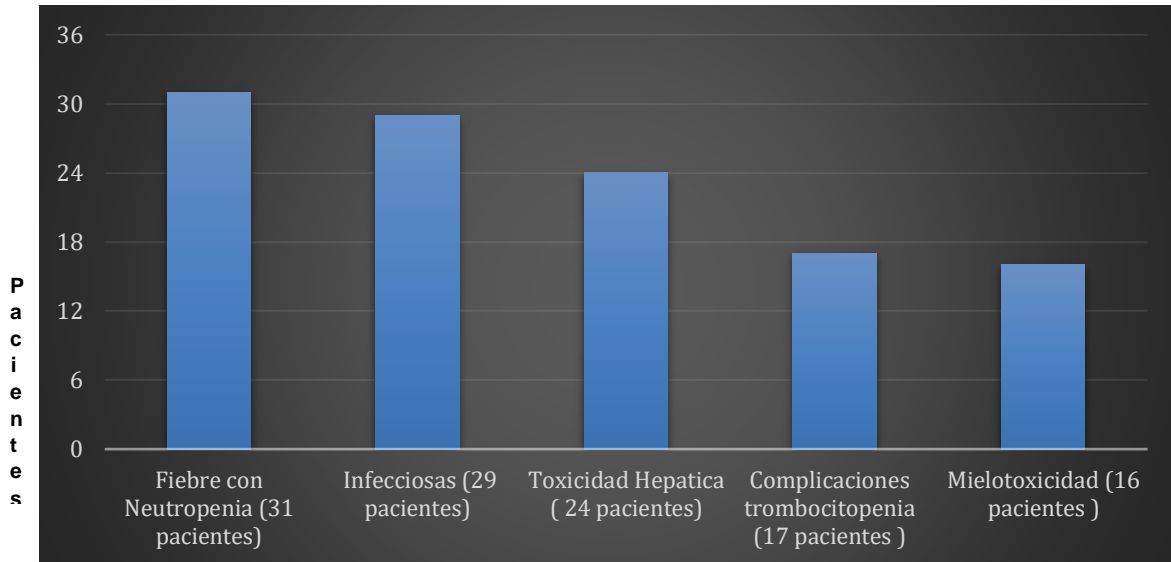
Riesgo alto por:	No. de pacientes
Edad	12
Recaída a SNC, M.O o taste	4 (2 incluidos en edad porque además de tener recaída tenían >10 años)
Cromosoma Philadelphia (BCR-ABL) (12-21)	2 (1 incluido en edad porque además de ser Cromosoma Philadelphia tenía >10 años)
Subtipo T	1
Enfermedad Mínima Residual > 20	2
Leucocitos > 20´000	4 (2 incluidos en edad porque además de tener leucocitosis >20000 tenían >10 años)
Infiltración a SNC, Tastes desde el Dx	2 (Los 2 incluidos en edad porque además de tener infiltración a algún órgano tenían >10 años)
Marcador Aberrante	2 (Los 2 incluidos en edad porque además de tener marcadores aberrantes tenían >10 años)

Fuente: Elaborada por la tesista

Con el objetivo de conocer y estar preparados para manejar las principales complicaciones a la que estos pacientes se enfrentarán, se analizaron las que con más frecuencia se registraron, siendo las tres principales, la Neutropenia febril con 31 pacientes, es decir que estuvo presente en el 91%, la segunda en frecuencia fueron las complicaciones infecciosas en 29 de los 34 pacientes, lo que equivale al

85%% y en tercer lugar se encontró la toxicidad hepática en 24 pacientes correspondiente al 71% (Grafica 20,21 y Tabla 11)

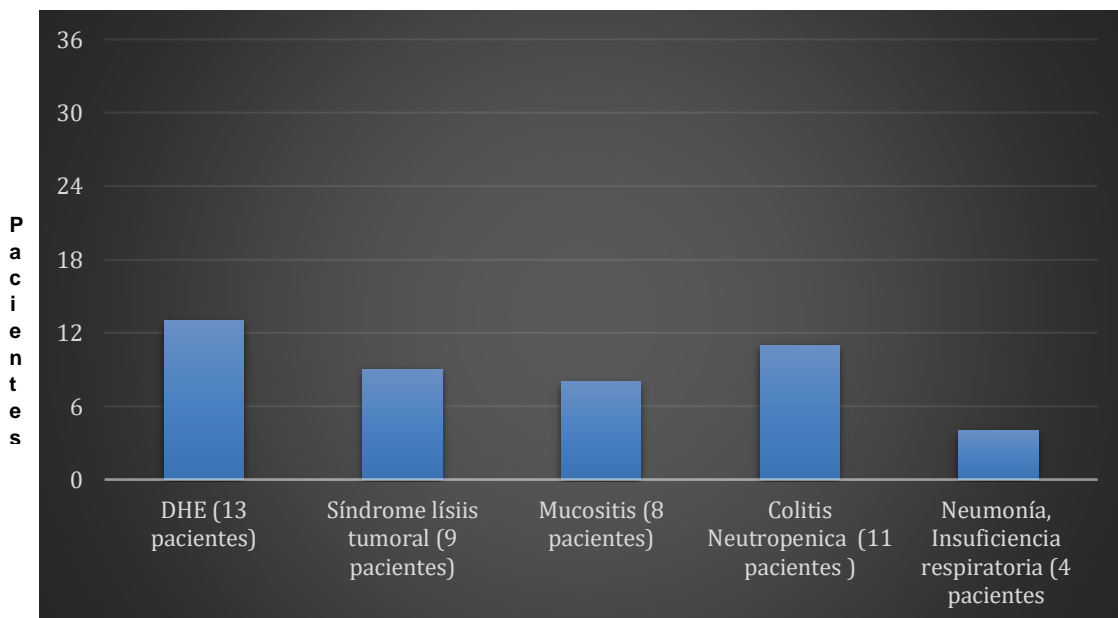
Gráfica 20: Las 5 principales complicaciones presentadas durante el tratamiento de Leucemia Linfoide Aguda



Fuente: Elaborada por la tesista

Complicación

Gráfica 21: 5.º- 10.º complicaciones presentadas durante el tratamiento de Leucemia Linfoide Aguda



DHE: Desequilibrio Hidro Electrolítico

Complicación

Fuente: Elaborada por la tesista

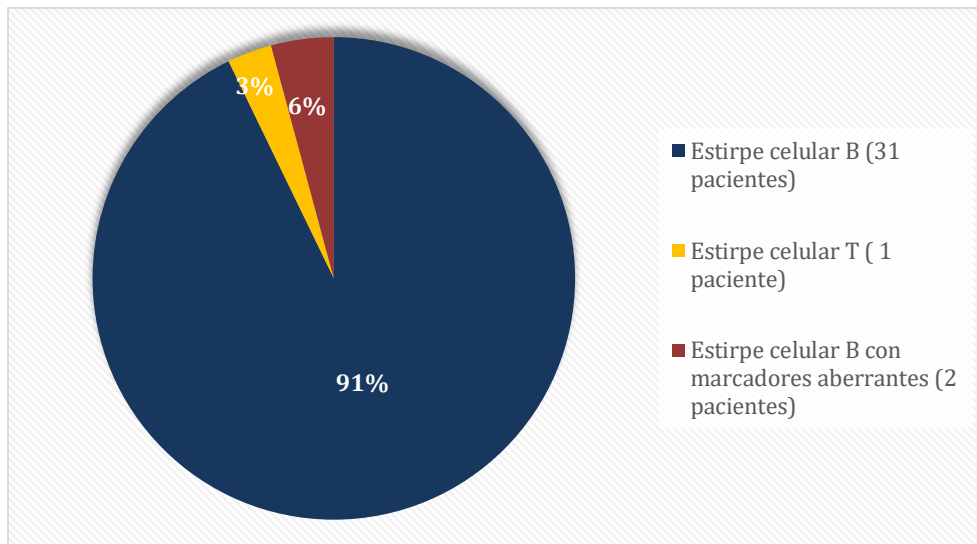
Tabla 11. Complicaciones

Complicación Presentada	Porcentaje de pacientes que la presentaron
Fiebre con neutropenia	91.17%
Infecciosas	85.29%
Toxicidad hepática	70.58%
Complicaciones por trombocitopenia	50%
Mielotoxicidad	47.05%
Desequilibrio hidroelectrolítico	38.23%
Colitis Neutropénica	32.35%
Síndrome de Lisis Tumoral	26.47%
Mucositis	23.52%
Neumonía, Insuficiencia Respiratoria	11.76%

Fuente: Elaborada por la tesista

En cuanto al del inmunofenotipo, internacionalmente se reporta que el subtipo más encontrado en la población es la Leucemia Linfocítica Aguda pre B; en nuestra serie también fue el subtipo más encontrado, diagnosticada por inmunofenotipo en 31 pacientes representando el 91% del total, el estirpe pre B pero con marcadores aberrantes para tipo T o mieloide fue encontrado en 2 pacientes, es decir en el 6% y el subtipo T fue hallado en solamente 1 paciente lo que equivale al 3% del total, como lo vemos ilustrado en la gráfica 22.

Gráfica 22: Estirpe celular en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoide Aguda



Fuente: Elaborada por la tesista

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla es un Organismo Público Descentralizado del Gobierno del Estado de Puebla, sectorizado al Sector Salud. Su población abarca trabajadores, jubilados, pensionados de las Instituciones Públicas y sus beneficiarios, la población derechohabiente es de residencia en la capital del estado y en municipios, en cuanto a nuestra población en específico, es decir la población afectada con LLA, se concentra mayormente en la capital del estado, siendo originarios de esta ciudad, sin embargo al ser un hospital de tercer nivel son referidos de hospitales de primer y segundo nivel de municipios aledaños para su diagnóstico y tratamiento, encontrando los siguientes municipios de donde son originarios los pacientes estudiados en esta investigación, como lo podemos observar en la tabla número 12.

Tabla 12: Población derechohabiente del ISSSTEP con LLA del grupo pediátrico y grupo AyA por municipio de residencia habitual

LOCALIDAD	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Puebla capital	22	64%
Zacatlán	3	9%
Izúcar de matamoros	2	6%
San Pedro Cholula	2	6%
Atlixco	1	3%
Huachinango	1	3%
San Martín Texmelucan	1	3%
Tehuacán	1	3%
Chalchicomula de Sesma	1	3%

Fuente: Elaborada por la tesista

Como último objetivo de esta tesis, se encontró que el 100%, es decir, los 34 pacientes, tuvieron el protocolo diagnóstico completo de acuerdo a clasificación MIC.

8. DISCUSIÓN

La leucemia linfocítica aguda es el tipo de cáncer pediátrico más frecuente, ocupando el primer lugar en este grupo etario, dato obtenido del sitio oficial de la Secretaría de Salud del Gobierno de México 2019, la tasa de incidencia por género reportada por la International Agency for Research on Cancer, OMS, the Global Cancer March 2021 fue en el género femenino de 6 casos por cada 100'000 mujeres y en el género masculino de 4.9 casos por cada 100'000 hombres, en cuanto al subtipo de leucemia, el más común, de acuerdo a los artículos más recientes utilizados y citados en esta tesis fue el estirpe Linfocítica Pre B, en países desarrollados la supervivencia y curación es mayor al 80%, sin embargo en países en vías de desarrollo, como lo es México, la supervivencia va de un 20-60%, según datos de la Organización Mundial de la Salud 2021, esta disparidad es debida a diferentes factores, pero, con base en los artículos utilizados en esta tesis y la experiencia del asesor experto, el hematólogo Dr. Adrián Morales Maravilla los más frecuentes y no relacionados con la enfermedad per se son, falta del diagnóstico de manera oportuna, ya sea por falta de sospecha por el médico tratante, o la falta de métodos diagnósticos a nivel institucional, falta de medicamentos, falta de hematólogos expertos en trasplante, entre otras, todas estas reflejan el motivo de la desigualdad entre países en vías de desarrollo y los desarrollados, hablando de los demás grupos etarios, se tiene menos investigación e información, debido a que no son el principal grupo afectado, y entre estos grupos, el menos estudiado es el grupo de adolescentes y adultos jóvenes AyA (15-25 años) lo que podría traer como consecuencia, una menor inversión en la investigación, lo que a su vez reduce las posibilidades de mejoras en su diagnóstico y tratamiento, aunado a esto, este grupo muchas veces no está incluido en ningún programa de salud pública, debido a que ya no se encuentran en una institución educativa o en un trabajo que les brinde este beneficio, y en la mayoría de las ocasiones no cuentan con el recurso económico para costearlos por sí mismos, trayendo consigo una alta morbi/mortalidad y afectando las esferas económicas psicológicas y sociales, uno de los objetivos de esta tesis es despertar el interés de estudio de este grupo poco investigado debido a su baja pero importante incidencia. En los países

subdesarrollados como lo es el nuestro, es común la ausencia de registros poblacionales de cáncer o el subregistro, y se desconocen las verdaderas dimensiones del problema. Lo anterior explica el por qué la mayoría de las investigaciones son enfocadas al grupo pediátrico y una menor inversión e investigación en los demás grupos etarios.

Un total de 466 pacientes son atendidos en el servicio de hematología en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla ISSSTEP, 34 de estos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para esta investigación, se evaluó la prevalencia de la Leucemia Linfocítica Aguda, teniendo en cuenta la población hematológica total del ISSSTEP, resultando una prevalencia de 7.29%, esta prevalencia es ligeramente más alta que las estadísticas publicadas por Global Can en Marzo 2021, sin embargo tenemos que tener en cuenta que nuestra población es pequeña, de 34 pacientes, comparada con la población mundial estudiada por GlobalCan, esto está ilustrado en el cuadro número 1 en la sección de resultados.

Los resultados del presente trabajo coinciden con lo mencionado respecto al grupo de edad más afectada, del total de los 34 pacientes estudiados fue el grupo pediátrico el que ocupó el primer lugar con un total de 28 pacientes, representando el 82 %, y el grupo AyA con un total de 6 pacientes, representando el 18%, lo que coincide con las estadísticas de la American Cancer Society, en su publicación titulada “Estadísticas importantes sobre la leucemia linfocítica aguda” publicada en enero 2021, en la que menciona que el riesgo de leucemia linfocítica aguda es mayor en pacientes pediátricos, luego el riesgo se reduce lentamente hasta la mitad de la década de los 20 años, y vuelve a elevarse otra vez lentamente después de los 50 años de edad. El comportamiento de la enfermedad respecto a la edad en los pacientes estudiados en esta tesis fue similar a lo descrito en la mayoría de los artículos, como el antes mencionado, donde las tres edades que más representantes tuvieron fueron 4 , 6 y 13 años, con 4 , 6 y 3 representantes respectivamente, es decir, la edad que más representantes tuvo fue la de 6 años, siendo así la edad más afectada, lo que demuestra nuestra hipótesis, el grupo

pediátrico es el más afectado y conforme va avanzado la edad, la incidencia va disminuyendo, la edad promedio encontrada fue de 9.5 años

Respecto al género, gracias a los grandes registros poblacionales de cáncer a nivel mundial, por ejemplo la última actualización de la International Agency for Research on Cancer, OMS, the Global Cancer March 2021, conocemos el patrón epidemiológico de las leucemias linfoides agudas, que suelen afectar principalmente a mujeres. Sin embargo, este patrón se basa mayormente en datos provenientes de países desarrollados. México, al no contar con un registro poblacional constante y confiable nos basamos en los datos epidemiológicos de la Organización Mundial para la Salud o, en algunos casos, éstos provienen de reportes sobre la experiencia y lo observado en una institución, en su mayoría hospitales de concentración como lo es el hospital en el que se realizó esta investigación, el ISSSTEP, contando con población de Puebla capital, municipios y comunidades aledañas. En nuestra población estudiada el 56% corresponde al género femenino y el 44 % al género masculino, coincidiendo así con los resultados de los artículos y datos utilizados para la elaboración de esta tesis. Bajo este contexto surge la necesidad de seguir desarrollando trabajos de epidemiología descriptiva sobre las leucemias linfoides agudas. Una de las razones del diagnóstico tardío y por ende, de la elevación de la morbi/mortalidad de los pacientes afectados por la leucemia linfocítica aguda, es entre otras, la falta de sospecha por parte del médico tratante, esto además de ser alarmante, es inaceptable, motivo por el cual hemos decidido estudiar las principales manifestaciones clínicas y alteraciones en los laboratorios con las que se presentaron nuestros pacientes, los resultados muestran que las tres principales manifestaciones clínicas encontradas fueron, en primer lugar el síndrome anémico manifestado por astenia, adinamia y palidez de tegumentos presente en 30 de los 34 pacientes, lo que significa que del 100% de nuestros pacientes, el 88% presentaron síndrome anémico, la segunda manifestación clínica en orden de frecuencia fue el síndrome infiltrativo manifestado por hepato/esplenomegalia y adenopatías inguinales, cervicales y/o axilares presente en 23 pacientes, es decir el 68% de los pacientes lo presentaron al

momento del diagnóstico, la tercera manifestación encontrada fue la fiebre, presente en 16 pacientes, así pues, presente en el 47% de la población estudiada.

En la gráfica número 15, además de las 3 manifestaciones más frecuentes, se muestra las demás manifestaciones identificadas, y que, si las detectamos en un paciente nos deben ayudar a sospechar de esta enfermedad, y si no está dentro de las posibilidades del médico tratante o de la institución, referir al paciente a lugares donde se cuenten con los recursos tanto humanos como materiales para el correcto manejo de estos pacientes, aumentando así la supervivencia, que es al final de cuentas, el principal objetivo del sistema de salud.

En cuanto a las alteraciones en los laboratorios, las principales fueron en la biometría hemática, la anemia estuvo presente en el 100% de los pacientes, la bicitopenia fue registrada en 21 de los 34 pacientes, representando el 62% y en tercer lugar la pancitopenia hallada en 13 pacientes, es decir, en el 38%, y contrario a lo que muchas veces se piensa de esta enfermedad, la leucocitosis estuvo presente solamente en 8 pacientes, representando el 24% lo que nos traduce que encontrar una biometría hemática con leucocitos normales o incluso bajos, no descarta en absoluto la posibilidad de este diagnóstico, necesitando así, además de la clínica más auxiliares diagnósticos y del estándar de oro, siendo este el inmunofenotipo por medio del aspirado de médula ósea, hablando del inmunofenotipo, internacionalmente se reporta que el subtipo más encontrado en la población es la Leucemia Linfocítica Aguda pre B; en nuestra serie también fue el subtipo más encontrado, diagnosticada por inmunofenotipo en 31 pacientes representando el 91% del total, el estirpe pre B pero con marcadores aberrantes para tipo T o mielocítica fue encontrada en 2 pacientes, es decir en el 6% y el subtipo T fue hallado en solamente 1 paciente lo que equivale al 3% del total, esto coincide con los resultados de los artículos utilizados para la elaboración de esta tesis. El diagnóstico se realizó mediante el inmunofenotipo y la morfología de los blastos por medio del aspirado de médula ósea, es de gran relevancia, ya que, de acuerdo al subtipo se da un pronóstico y se decide que manejo se dará, relacionado con el punto anterior, se estudió también la clasificación de riesgo que se les otorgó a los

pacientes, ya sea desde el momento del diagnóstico o a lo largo del tratamiento por las complicaciones presentadas, por ejemplo por recaídas a algún órgano como Sistema Nervioso Central, Medula Ósea, ovarios/testículos, etc o baja respuesta al tratamiento, el número de pacientes que cumplieron con los criterios para otorgarles un riesgo habitual fueron 14 representando el 41% del total y los pacientes que cumplieron con los criterios para ser catalogados como alto riesgo fueron 20 pacientes lo que equivale al 59%, no hubo ningún paciente clasificado como riesgo intermedio, los criterios que fueron utilizados para ser clasificados como riesgo alto y el número de pacientes se presentan desglosados en la tabla número 10 de la sección “Resultados”.

La historia natural de la enfermedad y las alteraciones hematológicas propias de esta patología predisponen a los pacientes a particulares complicaciones, las principales halladas fueron , en primer lugar la Neutropenia febril, la cual ocurrió en 31 de los 34 pacientes, es decir el 91% la presentaron a lo largo del tratamiento, siendo la complicación más esperada y también la más reportada en otras investigaciones, lo que nos ayuda a que si sabemos que existe una altísima probabilidad de que más del 90% de los pacientes la presenten, podemos utilizar profilaxis, a fin de minimizar las complicaciones que esto traería, siendo las infecciosas las más preocupantes por su alta morbi-mortalidad, la segunda complicación más frecuente fueron las infecciosas, con un total de 29 pacientes afectados representando el 85% y en tercer lugar encontramos a la toxicidad hepática secundaria a quimioterapia, hallada en 24 pacientes, lo que equivale al 70%, en la tabla número 11 de la parte 8 “Resultados” se enlistan las 10 principales complicaciones halladas en la población estudiada, con sus respectivos porcentajes. Al cierre de esta investigación, los datos arrojan los siguientes resultados, 12 pacientes continúan en tratamiento, ya sea en inducción, mantenimiento o consolidación, lo cual representa el 35%, 11 pacientes continúan en vigilancia, es decir ya no están en tratamiento pero aún no cumplen los 5 años de terminado el tratamiento sin recaídas ni evidencia de enfermedad por lo cual aún no han sido dados de alta, estos equivale al 32%, 4 pacientes ya cumplieron el tiempo y los requisitos para ser dados de alta, siguiendo su evaluación periódica en

su centro de salud y ya no con el hematólogo, pudiendo inferir la curación en este 12%, 4 pacientes fueron tratados con trasplante de médula ósea, en 3 de ellos el trasplante de médula ósea fue alogénico lo que corresponde al 9% y 1 paciente fue autólogo, es decir un 3% , 3 pacientes abandonaron el tratamiento, lo que equivale a un 9%, y lamentablemente 1 paciente murió, significando un 3% de mortalidad en la población de pacientes estudiados en esta tesis, cabe resaltar que este paciente está también incluido en los tres pacientes que recibieron trasplante de médula ósea, ya que días antes había sido trasplantado, como se observa, en la mayoría de los rubros estudiados coinciden con lo encontrado o reportado en las investigaciones más recientes, sin embargo, en lo que no coinciden nuestros resultados y la bibliografía utilizada es en la supervivencia, la cual fue de 97%, contrario a lo que la mayoría de la bibliografía y estadísticas reciente reportan, esto podría ser explicada por dos razones, la primera es la población estudiada, siendo de solo 34 pacientes, una población muy chica en comparación con las grandes estadísticas como Global Can en su última actualización del 2021 en la cual la población estudiada es la mundial y otro razón es el medio en el que se desarrolló esta investigación, siendo un hospital de tercer nivel, que aunque tiene deficiencias propias de un país en vías de desarrollo, cuentan con especialistas, tanto hematólogos como personal auxiliar especializado y capacitados para trabajar con pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, brindando un servicio integral y de alta calidad, lo que disminuye la morbimortalidad en estos pacientes, minimizando las adversidades a las que se tienen que enfrentar los hospitales de primer y segundo nivel, de localidades más alejadas, que no cuentan con los equipos, instrumentos y personal apto para asumir el nivel de complejidad para el manejo de estos pacientes, lo cual es alarmante dado que esta neoplasia aunque no es prevenible es tratable, con altas tasas de éxito en países que cuentan con los recursos tanto humanos como materiales. La mortalidad reportada fue del 3%, es importante mencionar que la causa de muerte de este único paciente fue insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS COV 2, este paciente había sido trasplantado por nuestro asesor experto días antes, sin embargo al encontrarse en un estado de inmunodeficiencia per se de la enfermedad y cursando

los primeros días del trasplante de médula ósea, a pesar del correcto tratamiento, lamentablemente no fue posible preservar su vida.

Para elevar la supervivencia en estos pacientes, recomendamos tener en cuenta las principales manifestaciones y alteraciones de laboratorio para sospechar de esta enfermedad, decidir si se cuenta con los recursos humanos y materiales para manejarlos, utilizar los métodos diagnósticos que estén a nuestro alcance y con ellos clasificarlos en riesgo habitual, intermedio o alto, dar el tratamiento que, de acuerdo a su clasificación, requieren, y estar preparados para las complicaciones que con más frecuencia se presentaron, y al final que aún con los pocos recursos que se tienen en un país en vías de desarrollo como lo es México más los conocimiento y experiencia de los médicos, se logre elevar el porcentaje de supervivencia, siendo en un futuro, en el mejor de los casos, igual al resto del mundo.

9. CONCLUSIONES

- La prevalencia de leucemia linfocítica aguda en pediátricos y grupo AyA, basada en la población hematológica del ISSSTEP fue del 7.29% la cual se sitúa por debajo de la media internacional.
- En estirpe más encontrada fue el pre B diagnosticada por inmunofenotipo en 31 pacientes representando el 91% del total.
- Los pacientes <15 años tienen 82.35% veces más probabilidades de ser diagnosticados con esta enfermedad que los pacientes de 15-25 años.
- La edad más afectada en estos pacientes fue la de 6 años.
- La edad promedio de los pacientes afectados fue de 9.5 años.

- El género más afectado fue el femenino, representando el 56% del total de la población estudiada afectada por leucemia linfocítica aguda en los grupos pediátricos y AyA.
- El género más afectado fue el femenino con una prevalencia de 4.13%.
- El estirpe celular más común fue el estirpe celular B , encontrado en el 91% de los pacientes.
- La principal manifestación clínica que presentaron los pacientes al momento del diagnóstico fue el síndrome anémico manifestado por astenia adinamia y palidez de tegumentos, presente en 30 pacientes, lo que equivale al 88%
- La principal alteración en los laboratorios fue la anemia, presente en el 100% de los pacientes al momento del diagnóstico.
- La complicación más observada en estos pacientes fue la neutropenia febril, la cual ocurrió en 31 pacientes, es decir, en el 91% del total.
- La supervivencia de la leucemia linfocítica aguda, basada en la población del ISSSTEP fue del 97% y la mortalidad del 3%
- El 100% de los pacientes fueron diagnosticados utilizando el algoritmo MIC.
- La población estudiada es originaria y residente del Estado de Puebla, abarcando la capital del estado y municipios aledaños a esta, siendo la mayoría de los pacientes originarios y residentes de Puebla Capital, con un 64% del total.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. Patología Rev Latinoam 2013;51 (1):58-69.
2. A. Lassaletta Atienza. (Julio-Agosto 2016). Leucemias. Leucemia Linfoblástica aguda. Pediatría Integral, XX, 32-42.
3. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. (2019, abril). Cáncer Infantil en México. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
4. GlobalCan 2020, International Agency For Research On Cancer, & World Health Organization. (2021, mayo). Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site in the World [Gráfico]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
5. GlobalCan 2020, International Agency For Research On Cancer, & World Health Organization. (2021, mayo). Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site in Mexico [Gráfico]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
6. Ashkan Emadi , MD, PhD, University of Maryland; Jennie York Law , MD. (May 2020). Leucemia linfoblástica aguda . Mayo 2020, de Manual Msd Versión para profesionales

7. Guillermo José Ruiz Argüelles y Guillermo José Ruiz Delgado . (2014). Fundamentos de Hematología 5ta edición. México: Médica Panamericana.
8. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. (2018). Causas, factores de riesgo y prevención de la Leucemia Linfocítica Aguda. American Cancer Society, 1–9.
9. Arrollo , G., Sáenz, G. F., & Valenciano, E. (1982). Interpretación morfológica y citológica de la leucemia aguda* (1.ª ed., pp. 1–16). San José, Costa Rica. Recuperado de <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v4s1/art6.pdf>
10. Sin autores, Citoquímica Hematologica (1.ª ed., pp. 1–20). (2017). (1.ª ed.). San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina : Universidad Nacional de Tucumán, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Recuperado de <http://www.qualitat.cc/sitebuildercontent/sitebuilderfiles/HEMATOLOGIA.pdf>
11. González Cruz, E. de J., Díaz Contreras, A., Gómez Aburto, D. H., Rivera Rosado, F. E., & de la Cruz Nicolás, M. Ángel. (2019). Manual de tinciones citoquímicas especiales en hematología (1.ª ed., pp. 61–84). Xalapa, veracruz: centro estatal de cancerología. Recuperado de: <https://www.ifcc.org/media/478752/manual-de-tinciones-citoquimicas-especiales.pdf>
12. Dra. Vianed Marsán Suárez, Lic. Lázaro O. del Valle Pérez, Lic. Gabriela Díaz Domínguez, DrC. Consuelo Macías Abraham. (2016). Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, Vol. 31, 50.

13. Parra-Ortega Israel, Núñez-Hernández Esmeralda, Nájera-Martínez Noemí, Mendoza-García Emma, Cortés-Flores Dolores Catalina, Gaytán-Morales Félix, Castorena-Villa Iván, López-Martínez Briceida. (09/01/2020). Concordancia entre el análisis morfológico y el inmunofenotipo al momento del diagnóstico y clasificación de leucemias agudas en pacientes pediátricos. En Revista Mexicana de Patología, Medicina de Laboratorio Clínica (66). Col. Doctores, 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX: Rev Mex Patol Clin Med Lab.
14. Ramírez Pico, J., Espín Custodio, L., González Cabrera, A., & Alvarado Soto, D. (2019). Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría. Oncología (Ecuador), 29(2), 127-136.
15. Zapata-Tarres M, Sánchez-Huerta JL, AngelesFloriano T, Parra-Ortega I y col. Identificación de alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. Hematol Méx. 2017 abr;18(2):47-57
16. Amor Vigil, A., Fernández Martínez, L., Díaz Alonso, C., Ruiz Moleón, V., Lavaut Sánchez, K., Marsán Suárez, V., Machín García, S., & Garrote Santana, H. (2017). Transcripto E2A-PBX1 en paciente pediátrico con leucemia aguda híbrida B/mieloide. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 33(3). Recuperado de: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/530/525>
17. Isabel Granada, Jesus M. Hernandez Rivas. (2016). Protocolo para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblastica de alto riesgo bcr/abl negativa en adultos. en sociedad española de hematología y hemoterapia(46). Madrid,España.

18. Gómez-Ochoa G, García-Méndez S, Hernández-Ruiz E. Éxito terapéutico del antibiótico empírico en la neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas. *Hematol Méx.* 2019 octubre-diciembre 20(4):247-254
19. Ribera Santasusana, J. M., Oriol Rocafiguera, A, & Sancho Cía., J. M. (2017). Protocolo para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica aguda con cromosoma ph' negativo (5.ª ed., pp. 16–23). Badalona, España : programa español de terapéutica en hematología asociación española de hematología y hemoterapia.
20. Badell Serra, I., Díaz de Heredia Rubio, C., Abad Acha, L., & Camós Guijosa, M. (2014). Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de nuevo diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años) (2.ª ed., pp. 43–72). Barcelona, España: SEHOP/PETHEMA 2013.
21. Márquez-Pinedo O, Gómez-De León A, MéndezRamírez N, Gómez-Almaguer D. A propósito de un adulto joven con leucemia linfoblástica en tercera recaída: no todo está perdido. *Hemato Méx.* 2017 jul;18(3):127-133
22. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinic of North América* 2018; 55: 1-20
23. Recommended Timing for Transplant Consultation. Lineamientos desarrollados de forma conjunta por el National Marrow Donor Program/Be The Match y la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)
24. The American Cancer Society medical and editorial content team. (Marzo, 2020). Trasplante de células madre o médula ósea. 2020, de American Cancer Society.

25. Ustariz GCR, García GMA, Chang MA. Haplotipo HLA infrecuente en un estudio familiar de histocompatibilidad para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter . 2017;33(4):92-96.
26. González falcón , J. M. (2018). "Determinación de factores de riesgo para la presencia de complicaciones infectológicas en pacientes con Leucemia Linfoide Aguda en inducción a la remisión del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo de Enero a Diciembre del 2016" (1.ª ed., pp. 18–24). Hidalgo, México: Universidad autónoma del estado de hidalgo, instituto de ciencias de la salud área académica de medicina . hidalgo, México Universidad Autónoma del estado de hidalgo, instituto de ciencias de la salud área académica de medicina.
27. Alvarado M. Peña A. Backerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematooncología pediátrica del hospital materno infantil. Honduras Pediátrica- Volumen 24 Número 2 , 2004
28. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematoncológica pediátrica en el hospital materno infantil. Honduras pediátrica 2016
29. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, et al. Results of treatment with hyper-CVD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2000;18 (3): 547

30. Miguela Caniza, Carla Odio, Sheena Mukkada, Miriam Ginzáles. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low middle income countries. *Expert review Hematology* 2015.
31. Meng-Ju Li, Pei-Lan Shao, Li-Min Huang, Hsiu-Hao Chang, Yung-Li Yang, Meng-Yao Lu, Chun-Min Fu, An Kuo Chou, Yes-Lin Liu, Kari-Hsin Lin, Dong Tsamn Lin, Shiann-Tarng Jou. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan pediatric oncology group protocol: a 16-year tertiary single-institution experience, department of pediatrics. *Pediatr Blood Cancer* 2017
32. Rubin M, Hathorn JW and Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest.* 2018: 1 67-184
33. Bodey GP, Buckey M, Sathe VS and Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 2017 64: 320-34
34. Rubio, J. Ferreiro. T. Pérez. Infecciones en el paciente oncológico, Neutropenia febril. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces, Barakaldo *Gac Med Bilbap* 2015; pag 53-58
35. Eric j.Lowe MD, Ching-hon Pui MD, Michael I. Hancock. Earlt complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hiperleukocytosis. *Pediatr blood cancer* 2016.
36. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckn MJ, Ito J.I Mullen C.A, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic

Patients with Cancer. Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases 2019;52 (4) pag 56-93

37. Noriko Satake MD, Kathleen Sakamoto MD, Leucemia Linfoblástica Aguda. Department of Pediatric Hematology-Oncology, Mattel Children's Hospital at University of California at Los Angeles 2016
38. José Ramón Rivas Llamas. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. Agrupación mexicana para el estudio de la hematología AC. Culiacán, gaceta mexicana de oncología 2016.
39. Ayda G. Nambayan. Leucemia Linfocítica Aguda. St jude childrens research hospital. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Cure Kids 2018
40. Camilla Stephens; Aída Ortega-Alonso; Lucena M. Isabel; Raúl J. Andrade . (2016). CAPÍTULO 16: Hepatotoxicidad por fármacos: epidemiología, fenotipos de expresión clínica y factores de riesgo. En Hepatología. Conceptos básicos y clínicos(Capítulo 16). México, D. F.: McGRAW-HILL/Interamericana editores, S.A. de C.V
41. Urrutia Maldonado, Emilia. Hepatotoxicidad quimio-inducida en niños oncológicos. Análisis de factores inmunogenéticos asociados (HLA, polimorfismos IL-10 y genotipo KIR). Urrutia Maldonado, Emilia. Granada: Universidad de Granada, 2020
42. Gil-Agramonte M, Silva-Cruz Y, González-Otero A, Menéndez-Veitia A, Machín-García S, Serrano-Mirabal J, Valdés-Cabrera F, Hechavarría-Nápoles M.. (2017). Alteraciones hepáticas durante la fase de mantenimiento en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia pag.36, 1-5.

43. Emilia Urrutia-Maldonado, Ana Abril-Molinab, María Alés-Palmerc, Jose María Gómez-Luquec, Paloma Muñoz de Ruedad, Esther Ocete-Hita. (Octubre, 2019). Lesión hepática inducida por quimioterapia en niños. *Anales de Pediatría, Asociación Española de Pediatría*, Vol. 91. Núm. 4., páginas 256-263
44. G. Burghi, D. Berrutti y W. Manzanares. (April 2011). Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. *Medicina Intensiva, ELSEVIER*, 35, Pages 170-178.
45. Humberto Ochoa Salmorán, Azucena Espinosa Sevilla, Rafael Hurtado Monroy. (2020). Síndrome de lisis tumoral. En *Acta Médica Grupo Ángeles*(177-184). Ciudad de México.: 2.
46. Ángela Rico, María del Cañizo y Sara Latorre. (Enero 2019). Guía sobre el manejo inicial de la leucemia aguda y del síndrome de lisis tumoral. *Oncología Pediátrica*, 1, 12-27.
47. Clarke RT, Van der Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 894-901
48. Larson RA, Pui Ching-Hon. Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors. c2018 [citado 10 dic 2018]