

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA**



**TRABAJO TERMINAL
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA FAMILIAR.**

**PRESENTA
DR CUEVAS GARCIA MIGUEL ANGEL**

**ASESOR DEL TRABAJO TERMINAL
DRA. ROSA MARIA VIZUET MARTINEZ.**

**FRECUENCIA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS MENORES DE
15 AÑOS HGPMF 31 DEL IMSS, MEXICALI BAJA CALIFORNIA.**

ÍNDICE	PAGINA
1. Antecedentes	1
2. Marco Teórico	2
3. Planteamiento del Problema	10
4. Objetivos	10
4.1 Objetivo General	10
4.2 Objetivos Específicos	10
5. Justificación	11
6. Material y Métodos	12
6.1 Diseño de la Investigación	12
6.2 Marco Muestral	12
6.2.1 Población	12
6.2.2 Muestra	12
6.2.3 Criterios de Inclusión	12
6.2.4 Criterios de no Inclusión	12
6.2.5 Criterios de eliminación	13
7. Operacionalización de las variables	13
8. Análisis Estadístico	14
8.1 Presentación de la Información	15
9. Consideraciones éticas	15
10. Bibliografía	16
11. Anexos	18

1. Antecedentes

Las leucemias fueron descritas por primera vez a principios del siglo XIX por Benntt, quien presentó una serie de pacientes que mostraban un material purulento en la sangre y utilizó por primera vez el término leucocitemia. ¹

La leucemia aguda linfoblástica es una neoplasia maligna caracterizada por una alteración citogenica que ocasiona la proliferación anormal monoclonal de células precursoras de la serie linfoide y que infiltra a mas de 25 % de medula ósea. Es la neoplasia mas frecuente en niños y representa el 25% de todos los canceres en estos.

A escala mundial, su incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año. En los últimos 50 años se han producido avances extraordinarios en el tratamiento de neoplasias infantiles.

La LLA representa alrededor de los 80% de los 2500 casos de leucemia infantil diagnosticados cada años en EE.UU. afortunadamente, esta enfermedad, considerada mortal a principios de la década de 1950, tiene en la actualidad una tasa de curaciones cercanas al 80%, y dada que la mitad de 5000 neoplasias infantiles diagnosticadas cada año en EE.UU. son leucemias, esta mejora se ha traducido en un progreso significativo de la lucha contra el cáncer.

En México, la leucemia linfoblástica aguda ocupa el séptimo lugar en mortalidad en niños de uno a cuatro años de edad, con una tasa de 3.2/100 000habitantes, con una

incidencia de 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año. y en los niños de 5 a 14 años es la segunda causa de muerte.

En particular, el concepto de la leucemia linfoblástica aguda y varios tipos de linfoma ha cambiado: de ser enfermedades mortales ahora se consideran altamente curables.^{2,3}

2. Marco Teórico

La leucemia es la neoplasia maligna más frecuente con los niños menores de 15 años. La leucemia linfoblástica aguda es cinco veces más habitual que la leucemia mieloblástica aguda. Los varones suelen presentar una incidencia de leucemia ligeramente mayor que las mujeres en todos los grupos de edad, con dos excepciones: los niños tienen un riesgo de leucemia de linfocitos T cuatro veces superior al de las niñas, mientras que éstas presentan una incidencia ligeramente mayor durante el primer año de vida. Las tasas de leucemia linfoblástica aguda son comparativamente mayores en los países europeos y occidentales y del norte, Norteamérica y Oceanía, en comparación con Asia y África. En los países desarrollados, la incidencia es mayor entre los 2 a 5 años.⁴

El estudio de la epidemiología de esta rara enfermedad, con una incidencia de solo 110 casos por cada millón de habitantes estadounidenses menores de 15 años, aporta unos datos importantes. Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda son con mayor frecuencia varones, y suelen tener una enfermedad de estirpe pre-B (80% de los casos). En el mundo desarrollado, la frecuencia de leucemias infantiles aumenta con

rapidez tras el nacimiento hasta alcanzar un máximo de 5 años de edad, luego disminuye.¹

Fisiopatología.

La leucemia linfoblástica aguda es la consecuencia de la transformación maligna de una célula linfoide progenitora inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de diferenciación.

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan de la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Estos precursores linfoides presenta una tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontaneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna.

Los factores genéticos tienen un papel más importante en la etiología de las leucemias agudas. Esta afirmación esta basada en:

1.-Existe una estrecha asociación de la leucemia linfoblástica aguda y algunas translocaciones cromosómicas.

2.- La frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con leucemia aguda.

3.-Determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de leucemia aguda (síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi etc.).

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. El aumento de incidencia de leucemia entre los supervivientes de Hiroshima Nagasaki se relaciona con la proximidad a la explosión.

Existe controversia sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos móviles, torres de alta tensión, etc.) incrementan o no el riesgo de leucemia. De momento los estudios realizados no han encontrado una clara asociación. La exposición a diferentes productos químicos, también la quimioterapia utilizada para el tratamiento de distintos tumores puede tener efecto leucemógeno.

Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias. Esto es debido a que la mayoría de las leucemia linfoblástica aguda se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune esta en desarrollo y podía ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales.⁵

Con respecto a la etiología, se puede decir que aún cuando existe un gran numero de estudios epidemiológicos, la información de los factores de riesgo no es concluyente, debido a diversos problemas de tipo metodológico. Un ejemplo de ello es que la mayoría de estos estudios basan sus observaciones en pequeños grupos de casos.⁶

Manifestaciones clínicas.

Se debe considerar que las manifestaciones de la leucemia linfoblástica aguda son la expresión clínica de un padecimiento sistémico. Aún cuando en muchas ocasiones el inicio es incipiente y por lo tanto los signos y síntomas no son específicos. Dentro de este contexto se puede anotar, desde el niño asintomático y en el cual solo la biometría hemática, muestre algunos indicios de disfunción medular, o aquel con malestar general, astenia, adinamia y/o hiporexia.

Por otro lado, en el paciente con francas manifestaciones clínicas se podrá observar en su habito exterior palidez de tegumentos en 80% de los casos, adenopatías sistémicas en el 70%, así como compromiso visceral (hepato-esplenomegalia) en tres cuarta partes de los niños. La fiebre es una manifestación que se documenta en el 50% de los niños con leucemia linfoblástica aguda, aún cuando no existe un patrón definido, la mitad de los casos corresponderá a proceso infeccioso asociado mientras que el resto será resultado del propio proceso mórbido. El pediatra podrá confirmar que el 40% de los niños tendrá pérdida de peso además de antecedente de una pobre ingesta de alimentos.

La insuficiencia comúnmente plaquetaria manifestada por petequias, equimosis y sangrado por las mucosas se puede documentar en un 30%. Una de las manifestaciones clínicas que el pediatra debe establecer el diagnóstico diferenciales el de dolor óseo y/o articular. Este hallazgo está presente en el 25% de todos estos pacientes.⁷

Aunque no es frecuente el diagnóstico de estos pacientes en la consulta a demanda de los centros de salud debido a la presentación aguda, hace que muchos de ellos acudan a servicios de urgencias de los hospitales, se debe tener en cuenta ya que muchos síntomas son habituales en la consulta externa.

Un síndrome meníngeo es también más frecuente en la leucemia linfoblástica aguda.⁸

Diagnóstico

Cada vez hay más métodos, para tener un diagnóstico, pronóstico y un seguimiento más precisos de la enfermedad, los métodos citoquímicos han permitido conocer la composición bioquímica de las células así como de un conjunto de anticuerpos monoclonales para realizar un inmunofenotipo, y técnicas de biología molecular que ayudan al clínico a establecer un diagnóstico con certeza en leucemias de la infancia.⁹

La evidencia inicial de una leucemia aguda suele ser la alteración del recuento celular en sangre periférica. La mayor parte de los pacientes tiene anemia, la mayoría sufre también de una trombocitopenia leve y un 25% de ellos una grave, el recuento de leucocitos totales en sangre periférica es más variable. Un 25% de ellos tiene recuentos muy elevados mayor de 50.000, un 50% oscila entre 5.000 y 50.000 y un 25% tiene recuentos bajos menores de 5.000.

En la mayor parte de los casos se reconocen bláastos en sangre periférica, aunque en algunos son muy escasos y no se observan.¹⁰

El examen de la médula ósea es esencial para establecer el diagnóstico definitivo de leucemia debido a que 16% de los pacientes con leucemia aguda tienen ausencia de bláastos circulantes en sangre periférica al momento del diagnóstico. La muestra debe ser obtenida por aspiración y complementada en circunstancias especiales) aspirado con material insuficiente para su estudio) con biopsia. El aspirado de médula ósea proporciona células para evaluarla morfología y para los estudios biológicos, inmunofenotipo y genética. ¹¹

Clasificación

La diferenciación y clasificación de las leucemias agudas depende de la identificación precisa de la población blástica, esta identificación se complica por el hecho que en las leucemias las células blásticas son neoplásicas y no se apegan a los criterios usados para diferenciar bláastos normales. En general se emplean tres técnicas para identificar bláastos leucémicos, ninguna de las cuales es específica o para el diagnóstico por sí sola, es más común emplear la combinación de estos.

Clasificación de FAB ha definido tres subtipos de LLA (L1, L2, L3) basados en la morfología y heterogenicidad de los linfobláastos en médula ósea. Las características citológicas usadas para valorar la morfología de los bláastos son:

- 1.-Tamaño celular
- 2.-Cromatina nuclear
- 3.-Forma nuclear

4.-Nucleolos

5.-Cantidad de citoplasma

6.-Carga basófila del citoplasma

7.-Vacualización citoplasmática

Las células pueden tener variaciones hasta del 10% de cada característica específica.¹²

Tratamiento:

En cuanto al tratamiento, la leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia rápida fatal si no se trata. Actualmente, cuatro de cada cinco niños pueden ser curados con los protocolos de tratamiento utilizados. Este divide en tres fases, a saber: inducción, consolidación y mantenimiento, durante las cuales se incorpora la profilaxis del sistema nervioso central, con quimioterapia intratecal.¹³

El objetivo del tratamiento de inducción a la remisión es erradicar más de 99% de masa leucémica inicial restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal.¹⁴

Para el manejo quimioterapéutico de la leucemia linfoblástica aguda de células B se emplean combinaciones con base al consorcio BFM (Berlín -Frankfurt-Munster) con ciclofosfamida, altas dosis de metotrexato, etopósido y citarabina, el tratamiento eficaz para el sistema nervioso central es un componente importante para la leucemia

linfoblástica aguda-B, que consiste en la administración de altas dosis de metotrexato y citarabina por vía sistémica e intratecal, además de arabinósido-C y corticoesteroides.

Inducción a la remisión en esta parte se pretende 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 asparinasa.

Los programas de inducción cada vez son más agresivos, lo que aumenta la frecuencias de remisiones y mejora la supervivencia libre de enfermedad; la resistencia a los glucocorticoides se vincula con la resistencia a otros antineoplásicos.

Tratamiento de consolidación o postremisión. Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el proceso de consolidación, que debe iniciarse pronto, 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 afecten la síntesis de ADN y que puedan destruir las células en reposo. Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopuridina, L asparinasa, doxorubicina, tioguanina, con o sin ciclosfosfamida.

Tratamiento de mantenimiento. Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Con la administración de medicamentos que interfieren en la síntesis de ADN, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión, estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años.¹⁵

3. Planteamiento del problema

La leucemia linfoblástica aguda es un padecimiento con una frecuencia mundial que varia del 1 al 14% en distintas poblaciones. En México, la incidencia es 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año. Sin embargo en nuestro país aún es tardía la detección de la leucemia linfoblástica aguda, además no contamos con datos estadísticos tangibles que nos muestres un panorama real de la situación no solamente a nivel nacional sino a nivel local. Siendo entonces la pregunta del problema:

¿Cuál es la frecuencia de leucemia linfoblástica aguda en la clínica del HGPMF31 del IMSS de Mexicali Baja California?

4. Objetivos:

4.1. Objetivo general

Conocer la Frecuencia de la Leucemia linfoblástica aguda en HGPMF31 del IMSS Mexicali Baja California del 1 Octubre 2009 al 30 de Septiembre 2012.

4.2. Objetivos específicos

1. Determinar que sexo es mas frecuente en la leucemia linfoblástica aguda

2. Conocer la edad más frecuente de presentación de la leucemia linfoblástica aguda.
3. Determinar la presencia de hepatomegalia en leucemia linfoblástica aguda.
4. Identificar los valores de leucocitos en leucemia linfoblástica aguda.
5. Conocer los valores de plaquetas en leucemia linfoblástica aguda.

5. Justificación

El promedio de incidencia de leucemia linfoblástica aguda es 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año en México.

La falta de estadísticas sobre de la leucemia linfoblástica aguda limita el conocimiento de su evolución en nuestra población. Debido a esto existe un gran interés por conocer cuál es la frecuencia de la enfermedad en la población controlada en la clínica de embarazo de alto riesgo del HGPMF31.

Lo anterior permitirá fincar las bases para que a través de estudios posteriores surjan alternativas que permitan el conocimiento del comportamiento de la leucemia linfoblástica aguda, factores de riesgo en nuestra población y complicaciones lo que nos ayudara a tomar una mayor conciencia de la gravedad del problema, además de impulsar nuestras estrategias de atención primaria.

6. Material y métodos

6.1 Diseño del estudio:

Estudio Observacional, descriptivo, ambispectivo, Transversal.

6.2 Marco Muestral:

6.2.1 Población: Todos los niños menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda del HGPMF 31 IMSS, que cumplan con los criterios de Inclusión al estudio.

6.2.2 Muestra:

Muestra no probabilística.

Se incluirán todas los niños menores de 15 años que cumplan con los criterios de inclusión entre el 1º de Octubre del 2009 y 30 de septiembre 2012.

6.2.3 Criterios de inclusión:

- Niños menores de 15 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, confirmados por aspirado de medula ósea, atendidos en HGPMF 31 IMSS Mexicali.

6.2.4 Criterios de no inclusión:

- Pacientes con leucemia mielode o que presente doble tipo de leucemia.
- Pacientes que no tengan todos los datos dispuestos en el instrumento de recolección de la información.

6.2.4 Criterios de eliminación.

- No aplican.

6. Operacionalización de las variables

Variable.	Definición	Unidad de medida	Construcción del indicador	Variable según casualidad
Edad	Término que se utiliza para saber cuanto tiempo ha vivido un ser vivo.	Números ordinarios	1,2,3,4.....	independiente
Sexo	Esta determinado por nuestros cromosomas, hormonas y órganos genitales externos	Masculino y femenino	1.- masculino 2.- femenino	independiente
Leucocitos	Glóbulo blanco, célula nucleada de la sangre que deriva del leucoblasto.	Mm ³	1 .Menor de 5,000 mm ³ 2. 5001 a 10000 3. 10,001 o Mayor.	Dependiente

Plaquetas	Célula originada del megacariocito de la medula ósea, participe en la homeostasis y coagulación de la sangre	Mm ³	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mayor de 100,000 2. Menor de 100,000 	Dependiente
Hepatomegalia	Es el aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad	En general se estima que valores superiores a 3,5 cm en neonatos y a 2 cm en niños, obtenidos mediante la palpación realizada por debajo del borde costal derecho en la línea medio clavicular	<ol style="list-style-type: none"> 1) Mas de 3,5 cm en neonatos y a 2 cm en niños. 2) Menor de 3.5 cm en neonatos y a 2 cm en niños 	Dependiente

1. Análisis Estadístico

Los valores obtenidos se almacenaran en el formato correspondiente, para posteriormente vaciar la información en hojas de cálculo de Excel 2007 y ser

analizadas mediante medidas de tendencia central, y medidas frecuencia como la razón.

8.1 Presentación de la información:

Se presentaran los resultados en graficas de barras, donde se reportaran las variables dependientes en el eje horizontal. En el eje vertical corresponderá al número de pacientes.

9 Consideraciones éticas.

9.1 Confidencialidad de resultados

El presente estudio no se contrapone con los lineamientos que en materia de investigación y cuestiones éticas se encuentran aceptados en las normas establecidas en la declaración de Helsinki de 1964, revisada en Tokio en 1975, en Venecia en 1983 y en Hong Kong en 1989.

9.2 Consideraciones sobre las normas e instructivos institucionales.

Este estudio se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo que iniciara hasta que haya sido aprobado por el comité local de investigación.

10. BIBLIOGRAFIA.

DE ACUERDO A CRITERIOS DE VANCOUVER

1.- Philip Rubin. Jacqueline P. Williams **Oncología clinica**.Saunders. (México). 2004;
565-595.

2.- Rendon M.E. Reyes N.C. **Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las ultimas décadas.**
Bol de Med Hosp infant Mex 2012: (69) 153-163

3.-Castillo I.D juarez M:A: **Calidad de vida en niños con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión mediante el pedQL cáncer module**.bol
infant hosp Mex 2009: (66) 410-418

4.- Abeloff M.D. Armitage J.O. **Oncología Clínica** Elsevier.49 2731-2744.

5.- Lassaletta A. **Leucemias, Leucemia linfoblástica aguda.** Pediatr integral
2004;VIII(5): 435-442.

6.- Compendio del registro histopatológico de neoplasias en México 2002.

http://www.smeo.org.mx/gaceta/2008GAMOV7_5_2008.pdf

7.- Rivera L. Roberto R. **Manifestaciones clínicas mas comunes al diagnostico leucemia linfoblástica aguda.** Bol Med del Hosp infant de Mex,1999; 56(6) 353-356.

8.- Romero A, Jimenez RM . **Leucemias agudas.** Medicina familiar. Vol 3 no 1,feb 2002 40-48.

9.- Coronel R.C. **Importancia de laboratorio en el diagnostico y pronostico de leucemia aguda linfoblastica de la infancia:** Acta pediatric mex 2005;26 129-36

10.- Goldman. Ausiello. **Cecil tratado de medicina interna .** ELservier 23 edicion. ; 1390-1392

11.- Instituto Nacional de salud. **Protocolo de vigilancia centinela en salud pública de las leucemias agudas pediatricas.** Republica de Colombia

12.- Shirlyn B. Mckenzie. **Hematologia clínica .** Manual moderno 1988: 331-344

13.- Chonas Z.N Montero E.F.. **Leucemia linfoblástica aguda: evaluación clínico terapéutica del protocolo total XVmodificado.. Arch Venez Pediatr de Caracas;73 (2):18-28.**

14.- Ching-Hon Pui, Leslie L, A Thomas Look. **Acute lymphoblastic leukaemia.** Lancet 2008.371:1030-43

15.- Ortega M.A Osnaya M.L. Rosas J.V **Leucemia linfoblástica aguda.** Med Int Mex 2007;23:26-33

11. Anexos.

Anexo 1.

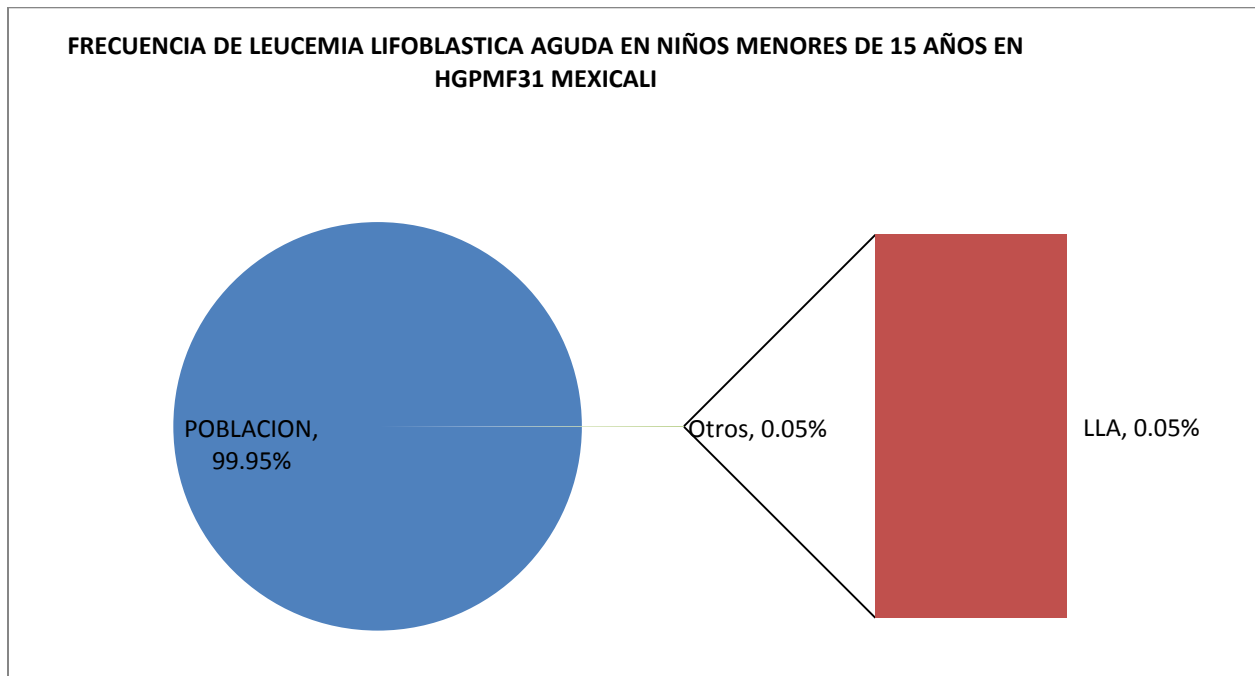
Cuadro 2. Clasificación citomorfológica de leucemias agudas linfoblásticas (LAL) de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco Americano -Británico (FAB)

<i>Rasgos citológicos</i>	<i>L1</i>	<i>L2</i>
<i>L3</i>		
Tamaño celular Grande	Pequeño	Grande
Cromatina nuclear Finamente homogénea	homogéneo	variable heterogénea
Regular redondo u oval		
Forma nuclear comúnmente con indentación Identación ocasional	Regular	Irregular
Nucléolos Grandes uno o más	Invisibles o pequeños	Visibles Prominentes uno o más
Cantidad de citoplasma Moderada	Escaso	Variable Moderada
Basofilia del citoplasma Muy intenso	Claro poco intenso	Variable, intenso en algunos
Vacuolización del citoplasma Prominente	Variable	Variable

RESULTADOS:

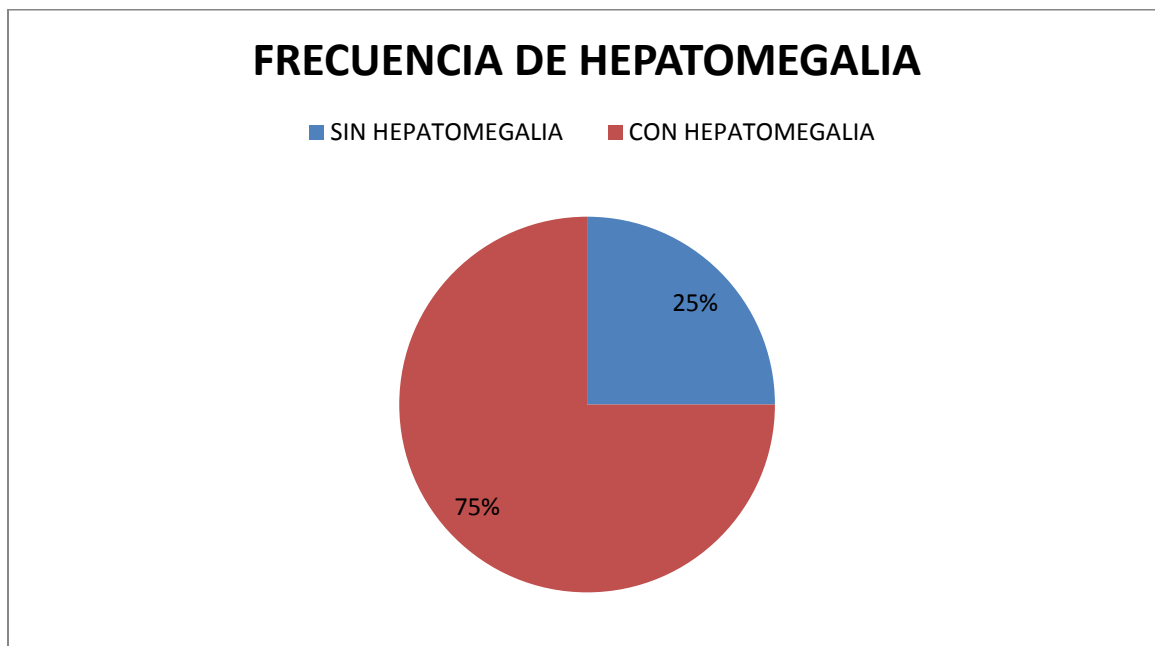
Durante el periodo del 1 de octubre del 2009 al 30 de septiembre del 2012, con una población de menores de 15 años de 43620 pacientes en el HGPMF31, encontrándose durante este periodo un total de 24 pacientes con diagnostico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

	TOTAL
POBLACION	43620
LLA	24

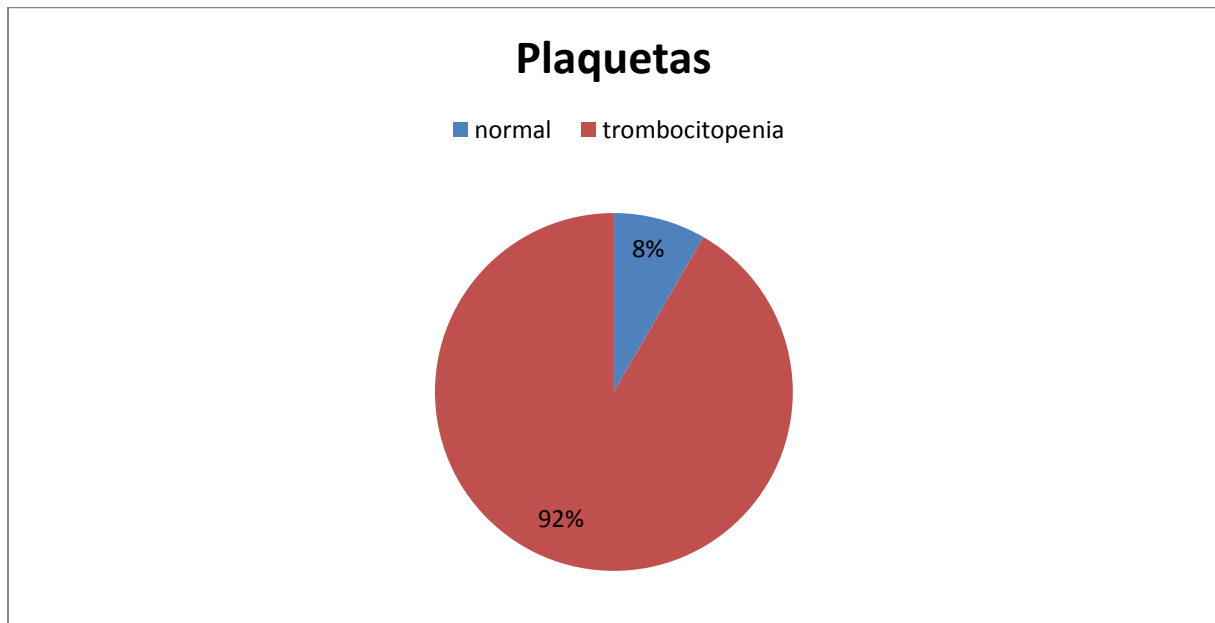
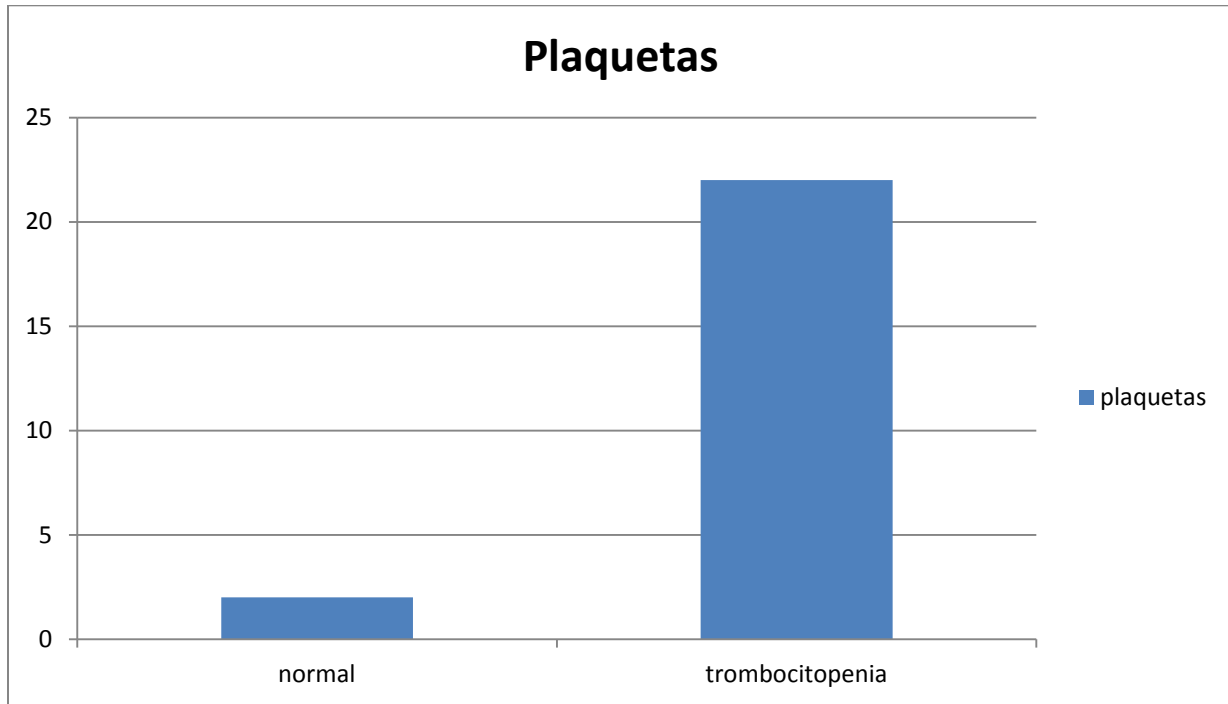


Otras de las características de presentación de las leucemia linfocítico aguda fueron la presencia o ausencia de hepatomegalia, variaciones paqueterías, así como linfocitaria, además de la frecuencia de presentación en cuanto a sexo y edad .

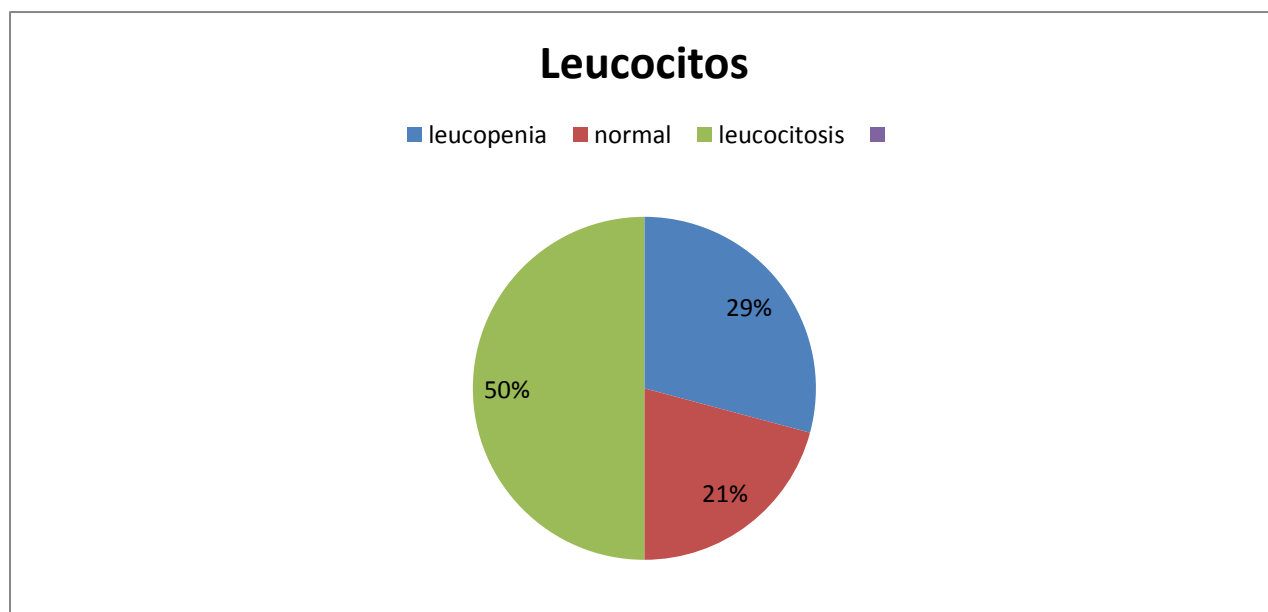
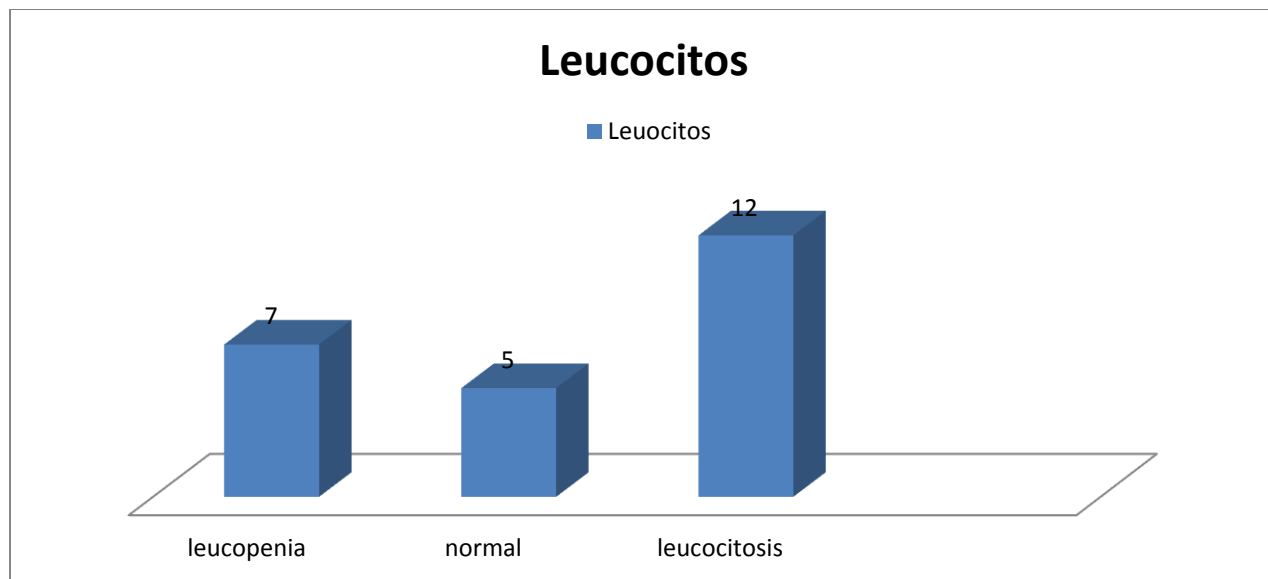
	TOTAL
SIN HEPATOMEGALIA	6
CON HEPATOMEGALIA	18
RAZON	3



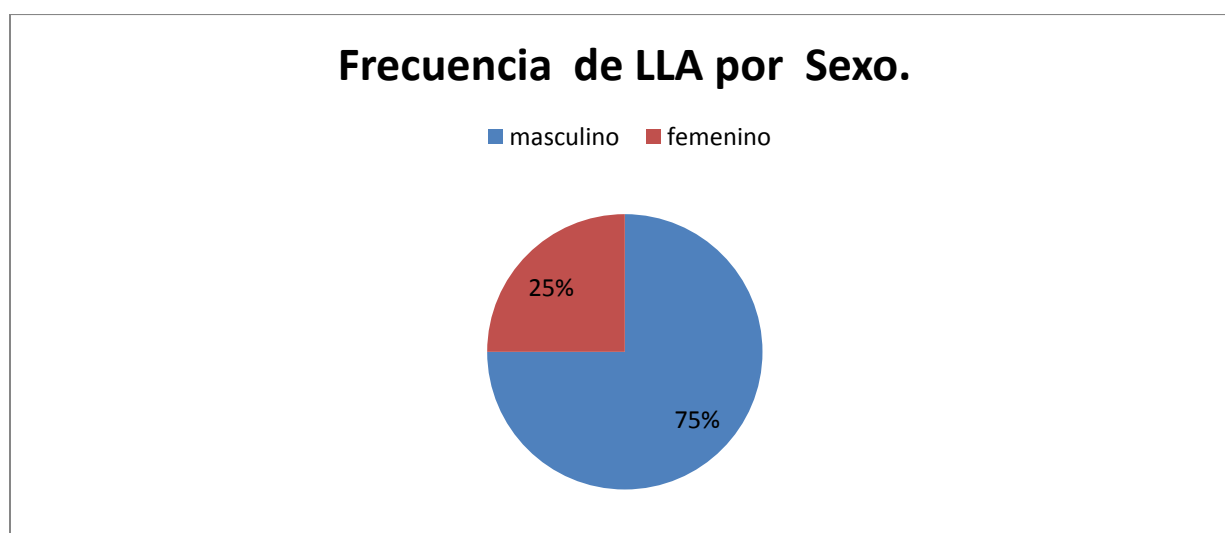
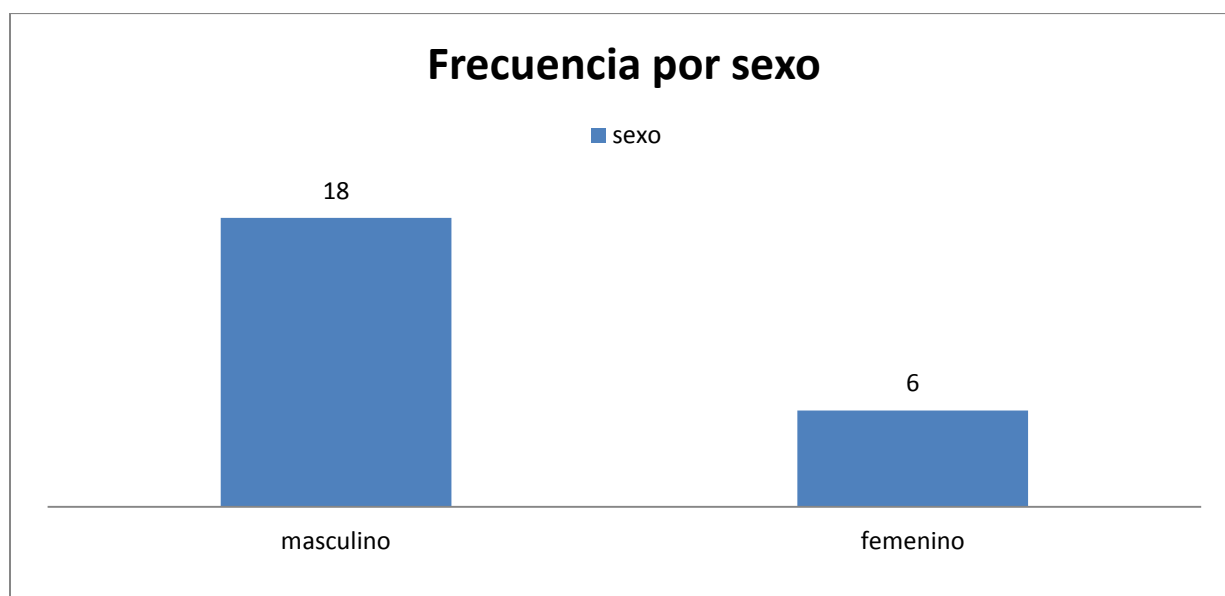
	PLAQUETAS
NORMAL	2
TROMBOCITOPENIA	22
RAZON	11



	Leucitos
leucopenia	7
normal	5
leucocitosis	12

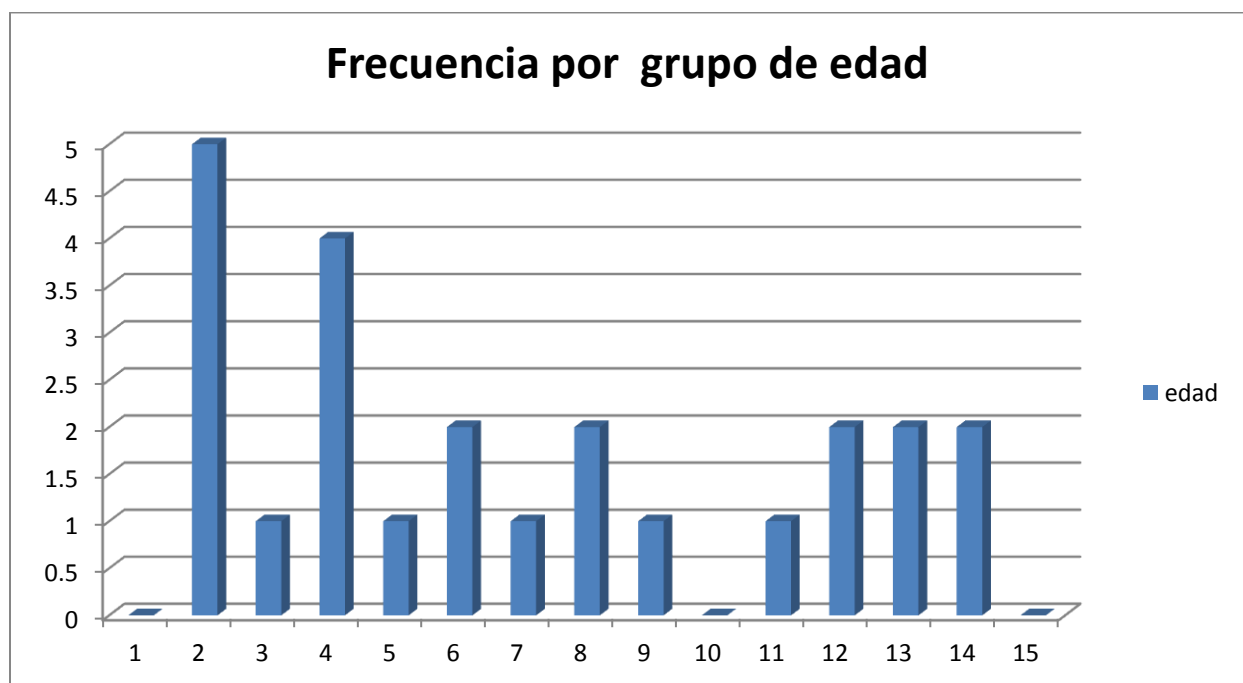


	sexo
masculino	18
femenino	6
razon	3



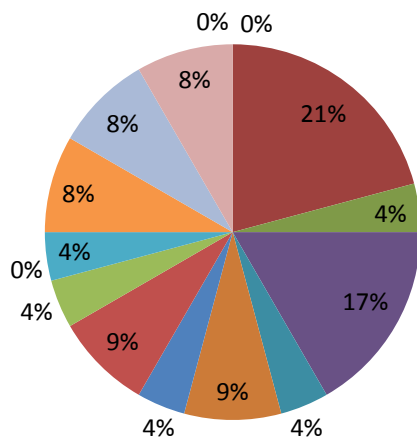
	edad
1	0
2	5
3	1
4	4
5	1
6	2
7	1
8	2
9	1
10	0
11	1
12	2
13	2
14	2

Media 7

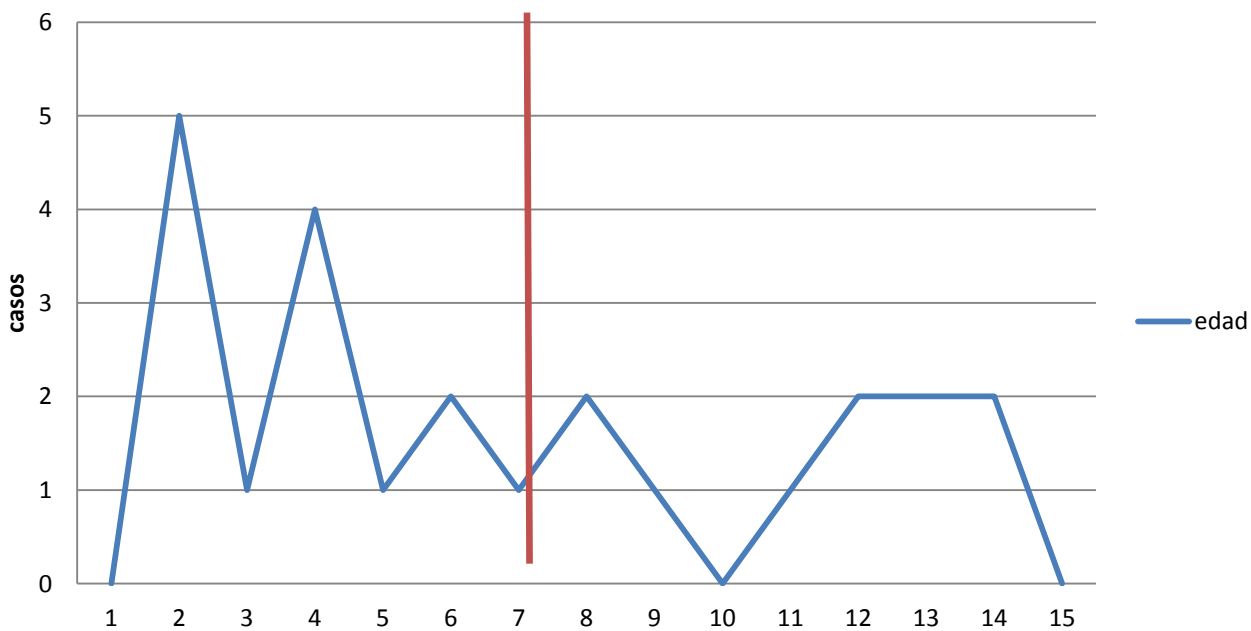


Edad

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



Media



CONCLUSIONES.

La frecuencia de leucemia linfoblástica aguda en el HGPMF IMSS Mexicali, fue de 0.05, lo cual nos permite fijar las bases de prevalencia en nuestro medio. Las cuales son similares a las estadísticas nacionales.

La edad de presentación más frecuente en este estudio fue de 2 y 4 años. A pesar que la presentación clínica es variable, los síntomas reflejan la falla medular condicionada por células leucémicas. Los niños que presenten alteraciones en la biometría hemática además de un cuadro clínico sospechoso, deberán enviarse a hematología para valoración de aspirado de medula ósea y tener un diagnóstico temprano, un abordaje temprano y un mejor pronóstico.