



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
EXTENSIÓN VALERA
HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDRO EMILIO CARRILLO
POSTGRADO PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

**CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA Y CLINICA DE PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO**
“Dr. PEDRO EMILIO CARRILLO”.

Autor: Yeniree Palomares de Lugo.

Tutor: Dra. Andreina La Corte.

Cotutor: Arturo Palomares.

Asesor estadístico: Dra. Laura Vásquez

Valera, Noviembre de 2017

**CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA Y CLINICA DE PACIENTES CON
LEUCEMIALINFOBLASTICA AGUDA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO**

“Dr. PEDRO EMILIO CARRILLO” 2010-2016.

www.bdigital.ula.ve

**Trabajo Especial de Grado Presentado por el Médico: Yeniree Palomares de
Lugo CI: 18.973.671, ante el Consejo de la Facultad de Medicina de la
Universidad de los Andes, como credencial de mérito para la obtención del
grado de Pediatra Puericultor.**

AUTOR:

Yeniree M. Palomares de Lugo.

Médico Cirujano

Residente de tercer año de Postgrado

De Puericultura y Pediatría, del Hospital

Universitario de Valera “Dr. Pedro Emilio Carrillo”.

TUTOR:

Dra. Andreina La Corte

Médico Pediatra Puericultor

Profesor asistente TCV de la escuela de

Medicina universidad de los Andes.

Jefe del servicio Emergencia pediátrica del Hospital

Universitario de Valera “Dr. Pedro Emilio Carrillo”.

Coordinadora general del postgrado Universitario de

Puericultura y Pediatría.

Miembro de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría

COTUTOR:

Dr. Arturo Palomares.

Medico Hematólogo Clínico.

Director del Banco de Sangre de I.V.S.S. Valera “Juan Montezuma Ginnari.”

Jefe del servicio de Hemato-Oncología del I.V.S.S. Valera “Juan Montezuma Ginnari.” Coordinador de Enfermedades Hemorrágicas del Estado Trujillo.

Miembro de la Sociedad Venezolana de hematología.

AGRADECIMIENTO

A Dios porque de su mano he vivido este camino, sin su bendición no hubiese podido lograr esta meta, gracias a Dios por ayudarme, y guiarme todos los días de mi vida...no me dejaste caer sin ti no soy nadie.

A mi madre Abelina, el ser que le debo la vida, sin tu apoyo, dedicación, sin tus consejos, nada de esto hubiese sido logrado, eres la madre de mis hijos, los cuidaste, los amaste sin esperar nada a cambio y todas las noches que falte estabas hay para ellos, no me alcanzara la vida para retribuirte todo lo que has hecho por nosotros...gracias mama como tu ninguna Te Amo.

A mi padre Arturo gracias por tu sabiduría, por tu apoyo incondicional, por ser el mejor de los padres y el mejor abuelo Te amo para ti todos mis logros.

A mi Esposo Joan mi chiquito, el primer y único amor que he conocido contigo todo, sin ti no quiero nada, eres el hombre con quien quiero envejecer, te amo gracias por esperarme por ayudarme a cumplir este sueño, le pedí a Dios todos los días paciencia para aguantar tanta distancia, tantos cumpleaños, tantos aniversarios tu allá y yo aquí, ahora agarrados de la mano y con la bendición de Dios a seguir creciendo juntos.

A JOAN ARTURO y JUAN DIEGO mis hijos la razón por la cual vivo todos los días , mi mayor tesoro, son todo para mi, este título es para ustedes los amo con toda mi alma , solo les pido PERDON por tanta ausencia.

A mi hermana Yosa eres la mejor hermana del mundo, mi vida sería vacía sin ti siempre estas hay para mi apoyándome, estaremos juntas siempre Te amo Gracias por ser como eres con mis hijos y conmigo.

A mis hermanos Franklin y Arturito y mi sobrino José Ángel espero ser ejemplo para ustedes gracias por ser mi familia los amo.

Crisdelis y Yesberli mis pediatras favoritas, este camino no seria los mismo sin ustedes, gracias por la amistad, por el apoyo incondicional, por ser mis amigas, por

aguntarme así como soy, no ha sido fácil pero con ustedes fue la mejor experiencia las quiero mucho, las voy a extrañar, deseo la mayor bendición y éxitos para usted.

A La Dra. Andreina La Corte por su dedicación, su sabiduría, que Dios le permita estar siempre al lado de sus pacientes es el ejemplo de vida para todos nosotros, gracias por todo Dios la bendiga siempre.

A La UNIVERSIDAD DE LOS ANDES por permitirme realizar estudios en esta gran escuela, por darme la oportunidad de crecer y formarme como profesional

www.bdigital.ula.ve

INDICE**Pg.**

RESUMEN	VII
SUMMARY	VIII
INTRODUCCION	1
Formulación y delimitación del Problema.....	1
Antecedentes.....	3
Marco Teórico.....	6
Objetivos de la investigación.....	18
Objetivo General.....	18
Objetivos específicos.....	19
METODOLOGIA	19
Tipo y modelo de investigación.....	19
Población y muestra.....	19
Criterios de Inclusión.....	19
Criterios de Exclusión.....	20
Procedimiento.....	20
Técnica e instrumento de recolección.....	20
Sistema de Variables.....	20
Análisis estadístico.....	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
BIBLOGRAFIA	37
ANEXOS	40

CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA Y CLINICA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO“Dr. PEDRO EMILIO CARRILLO”.

AUTOR: M.C. Palomares de Lugo, Yeniree

TUTOR: M.E. La Corte, Andreina

COTUTOR: M.E. Palomares, Arturo

RESUMEN

La leucemia designa a un grupo de neoplasias, biológicamente heterogéneas, generadas por alteraciones de los circuitos genéticos de las células progenitoras hematopoyéticas, la leucemia linfoblástica aguda, es el tipo más común de leucemia en la edad pediátrica. **Objetivos:** Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el servicio de pediatría del Hospital Universitario “Dr. Pedro Emilio Carrillo”, del Municipio Valera, parroquia Mercedes Díaz del Estado Trujillo, durante el periodo 2010-2016. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, la población total fue de 22 pacientes ingresados en el servicio de hematología pediátrica, la información se obtuvo mediante la revisión de historias clínicas. **Resultados:** el sexo masculino 59,1%, la edad preescolar 72,7% fueron predominantes, el 27,3% de las madres no consumió ácido fólico prenatal, el peso al nacer fue $3504,54\text{gr} \pm 457,71$, el grupo sanguíneo más frecuente fue Orh+ 54,5%, el signo clínico fue fiebre en 95,45%, sin embargo existió una relación entre las petequias y la edad preescolar ($p 0.016$), predominó la leucocitosis >10.000 en el sexo masculino ($p 0.015$), además se observó exposición a radiaciones ionizantes en 38,46% del sexo masculino ($p 0.010$). **Conclusiones:** la leucemia linfoblástica aguda predominó en pacientes masculinos, en edad preescolar y de procedencia rural, los factores de riesgo incluyeron, embarazo mal controlado, consumo inadecuado de ácido fólico prenatal, alto peso al nacer, exposición a radiaciones ionizantes y plaguicidas, los signos clínicos predominantes fueron fiebre, palidez, hepatoesplenomegalia y petequias en edad preescolar, la leucocitosis resultó mayor en el sexo masculino.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, características clínicas, epidemiología.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA OF THE PEDIATRICS SERVICE OF THE UNIVERSITY HOSPITAL "Dr. PEDRO EMILIO CARRILLO ".

AUTHOR: M.C. Palomares de Lugo, Yeniree

TUTOR: M.E. La Corte, Andreina

COTUTOR: M.E. Palomares, Arturo

SUMMARY

Leukemia designates a group of neoplasms, biologically heterogeneous, generated by alterations of genetic circuits of hematopoietic progenitor cells, acute lymphoblastic leukemia, is the most common type of leukemia in the pediatric age. **Objectives:** To determine the epidemiological and clinical characteristics of patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in the pediatric service of the University Hospital "Dr. Pedro Emilio Carrillo ", of the Municipality Valera, parish Mercedes Diaz of the State Trujillo, during the period 2010-2016. **Methods:** A descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out, the total population was 22 patients admitted to the pediatric hematology service, the information was obtained by reviewing medical records. **Results:** male gender 59.1%, preschool age 72.7% were predominant, 27.3% of mothers did not consume prenatal folic acid, the birth weight was 3504.54 g \pm 457.71, the blood group more frequent was Orh + 54.5%, the clinical sign was fever at 95.45%, however there was a relationship between petechiae and preschool age (p 0.016), leukocytosis > 10,000 in males predominated (p 0.015), and exposure to ionizing radiation was observed in 38.46% of males (p 0.010). **Conclusions:** Acute lymphoblastic leukemia predominated in male, preschool and rural-age patients, risk factors included, poorly controlled pregnancy, inadequate intake of prenatal folic acid, high birth weight, exposure to ionizing radiation and pesticides, signs predominant clinical conditions were fever, pallor, hepatosplenomegaly, and petechiae in preschool age, the leukocytosis was higher in males.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, clinical, epidemiological characteristics.

INTRODUCCIÓN

Formulación y delimitación del problema de estudio

La leucemia designa a un grupo de neoplasias, biológicamente heterogéneas, generadas por alteraciones de los circuitos genéticos que regulan la vida, crecimiento, diferenciación y muerte de las células progenitoras hematopoyéticas. El clon leucémico aumenta progresivamente en número y suprime el crecimiento de las células hematopoyéticas normales.¹

Los términos leucemia aguda (LA) y crónica (LC) se referían originariamente a la duración de la supervivencia, pero con la aparición de terapias efectivas, han adquirido otro significado. Actualmente dicha patología, implica la proliferación maligna de células inmaduras y la crónica de tipos celulares más diferenciados o maduros.²

Según la línea celular afectada, se clasifica en linfocítica o linfoblástica (LLA) y en mielocítica o mieloblástica (LMA), con diferentes características analíticas (morfológicas, citoquímicas, inmunológicas y genéticas) y clínico evolutivas. Estos caracteres permiten subdividir a estos dos grupos en diversas variedades con implicaciones pronósticas y terapéuticas.³

La leucemia linfoblástica aguda, es el tipo más común de leucemia en niños, se forman en los linfocitos en sus etapas más tempranas. Se puede originar de las células B o T en diferentes etapas de madurez, las de las células B son mucho más comunes. Según su evolución se describen como aguda (que crece rápidamente) o crónica (que crece lentamente).

La causa de las Leucemias es desconocida; una serie de factores genéticos, radiantes, químicos o infecciosos han sido y están siendo estudiados, su interrelación y efectos vinculantes, pueden contribuir a dar respuestas a algunos casos en estudio, de acuerdo a sus especificidades y al contexto en que se vayan presentando.¹

Existen factores genéticos ligados a las leucemias agudas, estudios de gemelos idénticos demuestra que si uno de ellos padece de leucemia, el riesgo para el otro es de 25%; los factores medio ambientales son también de gran importancia, después de 4 a 5 años de las explosiones atómicas de Nagasaki e Hiroshima se vio aumentar el número de leucemias agudas y crónicas en los sobrevivientes pero no en sus descendientes. La exposición a los rayos x es leucemogena y los agentes alkilantes son involucrados en la génesis de la leucemias.⁴

Se han identificado la multifactorialidad de causas, vinculadas con la leucemia, de tipo ambiental: sustancias químicas, mutágenos, mielosupresoras y la radiación ionizante; factores genéticos como alteraciones cromosómicas, fragilidad y lesión no reparada del ADN; estado de inmunodeficiencia incluyendo inmunosupresión adquirida y congénita, además de virus infecciosos.³ Sin embargo la etiología de la leucemia viene siendo estudiada desde hace más de 50 años, es todavía muy rudimentario y a pesar de algunos puntos precisos permanecen misteriosos aún.⁵

Las estadísticas indican que el cáncer más común en niños es la leucemia, que pertenece al grupo de tumores líquidos; seguida de los tumores del sistema nervioso central, que forman parte del esquema de los sólidos. En la misma lista continúan los linfomas, (tumores en los ganglios), y sarcomas (tumores en partes blandas -músculos- y partes óseas, es decir, huesos), este último tipo de cáncer tiene mayor incidencia en adolescentes.⁶

La importancia de la investigación fue estudiar los factores coadyuvantes de ésta patología en los niños que consultan en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr Pedro Emilio Carrillo, ubicado en el Municipio Valera parroquia Mercedes Díaz del Estado Trujillo, a través de las historias clínicas, condicionantes genéticas, familiares, psicológicas, socioculturales, ambientales, manifestaciones clínicas, que pudieran incidir en la Leucemia infantil, es el objetivo central de esta propuesta de proyecto, abordar la caracterización clínica y epidemiológica de esta patología pediátrica.

Justificación

En Venezuela no se dispone de datos publicados sobre la incidencia de la enfermedad; no obstante, el registro central de cáncer del Programa Nacional de Oncología del Ministerio del Poder Popular de la Salud (MPPS) ofrece información que resulta de ayuda. Para el quinquenio 1995-1999, la notificación de patologías oncológicas de acuerdo a la localización topográfica, ubica a las leucemias en general (agudas y crónicas) en el séptimo lugar, con una tasa de 3,31 por 100.000 habitantes.

La prevalencia total calculada, es de 1,45 por 100.000 habitantes, con una relación LLA/LMA de 4:1 en los menores de 19 años.⁶ Según los datos estadísticos publicados en el Anuario Epidemiológico de 2005 el más actualizado hasta la fecha y los datos de morbilidad del Registro Central de Cáncer, del Programa de Oncología del MPPS, las leucemias son más frecuentes en la población masculina, con una incidencia estimada de 819 casos anuales y una mortalidad estimada de 460 muertes al año; en cuanto al género femenino, la incidencia estimada es de 721 casos al año y una mortalidad estimada de 405 muertes al año para el año 2007.⁶

Por otra parte, la incidencia anual de casos de cáncer en niños y jóvenes menores de 15 años es dominada por las leucemias (más de 600 casos anuales), representando el 40% para el año 2006.⁶

Por tal motivo, en vista de la carencia de estudios específicos que determinen la relación entre la leucemia, los factores epidemiológico y clínico a nivel del Estado Trujillo, y la poca información que se tiene con respecto a los niños tratados por leucemia en la unidad de hematología pediátrica del hospital universitario Dr. Pedro Emilio Carrillo, surge la necesidad de realizar la investigación y buscar resultados, de tal manera de contribuir a la orientación de un diagnóstico más preciso y un mejor manejo de estos pacientes.

Factibilidad

La investigación fue viable ya que se contó con pacientes del departamento de pediatría médica del Hospital universitario Dr. Pedro Emilio Carillo haciendo uso de las historias clínicas del servicio de estadísticas de la institución.

Antecedentes:

El primer trabajo que asoció la radiación electromagnética de baja frecuencia con Leucemia infantil fue realizado en 1979. Posteriormente diversos autores han encontrado un mayor riesgo de LA, linfomas y tumores del sistema nervioso central en pacientes pediátricos sometidos a radiaciones y otros no, debido en parte a las dificultades metodológicas e interpretativas de los trabajos epidemiológicos. La exposición intraútero, a dichas radiaciones también han sido relacionadas con un riesgo mayor de LA infantiles. Actualmente se están realizando estudios prospectivos que aportaran datos más concluyentes. Cada año en EE.UU. se presentan entre 2500 a 3500 casos de leucemia infantil. La enfermedad afecta a aproximadamente a 40 niños menores de 15 años por millón.⁶

Se han descrito numerosos factores epidemiológicos relacionados con la leucemia en niños, estudio realizado durante el año 2006 por la MSDS del registro central de cáncer en Venezuela demostró que la relación epidemiológica con respecto a el desarrollo de leucemias según el sexo, con una población total de 629 pacientes menores de 15 años arrojó como resultado el predominio de leucemias en varones ocupando el 55.3%.⁶

En Venezuela Chona Z y Cols realizaron estudio clínico, epidemiológico, descriptivo y retrospectivo en el Hospital Universitario de Caracas, en el período 2003- 2007 a través de la revisión de historias clínicas de 34 niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, menores de 18 años tratados en el servicio de hematología del Hospital Universitario de Caracas; el diagnóstico de LLA se estableció en base a parámetros clínico y hematológicos aceptados internacionalmente. De los 34 niños,

64.7% pertenecían al género masculino y 35.3% al femenino, con una relación H/M: 1.8: 1; el 67.7% con edades entre 1 y 10 años.⁷

Dentro de los síntomas clínicos más comunes de los 34 pacientes estudiados 24 presentaron fiebre (70,6%) astenia 15 (44,1%) ,cefalea 12(35,3%), en cuanto a los signos clínicos de los 34 pacientes adenopatía 23(67.6%),hepatoesplenomegalia 23 (67,6%) fiebre 22 (64,7%) . Los aspectos hematológicos para el momento del diagnóstico revelaron un valor promedio de hemoglobina de 8,8 gr/dl 2,5 (3,2 a 14 gr/dl), hematocrito 26,6% 7,5 (9,4 a 43,1%), glóbulos blancos 25 x 10⁹/L 36,3 (1,6 a 175 x 10⁹/L) y plaquetas 119,5 x 10⁹ /L 111,3 (6 a 423 x 10⁹ /L).⁷

En Colombia en el 2016 se publicó un estudio realizado por Villalba y Cols. Donde se describen las características clínicas y epidemiológicas de los casos de leucemias pediátricas agudas presentados en una institución clínica universitaria, fue un estudio descriptivo retrospectivo realizado en el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2014 .⁸

Se detectaron un total de 10 casos de leucemia de los cuales el 90% de ellos correspondieron a LLA y el 10% a LMA. Se encontró que la edad promedio al diagnóstico fue de 4.8 años y que el 90% de los pacientes provenían del medio urbano, el síntoma que mayor frecuencia presentaron los menores fue la palidez mucocutánea con el 66.7%, seguido por la fiebre con el 33.3%, la mortalidad en LMA fue del 100%y en LLA del 22%. La tasa de remisión de síntomas en los pacientes sobrevivientes fue del 77.8% con quimioterapia.⁸

En otro estudio realizado por Daling JR, y Cols ,se estableció la relación entre el peso al nacer y la aparición de cáncer infantil con énfasis en la influencia de la edad en el momento del diagnóstico. Los certificados de nacimiento de 681 niños con cáncer nacidos en el estado de Washington fueron vinculados con los datos del registro de cáncer. Entre los niños diagnosticados con cáncer durante los primeros años de vida, hubo un aumento de la proporción con un alto peso al nacer (superior a 4.000 g).⁹

La relación fue más fuerte para los niños menores de 2 años de edad; casi el doble de ellos tenía un alto peso al nacer. Sin embargo, la relación no estaba presente en todos aquellos cuyo cáncer se diagnosticó a los 4 años o más. Este exceso de riesgo en niños pequeños asociado con alto peso al nacer se distribuyó entre varios tipos de cáncer, incluyendo los dos más comunes leucemia y neuroblastoma.⁹

En otro estudio de casos y controles realizado por Julia E, y Cols, se determinaron 69 casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 46 casos de leucemia mieloide aguda (LMA) de registros de California CancerRegistry de niños menores de 6 años y 19,209 controles de registros de nacimiento de California en 2 km Millas) (ALL) y 6 km (AML) de una estación de monitoreo de tóxicos del aire entre 1990-2007.¹⁰

El riesgo de LLA se elevó con exposición al 3er trimestre a hidrocarburos aromáticos policíclicos (OR = 1,16; IC del 95%: 1,04; 1,29), arsénico (OR = 1,33, IC del 95%: 1,02; 1,73), benceno (OR = 1,50; IC del 95%: 1,08 , 2.09), y otros tres tóxicos relacionados con la combustión del combustible.¹⁰

Durante el primer año del niño, la exposición al selenio aumentó el riesgo de LLA. El benceno es una causa establecida de leucemia en adultos; Este estudio apoya que las exposiciones ambientales a este y otros productos químicos en el embarazo y la vida temprana también pueden aumentar el riesgo de leucemia en los niños.¹⁰

MARCO TEÓRICO

Leucemia:

Viene del griego “Leukos” Y “Hemia” que significa sangre blanca. Describe un grupo de enfermedades que se caracterizan por sustitución de la medula ósea normal por células inmaduras de origen linfocítico (tipo de leucemia más común en niños) o mieloide (tipo más común de leucemia en el adulto).¹¹

Epidemiología:

La incidencia de LLA llega al máximo de los 2 a 5 años de edad y es mayor en niños que en niñas. En los EE.UU la LLA es más común en niños blancos que en niños afroamericanos.¹¹

Las investigaciones actuales sugieren que con el tiempo, se puede demostrar que muchos de los factores que se asocian a la presencia de la sintomatología de la Leucemia, son de origen genético denominados oncogenes, pues se ha visto que cumplen funciones de importancia crítica en el control de crecimiento y diferenciación normal de las células.¹¹

Tipos de leucemia:

La Organización Mundial para la Salud (OMS) clasifica las leucemias en leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia mielocítica crónica (LMC). De estas la LLA se clasifica según la estirpe celular como estirpe B o estirpe T tomando en cuenta la citometría (inmunofenotipo) de flujo.¹²

La leucemia linfoblástica aguda representa aproximadamente el 75% de los casos, los diferentes subtipos de leucemias mielógena aguda representa 15-20% y los tipos de leucemia mielocítica o mielogénica crónica representa menos del 5% de los casos. Otras leucemias crónicas como la leucemia mielomonocítica juvenil, la leucemia mielomonocítica crónica son raras en la infancia.¹²

1. Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras:

La LLA de células B precursoras, que se define por la expresión de CD79a, CD19, HLA-DR y otros antígenos citoplasmáticos relacionados con las células B, representa entre 80 y 85% de los casos de LLA infantil. Alrededor de 90% de los

casos de LLA de células B precursoras expresan el antígeno de superficie CD10 (llamado previamente antígeno común de LLA).

Los siguientes son los principales subtipos de LLA de células B precursoras:

- LLA de células B precursoras común (positiva para CD10).
- La LLA pro-B (negativa para CD10 y sin Ig de superficie o citoplasmática).
- LLA Pre-B (presencia de Ig citoplasmática).

2. Leucemia linfoblástica aguda de células T:

La LLA de células T se definen por la expresión de los antígenos relacionados con las células T (CD3 citoplasmático, con CD7 más CD2 o CD5) en los blastocitos leucémicos.

Clasificación Francesa/Americana/Británica (FAB) de la LLA según su morfología:

El grupo Francés-Americano-Británico (FAB) Clasifica la Leucemia LLA basándose solo en la morfología. En 1976, introducen la inmunología y citoquímica relacionada con el grado de diferenciación y maduración celular.^{13,14,15}

L1. Leucemia Linfoblástica de células pequeñas y uniformes:

- Formas reducidas y homogéneas.
- Cromatina compacta y homogénea.
- Núcleo regular con hendidura o muescas ocasionales.
- Citoplasma escaso o ligeramente basófilo.
- Vacuolas citoplasmáticas variables.

L2. Leucemia Linfoblástica de células pleomórficas:

- Células grandes y heterogéneas.
- Cromatina variable y heterogénea.
- Núcleo irregular con muescas.

- Nucléolos bien definidos únicos o múltiples, no más de cuatro.
- Citoplasma moderadamente abundante.
- Basofilia en el citoplasma moderada o intensa.
- Vacuolización citoplasmática variable.

L3.Leucemia Linfoblástica de células grandes y homogéneas (deBurkitt):

- Células grandes y homogéneas.
- Cromatina nuclear finamente punteada y homogénea.
- Forma nuclear regular, ovoide.
- Nucléolos prominentes.
- Citoplasma moderado abundante.
- Basofilia citoplasmática intensa.
- Vacuolización prominente.

Manifestaciones Clínicas:

La leucemia linfoblástica aguda más comúnmente afecta a niños menores de 15 años de edad. Es raro entre los adultos. Los síntomas suelen ser lentos de inicio, pero pueden llegar a ser graves rápidamente a medida que el número de células blancas inmaduras (células blásticas) se eleva. Las expresiones clínicas de la LLA son variables y están asociadas al compromiso medular y extramedular de la enfermedad así como también a factores propios de cada paciente.^{16,17,18}

La presentación también es diversa, en un número importante de pacientes la enfermedad es aguda y aparatososa, en otros grupos se expresa de forma insidiosa, y en algunos pacientes puede ser asintomática.

Los síntomas más comunes de LLA incluyen:

- Palidez: la piel y las membranas mucosas son pálidas. Este es el signo distintivo de la anemia. Debido al aumento en el número de células blásticas en la sangre de los glóbulos rojos se reducen en número y esto puede dar lugar a la anemia.

- Fiebre: Inexplicable y persistente, por lo general es más de 38°C (100.4°F), suele ir acompañada de diaforesis y sudores nocturnos.
- Astenia son síntomas que están asociados con la anemia y se ven comúnmente en todos los pacientes.
- Anemia: manifestándose con signos de dificultad respiratoria, taquicardia por oxigenación inadecuada.
- Procesos infecciosos: A medida que las células blásticas se elevan en la sangre, los glóbulos blancos adultos y maduros que funcionan disminuyen en número. Esto provoca la reducción de la inmunidad y aumenta el riesgo de infecciones repetidas. El paciente puede presentar episodios repetidos de infecciones.
- Algunos de ellos pueden ser infecciones simples que tardan más tiempo en desaparecer y, a veces, con una inmunidad más grave, depresión puede haber infecciones que amenazan la vida. Las infecciones comunes incluyen las de vías respiratorias superiores, piel y genitales.
- Trombocitopenia: Debido a la disminución de los recuentos de plaquetas en la sangre hay un mayor riesgo de sangrado. Puede haber epistaxis, hipermenorrea o gingivorragia. Los bajos recuentos de plaquetas resultan del aumento del número de células blásticas en la sangre. Puede haber hematomas causados por lesiones leves.
- El sangrado puede ocurrir dentro de las articulaciones, en el cerebro, etc. Complicaciones que amenazan la vida. Puede haber dolor óseo y en las articulaciones debido al sangrado.
- Hepatomegalia o hepatoesplenomegalia.
- Pérdida de apetito y pérdida de peso.
- Si afecta el sistema nervioso central puede haber síntomas neurológicos como cefalea, convulsiones, visión borrosa, rigidez de nuca, irritabilidad y mareos. Algunos pacientes también pueden experimentar náuseas y vómitos.

Etiología:

-Factores Genéticos:

Algunos síndromes genéticos se asocian a un mayor riesgo de LA como son Síndrome de Down ,Anemia de Fanconi Ataxia telangiectasia, Neurofibromatosis, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Agammaglobulinemia congénita, ligada al cromosoma X Deficiencia de IgA, síndrome de Kostmann, Inmunodeficiencia variable, Síndrome de Shwachman-Diamond, Síndrome de Klinefelter, Síndrome trisomía G. El más frecuente es el síndrome de Down que se asocia a un riesgo 10 a 30 veces superior al normal de desarrollar ambos tipos de LA e incluso llega a ser de 600 veces para la variedad de LMA-M7 en menores de 3 años de edad.²

Un grupo, menos frecuente, de enfermedades genéticas autosómicas recesivas que se asocian con un aumento de la fragilidad cromosómica y con predisposición a desarrollar LA son la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi. La ataxia-telangiectasia está caracterizada por ataxia cerebelar progresiva, generalmente manifestada durante el primer año de edad, telangiectasias oculo-cutáneas, apareciendo inicialmente entre los 3-5 años, inmunodeficiencia y mayor susceptibilidad neoplásica. En los pacientes preadolescentes predominan la LLA y los linfomas y en épocas posteriores también desarrollan cánceres epiteliales.

Los linfocitos y las células leucémicas de estos pacientes presentan habitualmente mutaciones genéticas que afectan a los cromosomas 7 (p13-p14), 7 (p32-q35) y 14 (q11), áreas de localización de los genes de los receptores g, b, y a / l en las células T y al cromosoma 14 (q32) donde se localiza el gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas de las células B.² La inmunodeficiencia de esta enfermedad teóricamente también puede incrementar per sé el riesgo neoplásico, por la alteración del sistema de vigilancia inmunológica.²

-Factores familiares:

Se han descrito numerosos casos de familias con dos o más miembros, con parentesco de primer y segundo grado, con leucemias (2). En estudios epidemiológicos de grandes series de pacientes con leucemia entre el 5-10% han tenido familiares afectados de enfermedades preneoplásicas hematológicas y de leucemias mientras que entre la población sana solo el 1-2% presentan familiares con dichos antecedentes . Los agregados familiares pueden ser debidos a factores hereditarios, agentes medio ambientales comunes o al azar, la combinación de todos ellos también debe ser valorada.²

Los hermanos y gemelos heterocigóticos de un enfermo leucémico tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar una LA durante la primera década de vida. En gemelos homocigóticos la probabilidad de desarrollar la enfermedad el otro hermano es el 20-25% y casi llega al 100% cuando el primer gemelo se diagnostica antes del primer año de vida.²

El riesgo va disminuyendo a medida que aumenta la edad de presentación, siendo similar al resto de los hermanos después de los 7 años. Habitualmente el segundo gemelo desarrolla la leucemia a los pocos meses del primero. El desarrollo de leucemia casi simultáneo en lactantes homocigóticos se intenta explicar por: a) alteración precigótica común; b) acontecimiento intrauterino compartido; y c) metástasis transplacentaria de un gemelo al otro. Estudios citogenéticos y moleculares recientes han demostrado de forma inequívoca que la aparición de LA en estos casos es a través del último mecanismo comentado.²

-Peso al nacer:

De los diversos trabajos que han analizado este parámetro la gran mayoría ha encontrado un riesgo dos veces superior al normal de desarrollar LA en niños con un alto peso al nacimiento y un riesgo menor de sufrir esta enfermedad entre los de bajo peso al nacimiento ,las asociaciones estadísticamente significativas con alto peso

normalmente han sido observadas en niños diagnosticados en los primeros años de vida.²

-Pérdida fetal:

Al menos cinco trabajos han investigado la relación entre neoplasias hematológicas pediátricas y la historia materna de abortos espontáneos. En cuatro de ellos se encuentra un riesgo incrementado de LLA y LMA que llega a ser de 25 veces el esperado cuando existen más de dos abortos previos. El antecedente materno de pérdida fetal sugiere una misma exposición preconcepcional y/o transplacentaria o un defecto genético hereditario que pueda producir efectos variables en el feto, desde la no viabilidad hasta la LEU.²

-Radiaciones ionizantes.

La radiación ionizante constituye el agente cancerígeno mejor documentado. La relación causa-efecto muchas veces no es lineal sino que depende de diversos factores (intensidad, fuente de la radiación, dosis total recibida, duración temporal de la exposición, edad de la población, diferente susceptibilidad individual, etc) algunos de ellos no conocidos, que explican los resultados ocasionalmente contradictorios publicados. Los datos obtenidos en animales de experimentación o accidentalmente expuestos no se pueden extrapolar a los humanos y por razones obvias no se han podido aclarar las dudas planteadas en determinados hallazgos epidemiológicos.²

La exposición preconcepcional ocupacional e incluso con fines sanitarios de los padres se ha asociado a un riesgo mayor de desarrollar LA en sus descendientes. Los exámenes radiológicos a las mujeres embarazadas (dosis menores 10 Rads) incrementa hasta el 50% la probabilidad de LLA en sus hijos expuestos, estando el riesgo directamente relacionado con el número de exámenes realizados. El riesgo poblacional total es muy pequeño debido al número extremadamente bajo de mujeres expuestas.²

Recientemente se ha publicado un incremento de LA infantiles en el norte de Grecia, zona afectada por dosis moderada de radiación. La relación entre residencias próximas a centrales nucleares y el mayor riesgo de LA ha sido positiva en diversos trabajos y nula en otros.²

-Exposición a productos químicos:

La exposición ocupacional (principalmente industrias relacionadas con el caucho, benceno y otros hidrocarburos policíclicos, pesticidas, sustancias agroquímicas y metales pesados) e incluso doméstica a solventes y pesticidas de los padres se ha asociado a un mayor riesgo de LLA entre sus descendientes. También la exposición ambiental doméstica postnatal a pesticidas incrementa el riesgo de LLA durante la edad pediátrica.²

Se ha encontrado en diversos estudios una asociación positiva de desarrollar LLA en los primeros años de vida y el abuso materno de alcohol durante el embarazo. El más reciente encuentra una relación significativa dosis respuesta con los subtipos L1 y L2. La asociación de tabaquismo preconcepcional y gestacional en los progenitores y el aumento de LA infantiles ha sido sugerido por algunos autores, pero los datos aportados son menos convincentes que los encontrados entre la población adulta.²

-Factores Infecciosos:

Estudios menos contrastados han encontrado asociaciones con los siguientes factores: infección por *Mycoplasma pneumoniae*, consumo materno gestacional de marihuana con LLA; edad materna mayor de 35 años, previamente ajustado para el síndrome de Down, con LLA; uso infantil de Cloranfenicol con LLA; consumo excesivo de comida tales como hamburguesas con LLA; y un menor riesgo por el consumo de aceite de hígado de bacalao. Se necesitan estudios más amplios y

rigurosos para establecer con mayor exactitud los riesgos asociados a estos factores, especialmente con la dieta materna e infantil.²

Diagnóstico:

El diagnóstico de la LLA incluye aspectos clínicos y de laboratorio, algunos de ellos de alta complejidad por lo que requiere de un equipo multidisciplinario y debidamente preparado para ello. La importancia de un buen diagnóstico radica en el hecho de que de ello depende la terapia que debe recibir el paciente.

La evaluación inicial de estos pacientes debe incluir una historia clínica y examen físico detallado, con especial atención a órganos y sistemas cuya afectación por la enfermedad pueda producir urgencia médica.

Laboratorios:

- Biometría hemática: comprende el frotis de sangre (FSP). Anemia (normocítica, normocromica), reticulocitopenia, leucocitosis o leucopenia y trombocitopenia están usualmente presentes al momento del diagnóstico.
- Los niveles de deshidrogenasa láctica pueden aumentar en la sangre. Además, debido al aumento del número de muertes celulares y la formación puede haber niveles elevados de ácido úrico.

Biopsia de la médula ósea:

En caso de una prueba de sangre anormal, la biopsia de médula ósea se prescribe. Consiste en tomar una muestra de médula ósea usando una aguja con la cual se perfora a nivel de la espina iliaca postero-superior y se extrae una muestra para su posterior análisis.

Biopsia de ganglios linfáticos:

Se realizan para comprobar la propagación y para distinguir el tipo de leucemia de otros tipos de cáncer como linfomas.

Citometría de flujo e inmunofenotipo:

Estas pruebas se usan para determinar el inmunofenotipo de las células leucémicas basándose en ciertas proteínas presentes en o sobre las células. Este tipo de prueba es muy útil para determinar el tipo exacto de leucemia. Se realiza con mayor frecuencia en las células de la médula ósea, pero también se puede hacer en las células de la sangre, los ganglios linfáticos, y otros fluidos corporales.¹⁹

La citometría de flujo también se puede usar para calcular la cantidad de ADN en las células leucémicas. Es importante saber esto, especialmente en la ALL, ya que las células con más ADN de lo normal (un *índice de ADN* de 1.16 o más) con frecuencia son más sensibles a la quimioterapia, y estas leucemias tienen un mejor pronóstico. También se puede emplear para medir la respuesta del tratamiento y la existencia de enfermedad residual mínima.¹⁹

www.bdigital.ula.ve

Pruebas Citogenéticas

A nivel internacional, y en todos los consensos se señala la importancia del análisis citogenético en medula ósea, mediante cariotipo por técnica convencional por cultivo celular a todos los pacientes con leucemia aguda debido a las anormalidades citogenéticas al momento del diagnóstico, representa una de las características importantes para la estratificación de los grupos de riesgo.¹⁹

Debido a las características proliferativas de las células neoplásicas se posibilita la obtención de células en metafase para el análisis cromosómico, sin embargo, es importante conocer, las condiciones necesarias para la toma de muestra de medula ósea para el estudio cromosómico (citogenética):¹⁹

- Tipo de muestra: la muestra idónea para estudio citogenética de las enfermedades hematológicas es la provenientes de la medula ósea (MO), sin

embargo, en el caso donde su obtención se dificulte, el hematólogo puede solicitar cariotipo en sangre periférica.

- Tubos: El aspirado de medula ósea/sangre en tubo con heparina sódica como anticoagulante.

Es indispensable que la toma de muestra sea realizada por un especialista hematólogo ya que minimizaría gran parte de las limitaciones que pueda presentar el estudio entre las que cabe destacar:²⁰

- La necesidad de obtener metafase de buena calidad que permitan identificar la estructura del cromosoma para descartar las alteraciones estructurales descritas con mayor frecuencia en LLA como son t(1;19),t(9;22),t(4;11),t(8;14),t(1;14),t(12;21).
- Permitir caracterizar objetivamente cariotipos complejos.
- La no obtención del número de metafases que se necesitan (20) para la conclusión del estudio citogenético.

Publicaciones recientes indican la importancia de la integración de los estudios citogenéticos y los estudios de biología molecular por técnica de hibridación in situ (FISH),reacción con cadena de polimeraza (RT-PCR),en casos con cariotipos aparentemente normal o fallido, dado que existe un porcentaje de pacientes con anomalías de alto riesgo detectadas por técnicas moleculares cuyo cariotipo es normal.^{21,22}

Citogenética en la estratificación del riesgo:

Leucemia linfoblástica aguda: (LLA)

- Grupos de Alto riesgo: la translocación(9;22) se incrementa con la edad, en la población de 1 a 9 años la incidencia es aproximadamente de 1,3% , lo cual aumenta a 3,4% en el grupo de pacientes de 10 a 19 años.los pacientes con esta anomalía presentan una leucemia linfoblástica aguda linaje B. Los

otros tipos relacionados con mal pronóstico son $lat(4:11),t(1;19)$, la hipodiploía severa menos de 39 cromosomas.^{23,24}

- Grupo riesgo estándar. Los pacientes con cariotipo normal muestran un comportamiento clínico más favorable que los pacientes con cariotipo anormal, así como también aquellos con deleciones del brazo corto del cromosoma 9(p15,p16), cariotipo hiperploide particularmente aquellos que tienen más de 50 cromosomas.²⁵
- Grupo de riesgo intermedio. Incluye a los pacientes con deleciones del brazo largo del cromosoma 6(6q), cariotipo diploide y otros cambios estructurales que no se encuentran en los otros dos grupos de riesgo y que son poco frecuentes.

OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar las características epidemiológica y clínica de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el departamento de pediatría del Hospital Universitario "Dr. Pedro Emilio Carrillo", del Municipio Valera, durante el periodo Enero 2010-Diciembre 2016.

Objetivos Específicos:

1. Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidas en el departamento de pediatría del Hospital Universitario Dr. Pedro Emilio Carrillo.
2. Identificar los factores de riesgo de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

3. Describir los factores ambientales, grupo sanguíneo y enfermedades asociadas a Leucemia Linfoblástica Aguda.
4. Describir antecedentes prenatales de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.
5. Identificar los signos y síntomas clínicos de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

METODOLOGÍA

Tipo y modelo de investigación:

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, donde se incluyó todas las historias clínicas de los pacientes entre los 28 días y 14 años de edad con Leucemia Linfoblástica Aguda ingresados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Pedro Emilio Carrillo en Valera estado Trujillo, durante el periodo Enero 2010- Diciembre 2016.

Población y Muestra:

La población estuvo conformada por todos los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda ingresados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Pedro Emilio Carrillo en Valera estado Trujillo, durante el periodo Enero 2010-Diciembre 2016 los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Edad pediátrica 28 días a 14 años
- Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 14 años.
- Pacientes diagnosticados con otros tipos de neoplasia.

Instrumento de recolección de datos:

La información se recaudó a través de las historias clínicas y los datos se registraron en un instrumento denominado Ficha de Recolección de Datos (Anexo 1), el cual consta de seis (6) partes, anotándose en cada una lo siguiente: En la parte I antecedentes prenatales, en la parte II las características epidemiológicas, en la parte III manifestaciones clínicas, en la parte IV factores de riesgo, en la parte V método diagnóstico, y en la parte VI enfermedades asociadas.

Variables

Independiente:

- Edad y sexo.
- Paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Dependiente:

- Factores de riesgos.
- Aspectos clínicos.

Intervinientes:

- Reacción y evolución de los pacientes ante esquema terapéutico.

Análisis de los datos:

Se incluyeron los pacientes en edad pediátrica con Leucemia Linfoblástica Aguda diagnosticados a través de aspirado de medula ósea mediante las pruebas de laboratorio de citogenética e inmunohistoquímica, posteriormente se analizaron los datos obtenidos por medio de las historias clínicas. La prueba de X^2 se utilizó para el análisis de las variables cualitativas, considerando estadísticamente significativo a todo valor de $p \leq 0,05$.

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

Tabla 1. Características epidemiológicas de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Sexo	Prescolar (%)	Escolar (%)	Adolescente (%)	Total	Porcentaje	p valor
Femenino	9 (56,3)	0 (0)	0(0)	9	40,9	0,058
Masculino	7 (43,8)	5(100)	1(100)	13	59.1	
Total	16 (72,72)	5 (22,72)	1 (4,54)	22 (10)	100	
Peso al nacer	Mínimo 2300		Máximo 4000		x±D 3504,54±457,71	

		Frecuencia	Porcentaje
Procedencia	Rural	17	77,2
	Urbano	5	22,3
Total		22	100

Tabla 2. Factores predisponentes de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Antecedentes prenatales

Factor	Frecuencia	Porcentaje (%)
Gesta		
Multigesta	14	63,6
Primigesta	8	36,4
Total	22	100
Abortos		
Consumo de alcohol	6/22	12,7
Control prenatal		
Menos de 5	17	77,3
Más de 5	5	22,7
Ácido Fólico		
I Trimestre	5	22,7
II trimestre	6	27,3
III Trimestre	5	22,7
No	6	27,3
Total	22	100
Tipiaje		
ORh+	12	54,5
ARh+	8	36,4
ORh-	1	4,5
ABRh+	1	4,5
Total	22	100

Tabla 3. Exposición prenatal a factores ambientales asociados a pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Factor	Sexo		Total	P valor
	Femenino	Masculino		
Radiación ionizante:				
Si	0	5	5	0,010*
No	5	8	13	
No Refiere	4	-	4	
Químicos:				
Fertilizante	5	4	9	0,489
Plaguicidas	3	6	9	
No refiere	1	3	4	

*Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda relacionado con el sexo

Signos/Síntomas	Sexo		Total	p valor
	Femenino	masculino		
Fiebre	9	12	21	1
Palidez	8	9	17	0,306
Hepatomegalia	6	10	16	0,655
Adenopatías	6	7	13	0,674
Esplenomegalia	6	7	13	0,674
Hematomas	6	5	11	0,387
Petequias	7	4	11	0,387
Artralgias	5	5	10	0,666
Hiporexia	5	5	10	0,666
Mialgias	5	4	9	0,384
Astenia	4	5	9	0,384
Convulsión	2	0	2	0,156
Epistaxis	-	1	1	1

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda relacionado con la edad.

Signos/Síntomas	Edad			Total	p valor
	Preescolar	Escolar	Adolescente		
Fiebre	15	5	1	21	0,822
Palidez	13	3	1	17	0,525
Hepatomegalia	11	4	1	16	0,728
Esplenomegalia	10	3	-	13	0,467
Adenopatías	9	3	1	13	0,528
Petequias	11	-	-	11	0,016*
Hematomas	9	2	-	11	0,484
Hiporexia	7	3	-	10	0,528
Artralgias	7	2	1	10	0,581
Astenia	8	1	-	9	0,342
Mialgias	8	-	1	9	0,065
Convulsión	2	-	-	2	0,662
Epistaxis	1	-	-	1	0,822

*Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 6. Tipo de prueba diagnóstica utilizada en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Prueba	Frecuencia	Porcentaje (%)
Aspirado de medula ósea	14	63,6
Frotis de Sangre periférica	8	36,4
Total	22	100

Tabla 7. Pruebas paraclínicas de ingreso en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda según sexo.

Factor	Sexo		Total	p valor
	Femenino	Masculino		
Hemoglobina				
<7mg/dl	8	6	14	0,074
7-9.9 mg/dl	1	7	8	
Plaquetas				
< 50.000	6	5	11	0,426
50.000-100.000	2	5	7	
>150.000	1	3	4	
Leucocitos				
<5000	8	4	12	0,024*
5000-10.000	1	6	7	
>10.000	-	3	3	
Linfocitos				
<50	5	13	18	0,017*
50-100	4	-	4	
Neutrofilos				
<50	5	13	18	0,017*
50-100%	4	-	4	
Blastos	7	11	18	

*Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 8. Patologías neurológicas y genéticas asociadas a pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Patología	Sexo		Total	Porcentaje (%)	P valor
	Femenino (%)	Masculino (%)			
No presenta	8	9	17	77,27	
TGND	0	3(100)	3	13,63	0,174
Sx. Down	1(100)	-	1	4,54	
Autismo	0	1(100)	1	4,54	

www.bdigital.ula.ve

Durante el período de estudio, se analizaron un total de 22 pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda, ingresados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Pedro Emilio Carrillo, durante Enero 2010-Diciembre 2016, a través de la revisión de historias clínicas, se determinaron los siguientes resultados prevaleció el sexo masculino representando el 59,1%, por otro parte se observa según grupo etario predominio de la edad preescolar con 72,7% seguido de la edad escolar con 22,7%, observando una relación entre el sexo masculino y la edad escolar, aunque no resulto estadísticamente significativo (p 0,058), con respecto al peso al nacer se observó un promedio de 3504,54 gr \pm 457,71, con un rango de 2300gr y 4000gr relacionado con recién nacidos macrosómicos, en cuanto a la procedencia prevaleció el área rural con un total de 17 pacientes representando el 77,2% mientras que solo 5 pacientes referían habitar en área urbana representando el 22,3% .(Tabla1).

En cuanto a los antecedentes prenatales como factor predisponente para Leucemia Linfoblástica Aguda, se evidencio que la mayor parte de la población evaluada 14 eran madres multigestas con un 63,6%, 17 refieren embarazo mal controlados con un 77,3%, 6 reportan antecedentes de aborto y 6 consumo de alcohol durante el embarazo representando un 27,3%, aunado a esto se observó el consumo de Ácido fólico a partir del 2do trimestre en el 50% de las madres seguido de un 27,3% quien no lo recibió, el grupo sanguíneo más frecuente en estos pacientes fue el ORh+ con un 54,% seguido del grupo sanguíneo ARh+ que represento el 36,4%.(Tabla 2)

Sobre los factores de riesgo ambientales para Leucemia Linfoblástica Aguda en relación al sexo se observó exposición a fertilizantes en 9 pacientes representando el 40,90% , plaguicidas en 9 pacientes representando el 40,90% y radiaciones en 5 pacientes representando el 22,72 %, evidenciando una asociación entre el sexo masculino y la exposición a radiaciones ionizantes, estadísticamente significativa (p 0,010). (Tabla 3)

Los signos y síntomas clínicos más frecuentes en la población estudiada en relación al sexo para Leucemia Linfoblástica Aguda, no hubo diferencia estadísticamente significativa, sin embargo se observó que predominó la fiebre con 21 pacientes que representan el 95,45%, seguido de la palidez en 17 pacientes que representan 77,27%, 16 presentaron hepatomegalia representando el 72,72%, 13 presentaron adenopatías y en 13 pacientes se describe esplenomegalia representando el 59,09%, 10 pacientes refirieron hiporexia representando el 50%, al igual que 10 pacientes manifestaron artralgias representando el 50%, 9 pacientes presentaron mialgias y astenia representando el 40,09%, 2 pacientes presentaron convulsiones representando el 0,90%, y solo 1 paciente presentó epistaxis representando el 0,45% de la muestra estudiada. (Tabla 4)

Los signos y síntomas clínicos más frecuentes asociados a la edad, en la población estudiada con Leucemia Linfoblástica Aguda se observó que predominó la fiebre con 15 pacientes en edad preescolar que representa el 68,18%, luego palidez con 13 que representa el 59,09 % seguido de hepatomegalia con 11 pacientes que representa el 50%, al igual que las petequias también estuvo presentes en 10 pacientes que representa el 50% evidenciándose una relación entre las petequias y la edad preescolar estadísticamente significativa ($p 0,016$). (Tabla 5)

En cuanto a la prueba diagnóstica más utilizada en el departamento de Hematología para diagnosticar Leucemia Linfoblástica Aguda en la muestra estudiada, se observó el aspirado de médula ósea en 14 pacientes que representa el 63,6%, seguido del frotis de sangre periférica en 8 pacientes que representa el 36,4%. (Tabla 6)

Con respecto a la paraclínica de ingreso según el sexo en los pacientes estudiados se observa hemoglobina menor a 7 g/dl en 14 pacientes representando el 63,63% ,la trombocitopenia menor a 50000 se evidenció en 11 pacientes representando el 50% , en cuanto a los leucocitos predominó la leucopenia menor a 5000 en 12 representando el 54,54%, sin embargo parece existir una relación entre

la leucocitosis mayor a 10000 en y el sexo masculino estadísticamente significativa (p 0,015), por otra parte el resultado de linfocitos mayor a 50% se observó en 18 pacientes representando el 81,81%, de los cuales 13 pertenecían del sexo masculino, aunque parece existir una relación estadísticamente significativa entre el sexo femenino ,con linfocitos menor a 50% estadísticamente significativo (p 0,015),en cuanto a los neutrófilos se observó predominio de neutropenia menor a 50% en 18 pacientes representando el 81,81%, aunque se asoció neutrófilos mayor al 50% con el sexo femenino resultando estadísticamente significativo (p 0,017), la presencia de blastos en sangre periférica se observó en 18 pacientes representando el 81,81%.(Tabla 7)

En relación a factores genéticos y neurológicos asociados a Leucemia Linfoblástica Aguda con relación al sexo en los pacientes estudiados se evidencio que de los 22 pacientes,3 presentaron trastornó global del neurodesarrollo (13,63%), 1 Autismo (4,54%), 1 Síndrome de Down(4,54%), no hubo relación estadísticamente significativa, sin embargo podemos observar predominio del sexo masculino.(Tabla 8)

DISCUSION

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la patología maligna más frecuente en los menores de 15 años. Aunque algunos tratamientos médicos podrían lograr una supervivencia a 5 años superior al 80%, también es cierto que existen dificultades en países no industrializados para disminuir la mortalidad por esta enfermedad. Los estudios que abordan la búsqueda de factores etiológicos de la LLA no son consistentes, no ha sido posible diseñar estrategias enfocadas a disminuir el riesgo de la enfermedad. La demora en el diagnóstico podría contribuir a un empeoramiento del pronóstico y, por tanto, a una menor supervivencia. Los factores que podrían alterar negativamente la oportunidad del diagnóstico y que potencialmente modificable, es la falta de conocimiento para identificar los factores de riesgo, síntomas y signos clínicos de la enfermedad.

De acuerdo a los datos obtenidos en la población muestral estudiada con Leucemia Linfoblástica Aguda ingresados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Pedro Emilio Carrillo de un total de 22 pacientes, se determinó la prevalencia del sexo masculino representando el 59,1%, coincidiendo con Chona Z y Cols (2008)⁷ el cual reporto que 64.7% pertenecían al género masculino y 35.3% al femenino, con una relación H/M: 1.8: 1. Con respecto al grupo etario predominó la edad preescolar con 72,7% similar a estudio realizado por Villalba y Cols (2015) donde se encontró que la edad promedio al diagnóstico fue de 4.8 años predominó la edad preescolar.⁷

En cuanto al peso al nacer relacionado con factores de riesgo para Leucemia Linfoblástica aguda, el presente estudio arrojó un rango entre 3504,54 gr \pm 457,71 de los 22 pacientes 3 registro peso al nacer de 4000gr, relacionado con recién nacidos macrosómicos, el cual coincide con estudio realizado por Daling JR, y Cols(2008), en el que se estableció la relación entre el peso al nacer y la aparición de cáncer infantil. Los certificados de nacimiento de 681 niños con cáncer nacidos fueron vinculados con los datos del registro de cáncer. Entre los niños diagnosticados durante los primeros años de vida, hubo un aumento de la proporción con un alto peso al nacer

(superior a 4.000 g).Este exceso de riesgo en niños pequeños asociado con alto peso al nacer se distribuyó entre varios tipos de cáncer, incluyendo los dos más comunes leucemia y neuroblastoma, a su vez Robert. W, y Cols (2008) realizaron un metanálisis en el cual señala la relación entre el peso al nacer y la leucemia infantil, incluyendo 32 estudios y 16.501 casos de leucemia de los cuales 10.974 presentaban Leucemia Linfoblástica Aguda resultando 1,18 (IC del 95%: 1,12; 1,23) presentaban alto peso al nacer lo que sugiere que está asociado con un mayor riesgo de leucemia.²⁶

Con respecto a los antecedentes prenatales en la población muestral estudiada relacionado con factores de riesgo para Leucemia Linfoblástica Aguda, se observó el consumo de Ácido fólico, a partir del 2do trimestre del embarazo en el 50% de las madres seguido de un 27,3% quien no lo recibió, los cuales representan un 77,3% de pacientes quienes no recibieron ácido fólico durante el primer trimestre, similar con la investigación realizado por Cantarella C y Cols (2017) quienes analizaron estudios de literaturas relacionados con la asociación entre la ingesta de folatos y el riesgo de leucemia infantil, determinando que la deficiencia de folato, es capaz de modificar el estado de metilación de ciertos genes al nacer tanto en animales como en seres humanos, con potenciales efectos patógenos y tumorigénicos sobre la progenie, concluyendo que los polimorfismos genéticos preexistentes pueden modificar la red metabólica de folatos e influir en el riesgo de cáncer, incluyendo leucemias infantiles.²⁷

Referente a la exposición a factores ambientales prenatales en cuanto al sexo relacionado con factores de riesgo para Leucemia Linfoblástica aguda, de los 22 pacientes 5 madres describen antecedentes de exposición a radiaciones ionizantes, todos del sexo masculino representando el 22,72 %, similar estudio realizado por Rajaraman P, y Cols(2011) quienes examinaron los riesgos de cáncer infantil asociados con la exposición a la radiación diagnóstica y la ecografía prenatal y en la primera infancia (edad 0-100 días) fue un estudio caso controles donde observaron, un ligero aumento del riesgo después de la exposición in utero a los rayos X para

todos los cánceres (odds ratio 1,14, 95% intervalo de confianza 0,90 a 1,45) y leucemia (1,36, 0,91 a 2,02).²⁸

En relación a la exposición a pesticidas en la población estudiada relacionado con factores de riesgo para Leucemia Linfoblástica Aguda, de los 22 pacientes, en 9 describen contacto con pesticidas representando el 40,90%, el cual coincide con estudio realizado por Offie PSoldin y Cols (2009) de casos y controles quienes encontraron que las madres de casos de pacientes con leucemia (33%) reportaron usar insecticidas en el hogar ($p < 0,02$) en comparación a los casos controles (14%). Otras exposiciones ambientales a sustancias tóxicas no se asociaron significativamente con el riesgo de LLA. Los niveles de plaguicidas fueron mayores en los casos que en los controles ($p < 0,05$).²⁹

En cuanto a los signos y síntomas asociados para Leucemia Linfoblástica Aguda se evidencio de los 22 pacientes estudiados 21 presentaron fiebre (95,45%), 17 palidez cutáneo mucosa (77,27%) y 16 hepatomegalia con (72,72%), destacando como hallazgo clínico las petequias en pacientes preescolares resultando estadísticamente significativo ($p 0,016$) y el cual podría estar relacionado con la trombocitopenia al momento del ingreso, similar a estudio realizado por Chona Z y Cols(2008) , el cual arrojó como resultado, de 34 pacientes estudiados con Leucemia Linfoblástica Aguda los síntomas clínicos más comunes 24 presentaron fiebre (70,6%) astenia 15 (44,1%) ,cefalea 12(35,3%), en cuanto a los signos clínicos de los 34 pacientes 23 presentaron adenopatías (67.6%),hepatoesplenomegalia 23 (67,6%) y fiebre 22 (64,7%).⁷

Con respecto a la paraclínica de ingreso observa hemoglobina menor a 7 g/dl en 14 pacientes representando el 63,63% ,la trombocitopenia menor a 50000 se evidencio en 11 pacientes representando el 50% , en cuanto a los leucocitos predomino la leucopenia menor a 5000 en 12 representando el 54,54%, además se observó una relación estadísticamente significativa entre el sexo femenino ,con linfocitos menor a 50% estadísticamente significativo ($p 0,015$), en cuanto a los neutrófilos se observó predominio de neutropenia menor a 50% en 18 pacientes representando el 81,81%, aunque se asoció neutrófilos mayor al 50% con el sexo

femenino resultando estadísticamente significativo (p 0,017) a diferencia de estudio realizado por Chonas Z y Cols(2008) , donde se evidencio en los aspectos hematológicos para el momento del diagnóstico un valor promedio de hemoglobina de 8,8 gr/dl 2,5 (3,2 a 14 gr/dl), hematocrito 26,6% 7,5 (9,4 a 43,1%), glóbulos blancos $25 \times 10^9/L$ 36,3 (1,6 a $175 \times 10^9/L$) y plaquetas $119,5 \times 10^9 /L$ 111,3 (6 a $423 \times 10^9 /L$).⁷

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIÓN

1. Se mostró predominio del sexo masculino (p 0,058), el grupo etario más común fue la edad preescolar, la mayoría procedían de área rural.
2. Los factores ambientales predisponentes fueron la exposición a radiaciones ionizantes en varones (p 0,010) y el uso de pesticidas (p 0,489).
3. En cuanto a los factores genéticos y neurológicos relacionados se encontró trastorno global del neurodesarrollo, autismo y síndrome de down.
4. El grupo sanguíneo más común en los pacientes estudiados fue el Orh+. Dentro de los antecedentes prenatales se encontraron el embarazo mal controlados (77,3%), ingesta insuficiente de ácido fólico prenatal (50%).
5. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron la fiebre, palidez y hepatoesplenomegalia, destacando como hallazgo clínico las petequias en pacientes preescolares (p 0,016).

RECOMENDACIONES

1. Establecer un protocolo donde se incluya la consulta pediátrica preconcepcional con el fin de orientar y educar a las madres.
2. Realizar una historia clínica completa, tomando en cuenta todos los factores que nos pueden orientar a la patología estudiada.
3. Evaluar de forma integral al paciente pediátrico ya que de esta manera podremos realizar un diagnóstico precoz.

www.bdigital.ula.ve

BIBLOGRAFÍA

1. Greaves MF. The new biology of leukemia.. Leukemia. 6ª edición. Philadelphia: WB Saunders, 2010:34-45.
2. Pui CH. Leucemias infantiles. En: Murphy GP, Laurence Jr W, Lenhard Jr RE, eds. Oncología Clínica. Manual de la American Cancer Society. 2ª edición. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2011: 561-586.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the Classification of the acute leukaemias: French-American-British (FAB) Cooperative Group. Haematol 2010; 33: 451-458.
4. Margolin JF, Poplack DG, Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007: 409-462.
5. Ambrosi A, Volman D.J. Leucemia Aguda. Hematología Clínica. 3ª edición Interamericana: New York, 2003:110-113.
6. Capote L. Frecuencia del Cáncer en Venezuela. Temas Banco de Drogas Antineoplásicas . Caracas 2008; 2: 3-6.
7. Chona Z, Montero E, Lamillo J, Leucemia linfoblástica aguda: Evaluación clínica terapéutica del protocolo total XV modificado. Hospital universitario de Caracas 2003-2007. Archivos Venezolanos de Puericultura y pediatría. Versión impresa ISSN 0004-0649 ArchVenezPuerped v.73 n.2 Caracas jun. 2010.
8. Villalba C, Silva D, Acero H. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes pediátricos con Leucemimia Linfoblástica Aguda. Clínica Universitaria Colombiana serie de casos 2011-2014. Revista pediátrica, Enero-Marzo 2016, Pág. 17-22.
9. Daling JR, Starzy KP, Olshan AF, Weiss NS. Birthweight and the incidence of childhood cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 72: 1039-1041.

10. Julia E Heck, Andrew S Park, Jiaheng Qiu, Myles Cockburn, and Ritz. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 Jul; 217(6): 662–668.
11. Cuellar F. Fallabella, Leucemias Agudas en niños y del adulto. *Fundamentos de medicina. Hematología Clínica*. 6ª edición Corporacion para investigaciones biológicas. Colombia 2004:118-132.
12. Buzaid C, Hoff P, Y Cols. Leucemias Agudas. *Manual práctico de oncología clínica*. Hospital Sirio Libanes. 5ª edición .Roche. 2007:320-322.
13. Sherdlo SH y Cols, World Health Organization Classification of Tumors. *Pathology and Genetics tumours of haematopoietic and Lymphoid tissues*. Lyon. France, IARC, 2008.
14. Bain BJ. Leucemia Aguda. *Diagnostico de Leucemia*. 2nd ed. Londres. Medical Publishing. 2004.
15. Whitlock JA, Gaynon PS. Acute lymphoblastic leukemia in children. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. Baltimore, MD 2003, pp. 1752-1774.
16. Miller KB, Daoust PR. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In: R. Hoffman, E. Benz, editors. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3ª ed. Philadelphia 200, pp. 999-1018.
17. Whitlock JA, Gaynon PS. Acute lymphoblastic leukemia in children. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. Baltimore, MD 2003, pp. 1752-1774
18. Harrison C. Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Best Practice and Research. Clin Hematol* 2004; 14(3):593-607.
19. Nathan Dg, Ginsburg D, Orking Sh, *Hematologia de la infancia y del Adolescente*, 6ta edición .Philadelphia, (PA):WB Saunders Company. 2003.
20. Pui CH, Carrol WL, Meschini S, Arceci R. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 551-65.
21. Cuevas U, Villasis k, Gutierrez AF, *Epidemiologia de Cancer en el Adolescente* .Salud Publica Mex 2003:45 supl.123.

22. Barry E y Cols. Favorable outcome for Adolescents with acute lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25 :813-19.
23. Schultz KP, y Cols. Risk and response –based classification of childhood, B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the pediatric leukemia : a combined analysis of prognostic markers from the pediatric Oncology Group (POG) and Childrens Cancer Group (CCG). *Blood* 2007; 109:926-35.
24. Locatelli F. et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia *Blood*, Oct 2012; 120: 2807 - 2816.
25. Mann G. et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)–rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood*, Oct 2010; 116: 2644 – 2650.
26. Robert W. Caughey y Cols. Birth weight and childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence. *Journal of Cancer* (2009; 124: 2658-2670).
27. Cantarella CD, Ragusa D, Giammanco M, Tosi S. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of literature. *Genes Nutr.* 2017 Jun 2; 12:14. doi: 10.1186/s12263-017-0560-8. eCollection 2017.
28. Rajaraman P, y Cols. Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ.* 2011 Feb 10; 342:d472. doi: 10.1136/bmj.d472.
29. Offie P. Soldin, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Exposure to Pesticides. *Ther Drug Monit.* 2009 Aug; 31(4): 495–501.



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
EXTENSION VALERA
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS



Parte I: ANTECEDENTES PERINATALES: Edad materna: Controles:

Consumo de Ácido Fólico Prenatal: Consumo de alcohol:

Gesta: Abortos:

Parte II: CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS:

Edad: ____ años, Tipiaje: ____

Sexo: ____ femenino, ____ masculino

Dirección: _____.

Parte III: MANIFESTACIONES CLINICAS:

____ Fiebre, ____ Astenia, ____ Mialgias,
 ____ Artralgias, ____ Hiporexia, ____ Hematomas,
 ____ Epistaxis, ____ Aumento de ganglios linfáticos ____
 Hepatomegalia, ____ EsplenomegaliaConvulsiones
 Petequias__

Parte IV: FACTORES DE RIESGO:

Factores genéticos: www.bdigital.ula.ve
 Presencia: ____ no, ____ si Especifique: _____.

Factores familiares:
 Presencia: ____ no, ____ si Especifique: _____.

Peso al nacer ____ Exposición a Radiaciones ____ tipo de radiación: Exposición a pesticidas ____
 Exposición a fertilizantes ____

Parte V: DIAGNOSTICO:

FROTIS DE SANGRE PERIFERICA: ____

MO: __

Parte VI: ENFERMEDADES GENÉTICAS

ASOCIADAS

Presencia: ____ no, ____ si

Especifique: _____