



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

Factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia
Linfoide Aguda B Pediátrica en el hospital de SOLCA en el
periodo 2017 – 2018.

AUTORES:

Baquerizo Saab, Yanina María

Tobalina Orrala, Daniela María

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo

2 mayo del 2022

Guayaquil, Ecuador



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Baquerizo Saab, Yanina María; Tobalina Orrala, Daniela María** como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR

Dr. Fuad O. Huamán Garaicoa
ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA
MSP: 0919663831

f. _____

Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, a los 2 días del mes de mayo del año 2022



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotras, **Baquerizo Saab, Yanina María y Tobalina Orrala,**
Daniela María

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación: **Factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la leucemia linfocítica aguda B pediátrica en el Hospital de SOLCA en el periodo 2017 – 2018**, previo a la obtención del título de **médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 2 días del mes de abril del año 2022

LA AUTORA

LA AUTORA

f. _____

Baquerizo Saab, Yanina María

f. _____

Tobalina Orrala, Daniela María



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

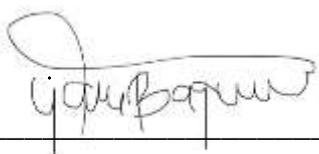
Nosotras, **Baquerizo Saab, Yanina María y Tobalina Orrala,**
Daniela María

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la leucemia linfocítica aguda B pediátrica en el Hospital de SOLCA en el periodo 2017 – 2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 2 días del mes de mayo del año 2022

LA AUTORA

LA AUTORA

f. 

Baquerizo Saab, Yanina María

f. Daniela Tobalina O.

Tobalina Orrala, Daniela María

RESULTADO DE SIMILITUD



Document Information

| | |
|-------------------|--|
| Analyzed document | Tesis P68 Baquerizo-Tobalina.docx (D134962649) |
| Submitted | 2022-04-29T04:03:00.0000000 |
| Submitted by | |
| Submitter email | fuadhuamangaraicoa@gmail.com |
| Similarity | 0% |
| Analysis address | karla.cruz.ucsg@analysis.orkund.com |

Sources included in the report

TUTOR

Dr. Fuad O. Huamán Garaicoa
ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLÓGICA
MSP: 0919663831

f. _____

Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestra respectiva compañera de tesis, quien fue apoyo esencial para la realización de este trabajo. Definitivamente formamos un equipo, y este trabajo es producto de nuestra dedicación. Agradecemos a nuestros maestros durante la carrera de medicina por ser inspiración y ejemplo de la importancia de adquirir conocimientos para ser buenos profesionales. Finalmente, agradecemos especialmente a nuestro tutor, el doctor Fuad Huamán por su tiempo, paciencia, por ser guía y apoyo fundamental para el desarrollo de este trabajo.

DEDICATORIA

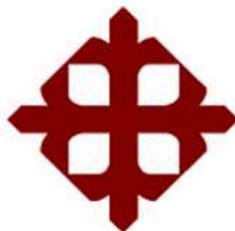
Dedico este trabajo a mis padres por apoyarme, acompañarme y ser mi fortaleza durante la carrera; ser ejemplo de que todo se puede lograr con esfuerzo y dedicación. También, le agradezco a mis abuelos, familia y amigos por ser apoyo incondicional y siempre creer en mis aptitudes como futura médico. Especialmente dedico este trabajo a mi madre quien fue mi pilar fundamental y, aunque no esté aquí, sé que está muy orgullosa.

Yanina Baquerizo Saab

DEDICATORIA

Quisiera dedicar este trabajo a mis padres, ya que sin su apoyo incondicional no hubiera podido sobrellevar una carrera tan demandante. Yo sé que en ellos siempre podré encontrar los mejores consejos y palabras de aliento que necesito para mi próxima carrera profesional. También les agradezco a mis hermanas por estar siempre a mi lado, en las buenas y en las malas. Finalmente, dedico este trabajo a mis abuelitos, por ser un excelente ejemplo para mí y por siempre creer en mis capacidades como futura profesional.

Daniela Tobalina Orrala



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____
AGURRE MARTÍNEZ, JUAN LUIS
DIRECTOR DE CARRERA

f. _____
AYÓN GENKUONG, ANDRÉS MAURICIO
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____
OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|-------------|
| RESUMEN | XII |
| ABSTRACT | XIII |
| Introducción | 2 |
| CAPÍTULO 1 | 3 |
| EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN | 3 |
| 1.1 Planteamiento del problema..... | 3 |
| 1.2 Objetivos | 3 |
| 1.2.1 Objetivo general..... | 3 |
| 1.2.2 Objetivos específicos..... | 3 |
| 1.3 Hipótesis | 4 |
| 1.4 Justificación | 4 |
| CAPÍTULO 2 | 5 |
| MARCO TEÓRICO | 5 |
| 2.1 Fundamentación Teórica | 5 |
| 2.1.1 Definición de la Leucemia linfoblástica aguda (LLA)..... | 5 |
| 2.1.2 Epidemiología..... | 5 |
| 2.1.3 Fisiopatología | 6 |
| 2.1.4 Factores de riesgo | 7 |
| 2.1.4.1 Susceptibilidad genética | 7 |
| 2.1.4.2 Factores ambientales | 7 |
| 2.1.5 Clasificación..... | 8 |
| 2.1.5.1 Criterio morfológico franco-americano-británico (FAB) | 8 |
| 2.1.5.2 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) | 9 |
| 2.1.6 Manifestaciones clínicas..... | 10 |
| 2.1.7 Diagnóstico | 11 |
| 2.1.7.1 Citometría de flujo | 11 |
| 2.1.7.2 Citogenética | 12 |
| 2.1.7.3 Biología molecular..... | 12 |
| 2.1.8 Pronóstico | 12 |
| 2.1.8.1 Edad | 12 |
| 2.1.8.2 Sexo..... | 12 |
| 2.1.8.3 Compromiso extramedular..... | 13 |
| 2.1.8.4 Conteo de glóbulos blancos | 13 |
| 2.1.8.5 Características citogenéticas | 13 |
| 2.1.8.6 Respuesta al tratamiento..... | 14 |
| 2.1.9 Riesgo clínico:..... | 15 |
| 2.1.9.1 Mortalidad | 15 |
| CAPÍTULO 3 | 17 |
| METODOLOGÍA Y ANÁLISIS DE RESULTADOS | 17 |
| 3.1 Métodos..... | 17 |
| 3.2 Tipos de la investigación | 17 |
| 3.3 Técnicas e instrumentos de investigación..... | 17 |

| | |
|---|------------------|
| 3.4 Población y muestra..... | 18 |
| 3.4.1 Población | 18 |
| 3.4.2 Muestra..... | 18 |
| 3.5 RESULTADOS | 19 |
| 3.6 DISCUSIÓN | 25 |
| <i>CAPÍTULO 4</i> | <i>29</i> |
| <i>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</i> | <i>29</i> |
| 4.1 Conclusiones..... | 29 |
| 4.2 Recomendaciones | 30 |
| <i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</i> | <i>31</i> |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Estudio citogenético de pacientes con LLA-B | 20 |
| Tabla 2: Mortalidad según los factores pronósticos de los pacientes con LLA-B..... | 22 |
| Tabla 3: Mortalidad según el grupo de riesgo clínico de los pacientes con LLA-B..... | 24 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1: Frecuencia de manifestaciones clínicas de LLA – B | 19 |
| Gráfico 2: Frecuencia de alteraciones genéticas..... | 21 |
| Gráfico 3: Mortalidad según cada grupo de riesgo clínico | 24 |

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoide aguda (LLA) es una proliferación clonal de precursores linfoides, que afectan la sangre y la médula ósea. (1) Es la neoplasia más común de la infancia, (2) con una mayor incidencia entre los 3 a 7 años de edad. La identificación precoz y apropiada de los factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico es indispensable para un tratamiento dirigido y con una mejor respuesta. (3) Además, esto permite el reconocimiento de alteraciones genéticas como el cromosoma de Filadelfia, descrito como la translocación más común.(4) **Objetivo:** Determinar la prevalencia de los factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia linfoide aguda B pediátrica de los pacientes atendidos en el Hospital de SOLCA en el periodo 2017 – 2018. **Metodología:** Es un estudio de prevalencia. Se realizó un análisis cualitativo de contenido, mediante la revisión de historias clínicas en relación con las manifestaciones clínicas y las pruebas complementarias registradas en la base de datos del Hospital SOLCA Guayaquil, 2017-2018. **Resultados:** Los pacientes diagnosticados de LLA-B representan un 86% de las leucemias agudas pediátricas. Dentro de los factores pronósticos más prevalentes se encontraron: leucocitosis (83 casos en el grupo menor a 50 000 leucocitos/mL) (77%), hiperdiploidías (19, 18%), t (9;22) en 15 (14%) pacientes. La remisión luego de los 29 días fue alcanzada por 56 (52%) niños; mientras que 51 (48%) individuos presentaron recaídas de su enfermedad. El lugar de afectación extramedular más común fue el sistema nervioso central con 17 pacientes (16%). El grupo de riesgo clínico más prevalente fue el de riesgo muy alto con 42 (39%) pacientes. Se evidenciaron 34 fallecimientos que representaron un 31,5% del total. **Conclusión:** Los factores de mal pronóstico más prevalentes fueron: sexo masculino, enfermedad mínima residual negativa en un rango ≥ 29 días y la presencia de recaídas de la enfermedad. Los parámetros que mostraron una asociación significativa con la mortalidad fueron: grupo etario de 10-14 años, recaídas de la patología y la translocación t (9;22).

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Riesgo clínico, Factores pronósticos, Cromosoma de Filadelfia.

ABSTRACT

Introduction: Acute lymphoid leukemia (ALL) is a clonal proliferation of lymphoid precursors, affecting the blood and bone marrow. (1) It is the most common neoplasm of childhood, (2) with a higher incidence between 3 and 7 years of age. Early and appropriate identification of the prognostic factors present at the time of diagnosis is essential for a targeted treatment and a better response. (3) In addition, this allows the recognition of genetic alterations such as the Philadelphia chromosome, described as the most common translocation. (4) **Objective:** To determine the prevalence of cytogenetic and molecular prognostic factors of pediatric B acute lymphoid leukemia in patients seen at SOLCA Hospital Guayaquil in the period 2017 - 2018. **Methodology:** This is a prevalence study. A qualitative content analysis was performed by reviewing medical records in relation to clinical manifestations and complementary tests recorded in the SOLCA Guayaquil Hospital database, 2017-2018. **Results:** Patients diagnosed with B-ALL account for 86% of pediatric acute leukemias. Among the most prevalent prognostic factors were found: leukocytosis (83 cases in the group less than 50 000 leukocytes/mL) (77%), hyperdiploidy (19, 18%), t (9;22) in 15 (14%) patients. Remission after 29 days was achieved by 56 (52%) children; while 51 (48%) individuals presented relapses of their disease. The most common site of extramedullary involvement was the central nervous system with 17 patients (16%). The most prevalent clinical risk group was very high risk with 42 (39%) patients. There were 34 deaths, representing 31.5% of the total. **Conclusion:** The most prevalent poor prognostic factors were: male sex, negative minimal residual disease in a range ≥ 29 days and the presence of disease relapses. The parameters that showed a significant association with mortality were: age group 10-14 years, pathology relapses and t-translocation (9;22).

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Clinical risk, Prognostic factors, Philadelphia chromosome.

Introducción

La leucemia linfocítica aguda (LLA) resulta de una proliferación clonal de precursores linfocíticos, que afectan la sangre y la médula ósea. (1) Es la neoplasia más común de la infancia, (2) identificada en su mayoría entre los 3 a 7 años. Se debe sospechar en niños que presenten palidez persistente, fiebre, sangrados, dolor óseo, anemia, neutropenia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y/o linfadenopatías.(5) Sin embargo, se requiere de métodos más sensibles para su diagnóstico, ya que estos síntomas pueden confundirse con otras patologías pediátricas comunes. La LLA se clasifica en base a las características morfológicas y citoquímicas, y se sub-clasifica según el perfil inmunológico, citogenético y molecular. (1) Estos métodos se utilizan para la detección de alteraciones genéticas, la más común (4) es el cromosoma de Filadelfia (Phi) que resulta de la traslocación de los cromosomas 9 y 22 dando como resultado un gen de fusión en el cromosoma 22 conocido como el gen *BCR-ABL*. (4)

En la actualidad el porcentaje de curaciones sobrepasa el 70%, debido a los protocolos de tratamiento que emplean fases de inducción, intensificación, profilaxis, mantenimiento y terapias nuevas dirigidas a alteraciones genéticas específicas. (2) Es importante recalcar, que el pronóstico se relaciona al nivel de enfermedad mínima residual y recaídas que sigue a la inducción post-quimioterapia enfocado al riesgo clínico del paciente, el cual se estratifica partiendo del reconocimiento de los factores pronósticos. (6) Se ha logrado un progreso significativo en la remisión a largo plazo y la mortalidad, por lo que es sustancial la clasificación y diagnóstico temprano y certero de LLA.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de los factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia linfocítica aguda B pediátrica de los pacientes atendidos en el Hospital de SOLCA en el periodo 2017 – 2018.

CAPÍTULO 1

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la patología maligna de mayor predominio en la población pediátrica, representando aproximadamente el 80% de las leucemias de la infancia. (7) Se ha estudiado a fondo su estadificación, diagnóstico y tratamiento consiguiendo un aumento en sus tasas de supervivencia. El conjunto de técnicas morfológicas, genéticas y moleculares han permitido una mejor comprensión de los mecanismos que conllevan al desarrollo evolutivo de la enfermedad. (8) No existe mucha información referente a estos análisis en nuestro país, además, la información disponible sobre los casos Phi positivos es escasa. Por lo cual se plantea conocer la prevalencia de los factores que caracterizan el pronóstico de la patología para poder valorar el riesgo, en una población de estudio de un centro de referencia oncológica de la ciudad de Guayaquil, Ecuador.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de los factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia linfocítica aguda B pediátrica de los pacientes atendidos en el Hospital de SOLCA en el periodo 2017 – 2018.

1.2.2 Objetivos específicos

- Determinar los factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico para categorizar el riesgo clínico de los pacientes con LLA-B.
- Establecer los factores de riesgo y características clínico-moleculares al momento del diagnóstico.
- Establecer la frecuencia de mortalidad de los pacientes con LLA-B en dicha Institución.

1.3 Hipótesis

La presencia de translocación 9;22 está asociada a mayor número de defunciones en pacientes con LLA-B pediátricos en SOLCA Guayaquil.

1.4 Justificación

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna infantil más frecuente, y representa el 25% de todos los cánceres infantiles.(9) Por ejemplo, en Estados Unidos, cada año se diagnostica LLA a unos 3.000 niños de entre 1 y 19 años.(9) Las tasas de curación y los resultados de supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA han mejorado drásticamente en las últimas décadas.(10) Las mejoras se deben en gran medida a los avances en la comprensión de la genética molecular y la patogénesis de la enfermedad, lo cual ha preparado el camino para el diseño de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a anomalías genéticas específicas en los blastos leucémicos.(11) Un ejemplo de esto es el uso de los inhibidores de la tirosin kinasa (ITK) para el tratamiento dirigido de los pacientes con Phi positivo. (4)

El propósito de este estudio es encontrar la prevalencia de los factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la LLA-B pediátrica en los pacientes del Hospital de SOLCA diagnosticados en los años 2017 – 2018. La importancia de esta investigación radica en mostrar qué factores pronósticos son más comunes en la población de SOLCA, Guayaquil, a su vez recalando la traslocación 9;22 al ser la más común y por ende de gran importancia para así poder realizar una proyección a nivel de otras instituciones.

La institución se beneficia de esta investigación ya que podrá estar más alerta de los distintos escenarios pronósticos de los pacientes, pudiendo así empezar con un tratamiento más agresivo contando con un registro actualizado de los pacientes en el periodo 2017-2018.

Este estudio permitirá conocer la prevalencia de los distintos factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia linfoblástica aguda tipo B en la población de SOLCA en Guayaquil y esta información podrá ser usada como referencia útil para la categorización del riesgo clínico para determinar el pronóstico y el tratamiento.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 Fundamentación Teórica

2.1.1 Definición de la Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La leucemia aguda es la neoplasia más común en niños, de estas la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es cinco veces más común que la leucemia mieloide aguda. Esta resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides, infiltrando la médula ósea. (12) Por lo que se caracteriza por una proliferación maligna de células linfoides indiferenciadas que invade la médula ósea, sangre y lugares extramedulares. (3)

Puede darse por el linaje de precursores de células de tipo B o T, este último menos frecuente. (13) Ambos parten de alteraciones cromosómicas estructurales que inician con lesiones y culminan con alteraciones numéricas somáticas de copias de ADN y mutaciones secuenciales que contribuyen la leucemogénesis. (13)

Entre las alteraciones cromosómicas más comunes se encuentran: aneuploidías, reordenamientos cromosómicos que resultan en la desregulación oncogénica y/o la expresión de genes quiméricos de fusión. (13) La prevalencia de estas alteraciones varía según la edad, y su identificación oportuna es de suma importancia para un correcto diagnóstico, clasificación del riesgo y para una terapia dirigida.

2.1.2 Epidemiología

Es la neoplasia más común de la infancia, representando el 25% de los cánceres infantiles (14) identificada en su mayoría entre los 3 a 7 años (2) demostrando un pico de incidencia en el grupo etario de 1-4 años. (3). Es importante recalcar, que se observa un ligero predominio masculino, los caucásicos presentan un riesgo dos veces mayor a los afroamericanos y la máxima incidencia se observa en los niños hispanos. (14)

2.1.3 Fisiopatología

La LLA se da como consecuencia de la conversión maligna de células precursoras linfoides, conocidas como linfoblastos, las cuales debido a una expresión genética anormal como translocaciones cromosómicas o alteraciones numéricas dan como resultado el secuestro linfocitario en sus estadios inmaduros de desarrollo. Esto causa la proliferación de células aberrantes reduciendo el número de células normales en la médula ósea. (15) Es importante tener en cuenta que las células linfocíticas se originan de células madre pluripotenciales de la médula ósea, así, las células B derivan de células pro-B, pre-B y células B maduras. (16)

Normalmente, el proceso de maduración de estas células ocurre gracias a procesos señalizados que son regulados por factores de transducción/transcripción que dependen de vías de activación e inhibición. Por ende, esta patología se caracteriza por la inhibición de la diferenciación linfocítica por precursores B malignos que culminan en una proliferación y supervivencia celular anormal. (16)

Se han analizado varios factores predisponentes que influyen en estas mutaciones, que incluso se originan desde la célula pluripotencial, seguida de un proceso de expansión clonal, diferenciación, proliferación celular y finalmente apoptosis no regulada. Esto concluye en el remplazo linfocitario normal por una célula maligna que desencadena la patología que se describirá a continuación.

Es importante tener en cuenta que existen varias vías moleculares acompañadas de expresión genética que se asocian al desarrollo de la leucemia. Entre estas destaca *TEL-AML 1*, el cual es un gen de fusión implicado en rutas in útero que desencadenan la enfermedad y se asocia como factor de riesgo para el desarrollo de la LLA. (16)

Otro factor es el gen de fusión *BCR-ABL 1*, formado por la translocación del gen *ABL* en el cromosoma 9 con el gen *BCR* del cromosoma 22. El cromosoma 22 con este gen de fusión se conoce como cromosoma de Filadelfia (Phi), además, el gen *BCR-ABL 1* tirosina kinasa transcrito en el Phi es la mutación más común y por ende de gran importancia diagnóstica. (16)

Otras alteraciones importantes descritas en la literatura son:

- *PAX5*, el cual es una célula B activadora de proteínas por lo que imita las funciones de una célula B.
- *RAS*, la mutación de esta vía es común en pacientes con pronóstico bajo y con riesgo de recaídas. En la mayoría de los casos ocurren durante quimioterapias y están presentes en los clones leucémicos en los casos de recaída de la enfermedad.
- *PI3K* encargado de la proliferación y supervivencia celular
- Ciclo celular el cual se encontrará desregularizado originando la leucemogénesis. (16)

2.1.4 Factores de riesgo

Es importante tener en cuenta que esta enfermedad en la mayoría de los casos se presenta en individuos sanos y, factores predisponentes como alteraciones genéticas hereditarias o exposición ambiental, se han identificado en pocos pacientes. (3) En relación con esto, se deben resaltar los siguientes aspectos:

2.1.4.1 Susceptibilidad genética

Se describe un eje poligénico, identificando genes involucrados directamente en la proliferación y diferenciación que sugieren variables hereditarias que contribuyen a la vulnerabilidad directa de células hematopoyéticas resultando en el inicio y propagación de la tumorigénesis tanto *in utero* como postnatal. (3) Entre variantes genéticas que se relacionan con la LLA, la literatura hace referencia a los siguientes genes de origen hereditario: *ARID5B*, *IKF1*, *CEBPE*, *CDKN2A* o *CDKN2B*, *PIP4K2A*, *ETV6*. (3)

2.1.4.2 Factores ambientales

Estudios científicos han comprobado la probabilidad de que en algunos casos esta enfermedad inicie por exposición a factores prenatales como exposición a pesticidas, radiación ionizante e infecciones de la infancia. (3) Entre los factores de riesgo más prevalentes, se encuentran ciertas enfermedades que predisponen al desarrollo de LLA. Entre estas, el síndrome ataxia-telangiectasia y el síndrome de Down están vinculados al incremento LLA-B (17), de estos síndromes la Trisomía 21 ha incrementado el riesgo relativo 15 veces. (14) Los pacientes con síndrome de Down tienen un riesgo

relativo al de padecer la enfermedad que representa un 10-20%, constituyendo el 2% de LLA pediátrica. (18)

Otras enfermedades asociadas son los síndromes de inmunodeficiencia y de rotura cromosómica. Un factor que desempeña un papel importante como factor de riesgo son las alteraciones cromosómicas adquiridas limitadas a los linfoblastos en más del 90% de los casos, destacando: la aneuploidía, sobre todo la hiperdiploidía, y las translocaciones recalando que en algunos casos podrían ser de origen prenatal (14).

2.1.5 Clasificación

La primera intención de clasificar la LLA fue el criterio morfológico franco-americano-británico (FAB) (19) que dividía la LLA en 3 subtipos (L1, L2 y L3) y se basaba en el citoplasma, la basofilia, el tamaño de las células, la vacuolización y los nucléolos. Por otra parte, en 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (19) planteó una clasificación que tenga en consideración la morfología y también el perfil citogenético de los blastos leucémicos e identificó tres tipos de LLA: Linfoblástica B, linfoblástica T y leucemia de células de Burkitt. (20) Luego se decidió eliminar la leucemia de células de Burkitt, ya que ésta no era una entidad independiente del linfoma de Burkitt, y, finalmente, la leucemia linfoblástica B se dividió en dos subtipos: LLA-B con anomalías genéticas recurrentes y LLA-B no especificada (18). Así fue como en el 2016, la OMS adicionó dos entidades nuevas a la lista de anomalías genéticas frecuentes y se redefinió el término “hipodiploide” como hipodiploide bajo o hipodiploide con mutaciones *TP53* (19).

2.1.5.1 Criterio morfológico franco-americano-británico (FAB)

La Clasificación FAB (Franco-Americano-Británico) identifica tres grupos morfológicos: L1, L2 y L3 (20)(1). Dicha clasificación (Ver Anexo 1) se divide de acuerdo con distintas características celulares, como son el tamaño celular, la cromatina nuclear, el contorno nuclear, los nucléolos, el citoplasma, la basofilia citoplasmática y las vacuolas presentes en el citoplasma.

En cuanto a la categoría L1, esta se presenta con un tamaño celular pequeño, cromatina nuclear homogénea, un contorno nuclear regular, citoplasma escaso y su basofilia citoplasmática es ligera a moderada.

Por otro lado, el grupo L2 se caracteriza por tener un tamaño celular moderado, una cromatina nuclear heterogénea, el contorno nuclear es irregular y presenta indentaciones, los nucléolos están visibles y el citoplasma y las vacuolas citoplasmáticas son variables.

Finalmente, el L3 se caracteriza por tener un tamaño celular moderado, cromatina nuclear homogénea, el contorno nuclear es regular redondo-oval, la presencia de nucléolos es evidente, el citoplasma es abundante y la basofilia citoplasmática es intensa.

2.1.5.2 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS divide los diversos trastornos linfoides en dos grandes categorías: neoplasias linfoides precursoras y neoplasias linfoides maduras (19). La clasificación de la OMS diferencia también los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras en función de las anomalías citogenéticas moleculares recurrentes con el fin de brindar información terapéutica y pronóstica, así como para facilitar la aplicación de determinados medicamentos molecularmente dirigidos. El único subconjunto de la LLA que se clasifica como un tumor linfoide B maduro es el linfoma/leucemia de Burkitt.

A continuación, se describe las distintas categorías de la clasificación de la LLA según la Organización Mundial de la Salud (21):

- Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (9;22) (q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento *KMT2A*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (12;21) (p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (5;14) (q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (1;19) (q23;13.3); *TCF3-PBX1*

- Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, *BCR-ABL1-like*
- Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con *iAMP21*

2.1.6 Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos la sintomatología suele ser inespecífica como pérdida de peso o incapacidad de ganancia de peso, distensión y dolor abdominal, sudoración y fiebre, síntomas que suelen confundirse con otras patologías comunes de la infancia. (5) Además, la LLA suele manifestarse días o semanas antes del diagnóstico. Se caracteriza principalmente por síntomas que corresponden a alteraciones en la hematopoyesis relacionados con anemia, trombocitopenia y granulocitopenia. (22) Es importante recalcar que al momento de sospechar esta patología debemos de tener en cuenta los siguientes signos y síntomas: esplenomegalia (61%), hepatomegalia (64%), palidez (54%), fiebre (53%) y hematomas (52%), ya que se manifiestan en el 50% de los casos. (5) Por ende, en primer lugar, la anemia dará como resultado fatiga, debilidad, palidez, astenia, disnea, taquicardia e incluso dolor torácico durante el esfuerzo.

Además, la trombocitopenia puede ocasionar sangrados de mucosas como gingivorragia, epistaxis o menstruaciones abundantes; hematomas espontáneos y petequias/púrpura. Es importante tener en cuenta que, aunque también podría presentarse, la hematuria y hemorragia digestiva son infrecuentes. Sin embargo, hay que recalcar que esta patología puede manifestar hemorragias espontáneas como hematomas intracraneales o intraabdominales. (22)

Por otro lado, la neutropenia se debe sospechar ante la presencia de infecciones recurrentes, ya sea bacterianas, micóticas o virales. Por lo que es importante estar alerta ante la presencia de fiebre, sobre todo fiebre recurrente o que no responda a tratamiento antipirético o infecciones graves y/o recurrentes.

Como parte del cuadro clínico hay que recalcar que esta patología puede debutar con infiltración de órganos lo que dará como resultado hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalia, factores que demos tener en cuenta al momento del diagnóstico en la exploración física. También, en

ciertos casos, esta patología puede acompañarse de edema escrotal o testicular, obstrucción traqueal o síndrome de la vena cava superior los cuales podrían ser indicativos de enfermedad avanzada.

Otro factor que considerar es que al ser una patología oncológica esta infiltración maligna puede estar localizada en la médula ósea y periostio causando en el paciente dolor óseo y articular. La afectación al sistema nervioso central y meníngea exhiben parálisis de los nervios craneales, cefalea, sintomatología visual o auditiva, alteración del estado mental, síntomas relacionados con el aumento de la presión intracraneal como náuseas, letargia y/o rigidez de nuca e incluso accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio. (22)

Es importante tener en cuenta que esta patología en ciertos casos podría manifestarse con un cuadro de insuficiencia respiratoria caracterizado por taquipnea, estridor inspiratorio, sibilancias, retracciones supraesternales/supraclaviculares, uso de musculatura accesoria lo cual es indicativo de obstrucción de la vía aérea y debe ser manejado como emergencia.

2.1.7 Diagnóstico

Para el diagnóstico de esta patología, se requiere de un aspirado de médula ósea acompañado de biopsia que incluya tanto la morfología como la inmunofenotipificación por medio de la citometría de flujo, el análisis de cariotipo y la hibridación fluorescente in situ (FISH) para identificar el gen *BCR-ABL1* o reordenamientos genéticos *KMT2A*. (23)

Al momento del diagnóstico se deben analizar varios factores que guiarán hacia el diagnóstico, estratificación y luego tratamiento de la patología. Ante la sospecha de LLA se realiza un aspirado de médula ósea y biopsia, para luego realizar los estudios específicos de citometría de flujo, citogenética y biología molecular. Por ende, se diagnostica LLA ante la presencia de 20% o más linfoblastos en medula ósea.(6)

2.1.7.1 Citometría de flujo

Es una técnica donde las células son expuestas a anticuerpos, es decir, proteínas que se adhieren a proteínas específicas. Se utiliza tanto para la

inmunofenotipificación, para la confirmación diagnóstica y para el estudio de enfermedad mínima residual.

2.1.7.2 Citogenética

Los estudios citogenéticos estudian el cariotipo analizando el número de cromosomas y sus alteraciones, destacando las ploidías. (8)

2.1.7.3 Biología molecular

Al momento del diagnóstico es importante tener en cuenta que existen varios genes encargados de la regulación del desarrollo y crecimiento linfocitario que se encuentran mutados en esta patología. Por ende, mediante estudios de biología molecular es posible detectar cambios submicroscópicos utilizando métodos como el análisis citogenético y/o la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) que caracterizan el clon leucémico con fines tanto diagnóstico como de pronóstico y tratamiento. (18)

Para esto se deben definir ciertos términos que ayudan a entender las alteraciones que detecta el análisis molecular:

- Hiperdiploidía: se define por la presencia de 51-67 cromosomas (18) asociado a buen pronóstico.
- Hipodiploidías: menor a 45 cromosomas, que a su vez se divide en haploidía (24-31 cromosomas) e hipodiploidías baja (32-39 cromosomas) asociado a un pronóstico malo.

2.1.8 Pronóstico

La identificación precoz y apropiada de los factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico es circunstancial para un tratamiento dirigido y por ende con respuestas más favorables. (3)

2.1.8.1 Edad

Es importante destacar que los niños menores de 1 años y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo; teniendo en cuenta que los que están dentro del rango de 1-9 tienen un pronóstico favorable. (24)

2.1.8.2 Sexo

Debido a que se ha demostrado que los hombres tienen un riesgo elevado de recaídas testiculares, se considera que el sexo femenino tiene mejor pronóstico que el masculino.

2.1.8.3 Compromiso extramedular

Se define como aparición de las células aberrantes en tejidos distintos de la médula ósea, teniendo así en cuenta que esta patología puede diseminarse por medio de la circulación sistémica.

El compromiso del sistema nervioso central está presente al momento del diagnóstico en 1-3% de la población pediátrica, se asocia a un pronóstico desfavorable y aumento de recaídas sobre todo en SNC. (18)

Otro lugar común es la afectación testicular, la cual se describe como pronóstico malo y por ende aumenta el riesgo en la población masculina.

La afectación renal es frecuente y puede llevar a fracaso renal agudo en el 60% de los pacientes, observándose ecográficamente con riñones aumentados de tamaño (nefromegalia). (25)

La afectación hepática se observa como lesiones focales y suele presentarse en enfermedades hematológicas en fases avanzadas, aunque el compromiso grave de la función hepática es poco frecuente. A pesar de que se han descrito casos de hepatitis fulminante como manifestación de presentación de la patología. (26)

2.1.8.4 Conteo de glóbulos blancos

Este parámetro serológico se considera útil sobretodo en la LLA precursora B, utilizando como corte un valor de 50 000/ microL donde un valor mayor a este valor se considera mal pronóstico y menor, bueno.

2.1.8.5 Características citogenéticas

Dentro de este grupo se encuentran como factor de buen pronóstico las hiperdiploidías, trisomía 4, 10 y 17. Además, la literatura también describe resultados buenos con la translocación t (12;21) (p13; q22): *TEL/AML1 (ETV6-RUNX1)*, teniendo en cuenta que esta fusión es la translocación más frecuente. Por otro lado, destaca las hipoploidías, t(v;11q23): reordenamiento *MILL*, el cromosoma de Filadelfia t (9;22) (q34; q11.2): *BCR-ABL* o cariotipos complejos (definidos como cariotipos con 5 o más anomalías cromosómicas) como factores con pronóstico desfavorable. (3)

En cuanto al cromosoma Phi, éste se forma de un gen de fusión entre *BCR* y *ABL1* que codifica una tirosina quinasa cuya actividad desregulada puede ser objeto de tratamiento (27). Desde que se incorporaron los

inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) en los protocolos de tratamiento de primera línea, la supervivencia de los pacientes ha aumentado, razón que da más valor a la detección molecular precoz. (3)

Por otro lado, la presencia de t (1;19) se había asociado a características de presentación desfavorables, y los primeros informes indicaban que estos individuos tenían un mal resultado con el uso del tratamiento estándar. (28) Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que puede haber una mejora en el resultado de la terapia con el uso de la quimioterapia intensificada. Es por esto por lo que se documentó una supervivencia libre de eventos (SLE) del 75-85%. con los protocolos de tratamiento modernos para la LLA. (28)

2.1.8.6 Respuesta al tratamiento

Este parámetro valora la enfermedad mínima residual (EMR), definida como la presencia de enfermedad en pacientes que se encuentren en remisión completa en un análisis convencional. Se utiliza este parámetro como factor pronóstico con la finalidad de analizar el impacto de respuesta a los esquemas terapéuticos utilizados, la cuantificación de la EMR se realiza mediante citometría de flujo y métodos de biología molecular. Cabe recalcar que en la actualidad los métodos moleculares han reemplazado a la citometría de flujo y se prefieren al ser más sensibles, alcanzando la detección de una célula de leucemia linfocítica aguda en 10^4 a 10^5 células. (3) La EMR debe ser valorada al final de cada línea de tratamiento, por ejemplo, después de que el paciente complete el esquema de inducción, con la finalidad de monitorizar cambios en este parámetro a lo largo del tiempo. La valoración de este parámetro se ha vuelto el factor más importante en todos los grupos etarios, incluyendo los pacientes categorizados como riesgo clínico bajo. Por lo que se destaca que los pacientes que consiguieron EMR negativa después de la inducción presentan una evolución mucho más favorable comparada con aquellos que lograron valores bajos después de las otras líneas terapéuticas. (3) Además, el monitoreo continuo después de EMR negativa es útil para la detección de recaída en estadios tempranos y también es un valor predictivo útil para valorar la adaptación y respuesta a nuevas estrategias terapéuticas.

2.1.9 Riesgo clínico:

Existen varias escalas de estratificación del riesgo de las cuales podemos recopilar los siguientes elementos: (24)

- Riesgo bajo: considerando que se deben cumplir todos los elementos
 - Rango etario entre 1-9 años
 - Conteo inicial de glóbulos blancos $< 50\,000/mm^3$
 - Trisomías 4,10,17 o *ETV/RUNX1* positivo
 - Respuesta rápida a tratamiento: EMR negativa al día 8 y 29
- Riesgo promedio
 - Los parámetros anteriores, con ausencia de Trisomías 4,10,17 o *ETV/RUNX1* positivo
- Riesgo alto: cualquiera de los siguientes
 - Mayor 10 años, pero menor a 15
 - Conteo inicial de glóbulos blancos mayor o igual a $50\,000/mm^3$ y menor a $100\,000/mm^3$
 - Compromiso inicial de sistema nervioso central o testicular.
 - Leucemia linfoide aguda precursora B con respuesta baja a terapia esteroidea
 - *E2A/PBX1* positivo
 - Reordenamientos *MILL*
 - Respuesta lenta al tratamiento: EMR positiva al día 8 y negativa al día 29
- Muy alto
 - Edad mayor a 15 años, o menor a 1 año
 - Conteo inicial de glóbulos blancos mayor a $100\,000/mm^3$
 - *BCR/ABL1* positivo
 - Hipoploidías (< 45 cromosomas)
 - EMR positiva al día 29

2.1.9.1 Mortalidad

Se ha alcanzado una tasa de curaciones del 80-90% en la población pediátrica. Se describe una incidencia aumentada con resultados menos favorables en la población hispana debido a marcadores moleculares de

riesgo alto que se atribuyen a herencia américa nativa ancestral. La población hispana presenta una supervivencia de 86,3% comparado a 92,1% en la población no hispánica. (29) En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a 10 años asociada a los grupos de riesgo se reportan: 91,2% para el riesgo bajo, 98,1% para riesgo promedio, 81,5% riesgo alto y 59,4% riesgo alto. (24)

2.2 Fundamentación legal

Este trabajo de investigación se basa jurídicamente en el Artículo 1 del capítulo III-A de la Ley Orgánica de la Salud (30) sobre las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas, donde se menciona la atención integral a este tipo de pacientes:

“El Estado ecuatoriano reconocerá de interés nacional a las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas; y, a través de la autoridad sanitaria nacional, implementará las acciones necesarias para la atención en salud de las y los enfermos que las padezcan, con el fin de mejorar su calidad y expectativa de vida, bajo los principios de disponibilidad, accesibilidad, calidad y calidez; y, estándares de calidad, en la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, habilitación y curación.” (30)

Es así como dentro de la Ley Orgánica de la Salud se reconoce a las enfermedades catastróficas o raras, en este caso un cáncer, como una patología que requiere de especial atención de todo el sistema de salud del Ecuador.

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

3.1 Métodos

El método de investigación empleado en este estudio es el analítico sintético e hipotético deductivo. En esta investigación se dedujo la hipótesis sobre la asociación de la presencia de la translocación 9;22 con el número de defunciones en los pacientes con LLA-B en la población pediátrica, basado en las afirmaciones de enunciados parecidos en otras literaturas. En este caso en particular, la hipótesis propone un mayor número de defunciones en pacientes con LLA-B pediátricos en SOLCA Guayaquil que presentan la translocación 9;22.

3.2 Tipos de la investigación

El diseño de estudio es observacional, transversal, analítico y retrospectivo.

3.3 Técnicas e instrumentos de investigación

Para la recolección de datos se aplicó la técnica de análisis cualitativo de contenidos, mediante la revisión de historias clínicas y pruebas complementarias registradas en la base de datos del Hospital SOLCA Guayaquil. Como instrumento de esta investigación se empleó la Guía de análisis de variables (Ver Anexo 3), para manifestar el contenido de una forma más organizada y relevante.

Siguiendo los parámetros de riesgo clínico, se consideró establecer rangos en las siguientes variables: Edad, leucocitosis y EMR. La leucocitosis se dividió en tres rangos: < 50 000 leucocitos/mL, 50 000 – 100 000 leucocitos/mL y >100 000 leucocitos/mL. Por otro lado, la edad se ordenó como <1 año, entre 1-9 años, entre 10-14 años y >14 años. Por último, la EMR luego de la inducción se repartió en 3 parámetros: < 29 días, ≥ 29 días y los que no alcanzaron la EMR luego de la inducción.

3.4 Población y muestra

3.4.1 Población

La población de estudio está comprendida por todos los pacientes pediátricos (0-18 años) con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda B atendidos en el Hospital SOLCA Guayaquil durante el periodo 2017-2018. (N= 108).

Criterios de inclusión

- Pacientes de 0 – 18 años
- Diagnóstico establecido de Leucemia linfoblástica aguda tipo B
- Diagnóstico inicial en SOLCA Guayaquil en el periodo Enero 2017 a Diciembre 2018

Criterios de exclusión

- Ausencia de registro del curso de la enfermedad en el expediente clínico

3.4.2 Muestra

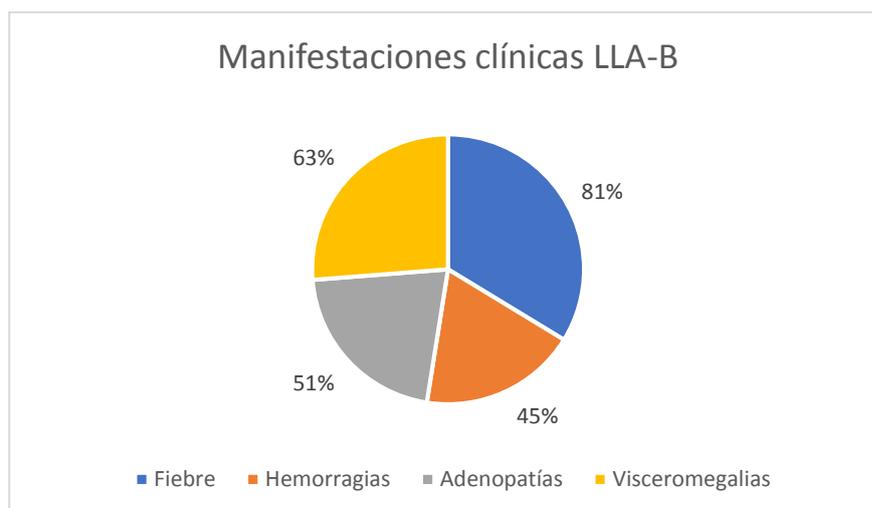
No se realizó cálculo de tamaño muestral puesto que se utilizó la totalidad de la población pediátrica de LLA-B diagnosticada en el Hospital de SOLCA Guayaquil durante el periodo 2017-2018.

3.5 RESULTADOS

Los pacientes diagnosticados de LLA-B atendidos en el Hospital de SOLCA Guayaquil en el periodo señalado, representan un 86% de las leucemias agudas pediátricas. De estos, 79 (74%) fueron tipo B común, 27 (25%) pacientes presentaron el tipo Pre-B y 1 (1%) el tipo Pro-B.

De los 108 pacientes diagnosticados con LLA-B, 60 (56%) de ellos fueron de sexo masculino y 48 (44%) de sexo femenino. En cuanto a la edad, 2 (2%) pertenecen al grupo de menores de 1 año, 66 (61%) forman parte del rango entre 1 y 9 años, 33 (31%) están dentro del grupo de 10 a 15 años y finalmente los 7 (6%) restantes son mayores de 15 años. Estos grupos etarios forman parte de los criterios considerados para la categorización del riesgo clínico y pronóstico (Ver Anexo 2).

Gráfico 1: Frecuencia de manifestaciones clínicas de LLA – B



En cuanto a las manifestaciones clínicas más importantes a considerar para esta investigación, se encontró: fiebre, hemorragias, adenopatías y visceromegalias. El 81% (87) de los pacientes presentó fiebre, el 45% (50) de los niños tuvieron hemorragias, 51% (55) de los casos cursó con adenopatías y el 63% (68) de los pacientes tuvo visceromegalias, de las cuales la hepatomegalia (63; 58%) fue la más prevalente.

Al momento del diagnóstico, la citometría de flujo reportó expresión de CD38 de intensidad fuerte en 73 (68%) casos, de intensidad débil en 10 (9%) casos, siendo negativos en 15 (14%) casos. En 10 (9%) pacientes no se

evaluó esta proteína como parte del inmunofenotipo. Por otro lado, con relación a la expresión de la proteína CD66, hubo fuerte positividad en 32 (30%) casos, positivo débil en 13 (12%), y negativos en 45 (42%) casos; en 18 (17%) individuos no se realizó este estudio.

En relación con el estudio citogenético, un 45,4% tuvieron un cariotipo normal. Cinco casos tuvieron trisomía 21 (Síndrome de Down), dos de ellos como alteración única y los otros 3 casos como parte de otras alteraciones. Los distintos cariotipos se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1: Estudio citogenético de pacientes con LLA-B

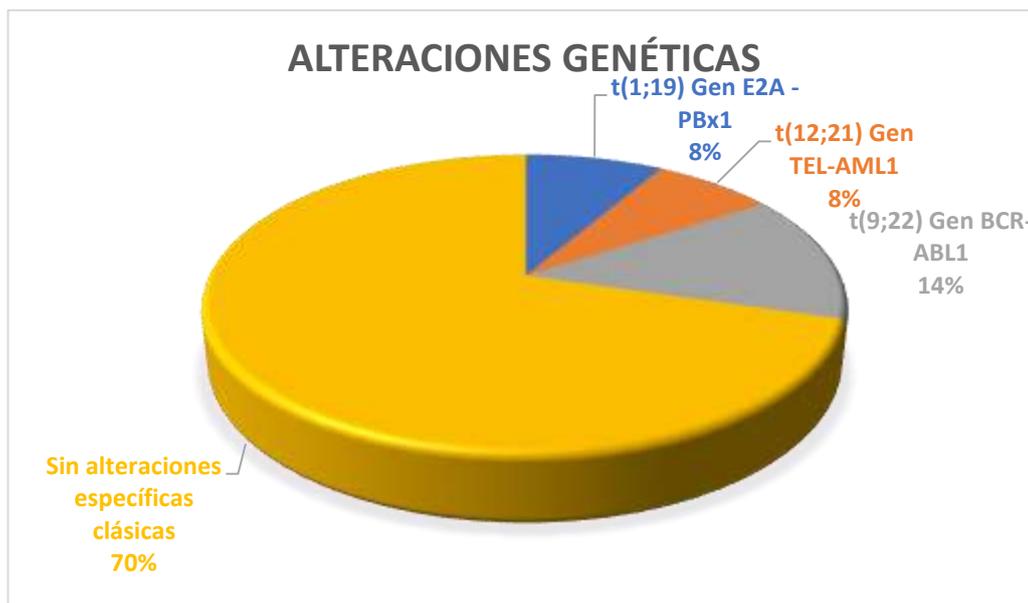
| Cariotipo | Casos | Frecuencia % |
|--------------------------------|--------------|---------------------|
| 46, XY | 24 | 22,2 |
| 46, XX | 25 | 23,2 |
| 44, XX, -21, -22, t(1;19) | 1 | 0,9 |
| 44, XY, -15, -20 | 1 | 0,9 |
| 46, XY, t(1;19) | 5 | 4,6 |
| 46, XY, t(12; 21) | 5 | 4,6 |
| 46, XX, t(1;19) | 2 | 1,9 |
| 47, XX, +21 | 2 | 1,9 |
| 46, XX, t(12;21) | 2 | 1,9 |
| 47, XY, -12, +14, +21, t(9;22) | 2 | 1,9 |
| 47, XY, +22, t (9;22) | 1 | 0,9 |
| 46, XY, t (1;19), t (9;22) | 1 | 0,9 |
| 47, XY, +16, t(9;22) | 1 | 0,9 |
| 46, XX, t(9;22) | 1 | 0,9 |
| 46, XY, t (9;22) | 1 | 0,9 |
| 46, XY, t (9;22) | 1 | 0,9 |
| 47, XX, +21, t(9;22), del 8p | 1 | 0,9 |
| Otras anomalías varias | 32 | 29,6 |
| Total | 108 | 100 |

Dentro de los factores pronósticos y de estratificación de riesgo, se determinaron algunos parámetros clínico-serológicos, a saber: alteraciones citogenéticas como la ploidía, leucocitosis, compromiso extramedular, enfermedad mínima residual, etc.

En relación con la leucocitosis, ésta fue dividida en 3 grupos de acuerdo con rangos establecidos en la literatura. (24) Se encontraron 83 (77%) personas con valores menores a 50 000 leucocitos/mL, 11 (10%) en el grupo entre 50 000 y 100 000 leucocitos/mL y 9 (5%) en el grupo mayor de 100 000 leucocitos/mL.

Por otro lado, con respecto a las alteraciones cromosómicas tipo ploidías, 4 pacientes tenían hiperdiploidías (4%), 2 (2%) hipodiploidías y 83 (77%) presentaron un número diploide de cromosomas.

Gráfico 2: Frecuencia de alteraciones genéticas



Con relación al estudio molecular y citomolecular se identificaron las siguientes alteraciones genéticas: t (1;19) gen *E2A-PBX1*, t (12;21) *TEL-AML1* y t (9;22) *BCR-ABL1*. La más prevalente fue la t (9;22) con su gen *BCR-ABL1* (cromosoma Filadelfia), con 15 (14%) casos; seguida de la t (1;19) en 9 (8%) pacientes y, la t (12;21) en 8 (7%) pacientes.

Con respecto a la Enfermedad mínima residual (EMR) posterior al tratamiento de inducción, 39 (36%) pacientes alcanzaron la remisión en un

periodo menor de 29 días, 56 (52%) alcanzaron la remisión en un rango de tiempo mayor o igual a 29 días y 13 pacientes (12%) no llegaron nunca a negativizar la enfermedad. Además, 51 (48%) pacientes presentaron recaídas de la patología y 45 (42%) niños no recayeron.

Se analizó el compromiso extramedular, en el cual predomina la afectación al sistema nervioso central (SNC) con 17 pacientes (16%), luego la testicular (5; 6%), la renal (2; 2%), meníngea (2; 2%) y hepática (2; 1%). Cabe destacar que hubo casos con afectación extramedular simultáneamente en dos órganos, tales como testicular y SNC (2%), testicular y renal (2%) y, SNC y renal (1%).

Adicionalmente, se realizó un proceso de clasificación según la tabla de caracterización de riesgo clínico para determinar el pronóstico (Ver Anexo 2). Los resultados obtenidos fueron los siguientes: 6 (6%) pacientes categorizados como riesgo bajo, 31 (29%) como riesgo estándar, 29 (27%) de riesgo alto y 42 (39%) con riesgo muy alto.

Finalmente, en relación con la mortalidad, de los 108 casos con LLA-B pediátricos, se evidenció fallecimiento en 34 niños, que representa un 31,5% del total. En las tablas 2 y 3 se detallan la asociación entre mortalidad con los factores pronósticos y los grupos de riesgo.

Tabla 2: Mortalidad según los factores pronósticos de los pacientes con LLA–B

| Variables | Casos (%) N=108 | Mortalidad (%) N=34 | Valor p |
|------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------|
| Edad | | | 0.008 |
| <1 | 2 (2%) | 2 (100%) | |
| 1 - 9 | 66 (61%) | 13 (19,7%) | |
| 10 - 15 | 33 (31%) | 17 (51,5%) | |
| >15 | 7 (6%) | 2 (28,6%) | |
| Sexo | | | NS |
| Femenino | 48 (44%) | 17 (35,42%) | |
| Masculino | 60 (56%) | 17 (28,33%) | |

| | | | |
|-------------------------------------|----------|-------------|-----------------------|
| Leucocitos | | | NS |
| <50 000 | 83 (77%) | 25 (30,12%) | |
| 50 000 - 100 000 | 11 (10%) | 4 (36,36%) | |
| >100 000 | 9 (8%) | 5 (55,55%) | |
| Ploidía | | | NS |
| Hiperploidía | 4 (4%) | 1 (25%) | |
| Hipoploidía | 2 (2%) | 2 (100%) | |
| EMR | | | NS |
| <29 días | 39 (41%) | 16 (41,02%) | |
| ≥29 días | 56 (59%) | 12 (21,42%) | |
| Recaída | 51 (53%) | 22 (43,13%) | 0.012 |
| Enfermedad extramedular | | | NS |
| SNC y/o testículo | 30 (28%) | 16 (53,3%) | |
| Otros | 5 (5%) | 2 (40%) | |
| Alteraciones citomoleculares | | | 2.3 x10 ⁻⁹ |
| t (9;22) | 15 (15%) | 12 (80%) | |
| Otras | 17 (14%) | 3 (33,3%) | |

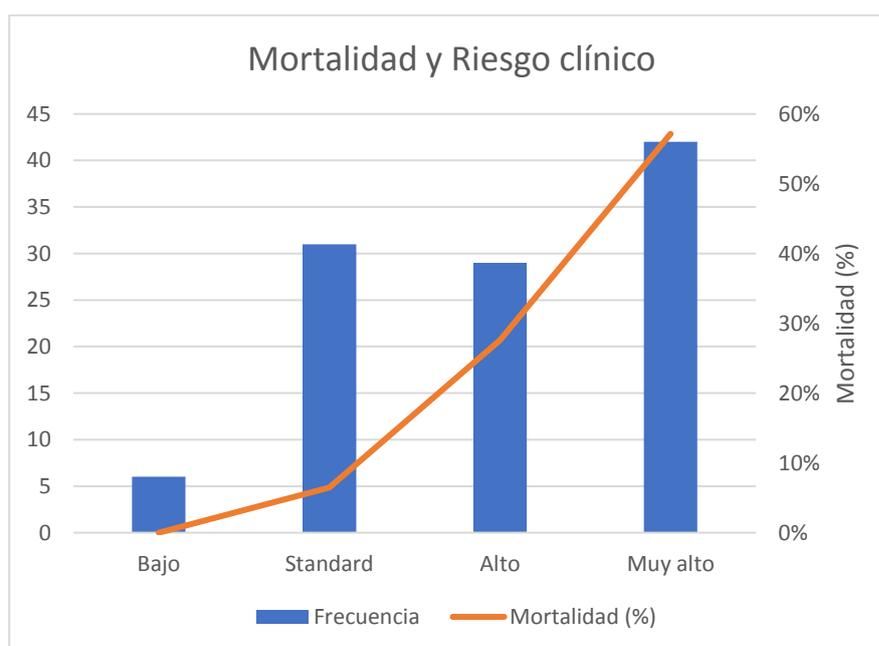
NS: no significativo

La mortalidad fue mayor en aquellos pacientes con LLA-B que pertenecieron al grupo etario menor a 1 año y al grupo de 8 a 14 años, en el sexo femenino (35,42% de fallecimientos), en pacientes con hiperleucocitosis (mayor a 100 000 células). Igualmente fue mayor en pacientes con hipoploidía, EMR positiva menor a 29 días, con afectación a SNC y/o testículo, y con la t (9;22). Se encontró diferencias estadísticamente significativas para las variables edad (rango 10 – 15 años), recaída y presencia de t (9;22) BCR/ABL1+ en relación con el número de fallecimientos.

Tabla 3: Mortalidad según el grupo de riesgo clínico de los pacientes con LLA– B.

| Grupo de riesgo | Frecuencia (%) N= 108 | Mortalidad (%) N=34 | Valor P |
|-----------------|--------------------------|------------------------|---------|
| Bajo | 6 (6%) | 0 (0%) | 0,000 |
| Promedio | 31 (29%) | 2 (6,45%) | |
| Alto | 29 (27%) | 8 (27,6%) | |
| Muy alto | 42 (39%) | 24 (57,14%) | |

Gráfico 3: Mortalidad según cada grupo de riesgo clínico



Con respecto a la asociación entre mortalidad y los grupos de riesgo, se observó que el grupo de riesgo estándar tiene un 6% de fallecimientos, el grupo de alto riesgo un 28% y, el de muy alto riesgo un 57%. No hubo decesos en el grupo de bajo riesgo (ver Gráfico 3). Se encontró relación significativa con el grupo de riesgo muy alto.

3.6 DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad de carácter maligno más común en la población pediátrica, representando aproximadamente el 80% de las leucemias de la infancia (7), lo cual se asemeja a la población representada en este estudio (72%).

Según la literatura, la LLA se presenta con más frecuencia en el sexo masculino y en el grupo etario 1-4 años (20)(3)(8), en la población de pacientes diagnosticados en el periodo 2017-2018 en SOLCA se obtuvieron los mismos resultados con prevalencias mayores en los hombres. El rango etario más prevalente fue de 1-9 años, similar a resultados obtenidos según Gómez et al, 2020 con una media de 8 años (31), lo cual muestra una tendencia hacia el diagnóstico en un rango etario de buen pronóstico. Además, Helenius et al reportaron una prevalencia mayor en un recuento leucocitario inicial < 50 0000 cél/mL (32), en esta investigación se obtuvo la mayor prevalencia (77%) dentro del mismo rango mencionado.

Brown y colaboradores sugieren que con el aumento de la edad las células se vuelven más resistentes a quimioterapia, comparada con los pacientes menores de 10 años (33); corroborando este dato, en la muestra la mortalidad fue mayor en el grupo de 10-15 años.

A lo largo de los avances evolutivos de esta patología se ha demostrado que un diagnóstico y tratamiento dirigido dependen de la estratificación del riesgo de la patología (3), razón por la cual este parámetro se ha vuelto de gran significancia para una evolución favorable de la LLA. La estratificación clínica reúne factores considerados como pronóstico que luego puntúan el riesgo bajo, estándar, alto o muy alto. (24) La muestra de pacientes diagnosticados con LLA- B que acudió al Hospital de SOLCA en el periodo 2017-2018 presentó una prevalencia de 42 pacientes categorizados como riesgo muy alto (39%), manifestando que al momento del diagnóstico los pacientes se presentan con una tendencia a los factores de mal pronóstico.

Según Yáñez y colaboradores, es importante destacar que aproximadamente el 20% de los pacientes con LLA presentan recaídas, y éstas son la causa más frecuente tanto de fracaso al tratamiento como de muerte. (34) En la muestra estudiada hubo una prevalencia mayor de pacientes que no recayeron, sin embargo, los que recayeron representan una

prevalencia 48%, mayor a la descrita en la literatura, estos mostraron un número mayor de muertes (22 pacientes de este grupo fallecieron) teniendo en cuenta que en varios de estos pacientes se reportó en la historia clínica como causa de muerte falla y resistencia al tratamiento. Además, cabe mencionar que de los pacientes que recayeron la mayoría fueron hombres y 5 de los 7 pacientes del rango >15 años recayeron.

La medición de la EMR se ha categorizado como el factor pronóstico más importante a cuantificar según la literatura (24). En la población estudiada existió una prevalencia mayor en pacientes que aún manifestaban EMR después del plazo establecido, esperando un mal pronóstico y mayor mortalidad según Jae Wook L, et al(24); no obstante, se observó una frecuencia de mortalidad mayor en el rango < 29 días. Esto puede deberse a la presencia de otros factores de mal pronóstico: por ejemplo, de las 16 defunciones 6 presentaron Phi (+), se encontraron pacientes > 15 años y < 1 año y dos tenían síndrome de Down. Gracias a esto se puede corroborar la importancia de valorar todos los factores pronósticos.

Según la Asociación Americana de Hematología, el compromiso del sistema nervioso central está presente al momento del diagnóstico en 1-3% de la población pediátrica, se asocia a un pronóstico desfavorable y aumento de recaídas sobre todo en SNC. (18) Este fue el sitio de aparición más común de afectación extramedular de la población estudiada con 16% de prevalencia, mostrando una frecuencia mayor al momento del diagnóstico a la descrita en la literatura. Estos datos son más similares a los descritos por Parellada y colaboradores con una frecuencia de 10%. (35) Cabe mencionar, que estos porcentajes más elevados se debían probablemente debido a un diagnóstico tardío, además, se refería en las historias clínicas la necesidad de terapias dirigidas a la afectación del SNC y por ende, un pronóstico desfavorable al diagnóstico.

La presencia de la t (9;22) es la alteración citogenética más común (20-30%), con una tendencia a aumentar con la edad. (23) Forma parte del grupo de pacientes con riesgo alto (24) y es un parámetro que debe ser estudiado, ya que con la introducción de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) en el tratamiento de la LLA Phi positivo, el pronóstico de los pacientes ha mejorado drásticamente (36).

En los pacientes estudiados 15 fueron positivos para Phi, dentro de este grupo hubo 12 defunciones y varios pacientes no contaban con la realización del estudio molecular. En contraste a la literatura citada anteriormente, los pacientes de este estudio tuvieron un pronóstico desfavorable con mortalidad elevada. Es relevante mencionar que, al revisar las historias clínicas de los pacientes Phi positivo detectado, se encontró que no recibieron el tratamiento adecuado con Imatinib (un TKI), a excepción de uno. Además, presentaron características descritas en la literatura como mal pronóstico adicionales a la translocación, las cuales fueron una mayor tendencia en el sexo masculino (9 pacientes), rango etario > 10 años y fue común que debuten con afectación extramedular en especial testicular.

En cuanto a otras alteraciones encontradas, se ha descrito en la literatura a la translocación t (12;21) con *ETV6- RUNX1* como un factor de buen pronóstico. (24) En la población se encontraron 7 pacientes con este gen de fusión todos dentro del rango etario 1-9 años, ninguno de estos pacientes falleció, lo cual corrobora los datos descritos en los estudios. Otra translocación común es la t (1,19) asociada con buen pronóstico (24), se encontraron 9 pacientes con esta alteración, los cuales fueron catalogados con riesgo alto y muy alto con 5 defunciones. Algo que llamó la atención es que dos de estos pacientes también presentaron la t (9;22), y ambos pacientes fallecieron. Probablemente esto se deba a la presencia de Phi y a que no recibieron el tratamiento dirigido a esta alteración cromosómica.

Entre otras alteraciones encontradas, la muestra presentó la delección 17p13, trisomía del cromosoma 17, pérdida del gen p53, mutación WT1. Estos fueron categorizados con riesgo muy alto y la mutación *FLT3-TKD* con riesgo alto. Cabe recalcar que la prevalencia fue mayor en pacientes que no refirieron tener alteraciones citogenéticas clásicas, sin embargo, varios de ellos no contaban con la realización de los estudios necesarios para detectar estas anomalías, aunque su riesgo pudo ser cuantificado debido a que sí presentaban otros factores pronósticos al momento del diagnóstico en los registros de evolución.

Dentro de las manifestaciones clínicas, el signo más prevalente fue la visceromegalia. Este parámetro es considerado de gran importancia, ya que podría alertarnos por ejemplo de afectación extramedular, como es el caso de

la afectación renal que se observa en la mayoría de los casos con riñones aumentados de tamaño (nefromegalia). (25)

De los factores de riesgo que influyen en la LLA los más relevantes en la muestra estudiada fueron el síndrome de Down y las ploidías. Hay que tener en cuenta que los pacientes con síndrome de Down tienen un riesgo relativo de padecer la enfermedad de 10-20%, constituyendo el 2% de LLA pediátrica. (18) En SOLCA se encontraron 5 pacientes con trisomía 21, de los cuales 3 fallecieron y 1 también presentaba Phi, factor de mal pronóstico en esta población. Se encontraron pacientes con hipo e hiperploidías, sin embargo, el número de cromosomas diploide fue más prevalente en esta muestra.

Estudiar las alteraciones citogenéticas y moleculares se ha convertido en el pilar fundamental para la clasificación de riesgo de las leucemias (8) demostrando la importancia de estas técnicas y el reconocimiento precoz de los factores pronósticos más prevalentes.

CAPÍTULO 4

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

* En los pacientes diagnosticados de LLA-B en el hospital SOLCA Guayaquil en el periodo 2017-2018, los factores de mal pronóstico más prevalentes fueron: el sexo masculino, la enfermedad mínima residual positiva en un rango mayor o igual a 29 días, la presencia de recaídas de la enfermedad, así como la afectación extramedular (más común en el sistema nervioso central).

* La translocación t (9; 22), *BCR-ABL1+* y el grupo de riesgo muy alto, demostró una asociación significativa con la mortalidad.

* En cuanto a la estratificación del riesgo clínico, el grupo más frecuente fue el de riesgo muy alto con una prevalencia de 39%. La mortalidad en la población de estudio fue 31%, lo que muestra que a pesar de tener un riesgo muy elevado la mortalidad sigue siendo baja.

4.2 Recomendaciones

Es imprescindible reconocer los factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico de la patología, de esta manera se puede realizar la estratificación apropiada y tener en cuenta el abordaje terapéutico más adecuado. Debido a que muchos de los pacientes al ser trasladados a distintos hospitales no disponían de sus datos completos y por ende el inicio terapéutico se retrasaba, proponemos una mejor distribución de información por medio de la creación de una Red Nacional Digital de Historias Clínicas. De esta forma un paciente al ser trasladado a otro hospital podrá conservar su información y puede ser visualizada por el médico de la nueva institución para así establecer el esquema terapéutico oportuno y realizar nuevos estudios en el caso de que no se los haya realizado previamente.

REFERENCIAS

1. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R. Leucemias agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2017;83–116.
2. Svarch EG, Otero AG. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el niño: Instituto de Hematología e Inmunología La Habana, Cuba. *Oncol Ecuad* [Internet]. 1998 [cited 2021 Jun 20];8(3). Available from: <https://roesolca.ec/index.php/johs/article/view/135>
3. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10230):1146–62.
4. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment and future perspectives. *Cancer*. 2011 Apr 15;117(8):1583–94.
5. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016 Oct;101(10):894–901.
6. Brown PA. Emerging Therapeutic Options in Acute Lymphoblastic Leukemia. 2020 Dec;18(12,5):4.
7. Gaudichon J, Jakobczyk H, Debaize L, Cousin E, Galibert MD, Troadec MB, et al. Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: Reconciling biological concepts and clinical issues. *Blood Rev*. 2019 Jul 1;36:40–56.
8. Gonzáles Cabrera A, Alvarado Soto D, Cisneros López M, Ramírez Pico J, María Poveda A, Espín Custodio L. Hallazgos moleculares y citogenéticos en pacientes pediátricos, diagnosticados de leucemia linfocítica aguda: Un estudio de centro único. 2021 Agosto;
9. Bhojwani D, Yang J, Pui CH. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):47–60.
10. Brown P, Inaba H. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2020 Jan;18(1). Available from: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0001>
11. Inaba H, Mullighan C. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematol J Ferrata-Storti Found* [Internet]. 2020 Nov;105(11). Available from: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>
12. 83-116.2A.SAH_GUIA2012_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf [Internet]. [cited 2021 Jun 20]. Available from: http://sah.org.ar/docs/83-116.2A.SAH_GUIA2012_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf

13. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Mar 20;35(9):975–83.
14. Rodgers GP, Young NS. Bethesda Manual de Hematología clínica. 4ta ed.
15. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. 2021 Nov 5 [cited 2022 Mar 26]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/207631-overview#a3>
16. Huang FL, Liao EC, Li CL, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments (Review). *Oncol Lett*. 2020 Jul 1;20(1):448–54.
17. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2524–39.
18. Cuker A, Altman J, Gerds A, Wun T. American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition. Seventh Edition. 2019. p. 593–620.
19. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal [Internet]*. 2017;7. Available from: <https://www.nature.com/articles/bcj201753.pdf>
20. Real Cotto J, Quinto Briones R. Leucemias en niños de 0-19 años en la ciudad de Guayaquil. período-2009-2018. 2019 Nov; Available from: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/8Leucemias-poblacion-infantil-2019.pdf>
21. Arber D, Orazi A, Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood J*. 2016;127(20):2391–405.
22. Leucemia linfoblástica aguda (LLA) - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/hematologia-y-oncologia/leucemias/leucemia-linfoblastica-aguda-lla>
23. Richard-Carpentier G, Kantarjian H, Jabbour E. Recent Advances in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep [Internet]*. 2019 Mar 16 [cited 2022 Mar 26]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11899-019-00503-1>
24. Jae Wook L, Bin C. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. 2017 Apr 11;
25. García PMG, Heras MM. Enfermedad renal en leucemias y linfomas | Nefrología al día [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from:

<http://nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-leucemias-linfomas-405>

26. Catalá M, Ocqueteau T. M, Sarmiento M. M, Catalá M, Ocqueteau T. M, Sarmiento M. M. Leucemia linfoblástica aguda con grave alteración hepática como manifestación inicial. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Médica Chile*. 2017 Jun;145(6):804–7.
27. Soverini S, Bassan R. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2019;
28. Leukemia. Translocation t(1;19) is related to low cellular drug resistance in childhood acute lymphoblastic leukaemia. 2005. :165–9.
29. Shoag JM, Barredo JC, Lossos IS, Pinheiro PS. Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. *Leuk Lymphoma*. 2020 Sep 18;61(11):2674–81.
30. Congreso Nacional. Ley Orgánica de la Salud. 2015.
31. Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa - Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. 2020 Abril; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v22n2/2389-7066-reus-22-02-112.pdf>
32. Helenius M, Vaitkeviciene G, Abrahamsson J, Jonsson ÓG, Lund B, Harila-Saari A, et al. Characteristics of white blood cell count in acute lymphoblastic leukemia: A COST LEGEND phenotype–genotype study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(6):e29582.
33. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2021 Sep 20;19(9):1079–109.
34. Yanez- Salguero V, Díaz-Valle D, Rivas-Sevilla K, Ramírez-Izcoa A, Fu-Carrasco L. Leucemia linfocítica aguda con recaída extramedular aislada a ovarios. Reporte de caso. 2018 Jan 18;
35. Parellada ME. Leucemia linfoblástica con compromiso de SNC: evaluación del líquido cefalorraquídeo al diagnóstico por citometría de flujo. *Rev Hematol*. 2019 Aug 31;23(2):56–64.
36. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Jan 24;20(1):4.

ANEXOS

Anexo 1: Criterios morfológicos franco-americano-británicos

| Característica | L1 | L2 | L3 |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|
| Tamaño celular | Pequeño | Moderado | Moderado |
| Cromatina nuclear | Homogénea | Heterogénea | Homogénea |
| Contorno nuclear | Regular | Irregular, indentaciones | Regular redondo-oval |
| Nucléolos | No visible | Visible | Evidente |
| Citoplasma | Escaso | Variable Abundante | Moderado Abundante |
| Basofilia citoplasmática | Ligera a moderada | Variable | Intensa |
| Vacuolas citoplasmáticas | Variable | Variable | Prominente |

Fuente: Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer Journal [Internet]. 2017;7. Available from: <https://www.nature.com/articles/bcj201753.pdf>

Anexo 2: Clasificación de grupos de riesgo según CMCP-ALL2008 (24)

| Criterios de Grupos de Riesgo | |
|---|--|
| Riesgo bajo (Todos los siguientes) | Edad ≥ 1 y < 10 |
| | Recuento inicial de leucocitos $< 50\ 000/ mm^3$ |
| | Trisomías cromosomas 4, 10,17 o <i>ETV6/RUNX1(+)</i> |
| Riesgo Éstandar | Mismos criterios del grupo de “bajo riesgo”, EXCEPTO ausencia trisomías cromosomas 4, 10,17 o <i>ETV6/RUNX1(+)</i> |
| Riesgo Alto (cualquiera de los siguientes) | Edad ≥ 10 y/o < 15 años |
| | Recuento inicial de leucocitos $\geq 50\ 000/ mm^3$ y leucocitos $< 100\ 000/ mm^3$ |
| | Afectación SNC* o testicular |
| | LLA de células B precursoras con respuesta pobre a esteroides en fase previa. † |
| | <i>E2AIPBX1 (+)</i> |
| | Reordenamiento MLL |
| | EMR (+) al final de la inducción remisión. \pm |
| | LLA- células T con respuesta buena a esteroides |
| Riesgo muy alto (cualquiera de los siguientes) | Edad ≥ 15 |
| | Recuento inicial de leucocitos $\geq 100\ 000/ mm^3$ |
| | LLA <i>BCR/ABL (+)</i> |
| | Hipoploidia < 45 cromosomas |
| | LLA células T con respuesta pobre a tratamiento con esteroides |
| | RC no conseguida con la primera inducción remisión. |
| <p>LLA, leucemia linfoblastica aguda; SNC, sistema nervioso central; EMR, enfermedad mínima residual; RC, remisión completa. *SNC (recuento leucocitario elevado (≥ 5 celulas/ μL) y linfoblastos en citología) son los criterios diagnosticos para afectación SNC. † La mala respuesta a esteroides en fase previa indica un recuento periférico de blastos $\geq 1.000\ mm^3$ tras 7 días de tratamiento. \pm La EMR se mide utilizando la reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa o reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real para pacientes con anomalías genéticas recurrentes.</p> | |

Fuente: Jae Wook L, Bin C. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. 2017 Apr 11

Anexo 3: Guía para el análisis documental

Objetivo: Determinar la prevalencia de los factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia linfocítica aguda B pediátrica de los pacientes atendidos en el Hospital de SOLCA en el periodo 2017 – 2018.

Criterios de análisis:

- Presencia de historias clínicas que complementen con los criterios de inclusión y exclusión de la investigación en el Hospital SOLCA
- Análisis de los resultados previamente obtenidos de las historias clínicas y de las pruebas complementarias de los pacientes para establecer un pronóstico en base al riesgo clínico.
- Selección de las variables a estudiar:

| | Definición de la variable | Tipo | RESULTADO |
|-------------------|--|---------------------------------|--|
| Fenotipo LLA-B | Establecida por características clínicas-citométricas en sangre periférica y/o aspirado de médula ósea | Categórica, nominal, politómica | -LLA-pro B -LLA-pre B -LLA-B común |
| Expresión de CD66 | Valoración de proteína CD66, establecida como mayor a una cruz, por técnica de Citometría de flujo | Categórica, nominal dicotómica | Positivo Negativo |
| Expresión de CD38 | Valoración de proteína CD38, establecida como positiva, por técnica de Citometría de flujo | Categórica, nominal dicotómica | Positivo Negativo |
| Phi Citomolecular | Detección del cromosoma Filadelfia por Estudio | Categórica, nominal dicotómica | Positivo Negativo |

| | | | |
|------------------------|--|--------------------------------|---|
| | citomoleculor o citogenético | | |
| Rearreglos moleculares | Valoración de alteraciones moleculares por técnicas de Biología molecular | Categórica, nominal politómica | <i>BCR-ABL1, E2A-PBX1, TEL-AML1, etc.</i> |
| Sexo | Condición biológica establecida. Reportada en el expediente clínico. | Categórica, nominal dicotómica | Femenino Masculino |
| Edad | Años | Numérica, discreta | <1 1-9 10-14 >14 |
| Fiebre | Elevación de la temperatura corporal por encima de los valores normales | Categórica, nominal dicotómica | Sí No |
| Hemorragias | Manifestaciones clínicas de extravasación eritrocitaria (hematomas, petequias, equimosis, púrpura) | Categórica, nominal dicotómica | Sí No |
| Adenopatías | Aumento de volumen de formaciones ganglionares | Categórica, nominal dicotómica | Sí No |
| Visceromegalias | Aumento de tamaño/volumen de órganos tales como hígado, bazo, riñón | Categórica, nominal dicotómica | Sí No |

| | | | |
|-------------------------|--|--------------------------------|--|
| Cariotipo | Cantidad de cromosomas de un individuo | Cualitativa nominal politómica | 46XX, 46XY, y sus alteraciones |
| Leucocitos | $10^3 \times \mu\text{l}$ | Numérica, continua | >100 000 50 000 – 100 000 < 50 000 |
| EMR | Presencia de enfermedad maligna valorada por técnicas moleculares. | Numérica, discreta | < 29 días \geq 29 días |
| Recaída | Reaparición de patología posterior a remisión. | Categoría, nominal dicotómica | Sí No |
| Grupo de riesgo clínico | Estratificación del riesgo en base a factores pronósticos. | Categoría, nominal, politómica | Riesgo bajo Riesgo estándar Riesgo alto Riesgo muy alto |

Elaborado por: Baquerizo, Y.; Tobalina, D. **Fuente:** *Estadísticas Hospital SOLCA, Guayaquil, 2017-2018.*

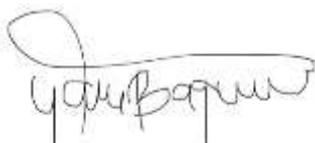
DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

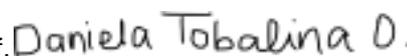
Nosotras, **Baquerizo Saab, Yanina María** con C.C: # **0925624828**; **Tobalina Orrala, Daniela María** con C.C: # **0921092771** autoras del trabajo de titulación: **Factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia Linfocítica aguda B pediátrica en el hospital de SOLCA en el periodo 2017 – 2018**, previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 2 de mayo del **2021**

f. 
Nombre: **Baquerizo Saab, Yanina María**
C.C: **0925614828**

f. 
Nombre: **Tobalina Orrala, Daniela María**
C.C: **0919638411**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

| | | | |
|--|--|---|----|
| TEMA Y SUBTEMA: | Factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia Linfoide aguda B pediátrica en el hospital de SOLCA en el periodo 2017 – 2018. | | |
| AUTOR(ES) | Baquerizo Saab, Yanina María y Tobalina Orrala, Daniela María. | | |
| REVISOR(ES)/TUTOR(ES) | Fuad Olmedo Huamán Garaicoa | | |
| INSTITUCIÓN: | Universidad Católica de Santiago de Guayaquil | | |
| FACULTAD: | Facultad de Ciencias Médicas | | |
| CARRERA: | Medicina | | |
| TÍTULO OBTENIDO: | Médico | | |
| FECHA DE PUBLICACIÓN: | 2 de mayo del 2022 | No. DE PÁGINAS: | 37 |
| ÁREAS TEMÁTICAS: | Cáncer pediátrico; Hematología; Oncología | | |
| PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS: | Leucemia Linfoblástica Aguda, Riesgo clínico, Factores pronósticos, Cromosoma de Filadelfia. | | |
| RESUMEN | | | |
| <p>Introducción: La leucemia linfoide aguda (LLA) es una proliferación clonal de precursores linfoides. La identificación precoz y apropiada de los factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico es indispensable para un tratamiento dirigido. Además, esto permite el reconocimiento de alteraciones genéticas como el cromosoma de Filadelfia, descrito como la translocación más común. Metodología: Es un estudio de prevalencia. Se realizó un análisis cualitativo de contenido, mediante la revisión de historias clínicas registradas en la base de datos de SOLCA Guayaquil, 2017-2018. Resultados: Los pacientes diagnosticados de LLA-B representan un 86% de las leucemias agudas pediátricas. Dentro de los factores pronósticos más prevalentes se encontraron: leucocitosis (83 casos en el grupo < 50 000 leucocitos/mL) (77%), hiperdiploidías (19, 18%), t (9; 22) en 15 (14%) pacientes. Se evidenciaron 34 fallecimientos que representaron un 31,5% del total. Conclusión: Los factores de mal pronóstico más prevalentes fueron: sexo masculino, EMR negativa en un rango ≥ 29 días y la presencia de recaídas de la enfermedad. Los parámetros que mostraron una asociación significativa con la mortalidad fueron: grupo etario de 10-14 años, recaídas de la patología y la translocación t (9; 22).</p> | | | |
| ADJUNTO PDF: | <input checked="" type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | |
| CONTACTO CON AUTOR/ES: | Teléfono: +593-987219566; +593-991356035 | E-mail: janinabaquerizo@gmail.com; d_tobalina1995@hotmail.com | |
| CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):: | Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio | | |
| | Teléfono: +593997572784 | | |
| | E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec | | |
| SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA | | | |
| Nº. DE REGISTRO (en base a datos): | | | |
| Nº. DE CLASIFICACIÓN: | | | |
| DIRECCIÓN URL (tesis en la web): | | | |