



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

TEMA:

**Características clínicas y hematológicas de los pacientes ingresados
con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Niños Dr. Roberto
Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020.**

AUTORA:

Medina Arias Anita Lorena

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TUTORA:

Dra. Orellana Vásquez Margot Teresa

Guayaquil, Ecuador

Enero 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **Anita Lorena Medina Arias**, como requerimiento parcial para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTORA:

f. _____

Dra. Margot Teresa Orellana Vásquez

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

f. _____

Dra. Linna Betzabeth Vines Balanzategui

Guayaquil, enero 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:

Yo, Anita Lorena Medina Arias

DECLARO QUE:

El trabajo de titulación “**Características clínicas y hematológicas de los pacientes ingresados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020**” previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del trabajo de titulación referido.

Guayaquil, enero 2024

LA AUTORA:

f. _____

Md. Anita Lorena Medina Arias



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

AUTORIZACIÓN:

Yo, **Anita Lorena Medina Arias**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo titulación: **“Características clínicas y hematológicas de los pacientes ingresados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, enero 2024

LA AUTORA:

f. _____

Md. Anita Lorena Medina Arias

REPORTE DE COMPILATIO



CERTIFICADO DE ANÁLISIS
magister

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT E. DESDE ENERO 2015 HASTA DICIEMBRE- Anita Medina

4%
Textos sospechosos



< 1% Similitudes
0% similitudes entre comillas
4% Idioma no reconocido

Nombre del documento: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT E. DESDE ENERO 2015 HASTA DICIEMBRE- Anita Medina.pdf
ID del documento: fe5ace19d74b3dc217993578cc66c5fab9c6a55
Tamaño del documento original: 1,17 MB
Autor: Anita Lorena Medina Arias

Depositante: Anita Lorena Medina Arias
Fecha de depósito: 26/12/2023
Tipo de carga: url_submission
fecha de fin de análisis: 26/12/2023

Número de palabras: 22.983
Número de caracteres: 158.084

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	medlib.ir Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphobla... 30 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (270 palabras)
2	localhost Características socio demográficas, clínicas y manejo de trombocitopen... 62 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (264 palabras)
3	www.cancer.gov Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®) ... 20 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (197 palabras)
4	localhost Factores pronósticos citogenéticos y moleculares de la Leucemia Linfob... 50 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (201 palabras)
5	localhost La desnutrición, anatomía desfavorable, tiempo de circulación extracor... 40 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (183 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.doi.org Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leu...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (39 palabras)
2	www.ncbi.nlm.nih.gov	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (40 palabras)
3	www.mdpi.com Cancers Free Full-Text Environmental Risk Factors for Childh...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (35 palabras)
4	www.doi.org	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (33 palabras)
5	link.springer.com Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leuke...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (34 palabras)

Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas) Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178921447207>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782120300989>
- <https://doi.org/10.1111/ped.13457>
- <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>
- <https://hdr.undp.org/sites/default/files/Country-Profiles/es/ECU.pdf>

1. AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a todos quienes colaboraron en la realización de esta tesis, de manera especial a mis maestros con quienes he adquirido los nuevos conocimientos que hoy me permiten llegar a culminar con éxito una etapa más de mi formación académica para ser pediatra. De manera especial a mi tutora de tesis que ha sido un apoyo incondicional.

2. DEDICATORIA

En primer lugar, a mis queridos padres, a quienes les dedico estos años de sacrificio y esfuerzo en pago al constante apoyo y el infinito amor que desde siempre me han brindado. De igual manera, a todos mis familiares, de manera especial a mi adorado esposo en compañía de quien, siempre ha sido más fácil construir ideales y alcanzar nuevas metas.

3. ÍNDICE

6. GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	XIII
7. RESUMEN.....	XIV
8. ABSTRACT.....	XV
9. INTRODUCCIÓN	1
10. EL PROBLEMA	2
10.1. Identificación, valoración y planteamiento	2
11. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	3
11. 1. Objetivo general	3
11. 2. Objetivos específicos.....	3
12. MARCO TEÓRICO.....	4
12.1. Leucemia linfoblástica aguda	4
12.1.1. Definición	4
12.1.2. Antecedentes del tema	4
12.1.3. Epidemiología.....	5
12.1.4. Factores de riesgo	9
12.1.5. Genética de la leucemia linfoblástica aguda.....	11
12.1.6. Fisiopatología.....	12
12.1.7. Manifestaciones clínicas	13
12.1.8. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.....	18
12.1.9. Exámenes complementarios adicionales	21
12.1.10. Diagnóstico diferencial	22
12.1.11. Biología molecular en la leucemia linfoblástica aguda	22
12.1.11. Estratificación de la leucemia linfoblástica aguda.....	24
12.1.12. Tratamiento.....	25
12.1.13. Pronóstico	27

13. METODOLOGÍA	29
13.1. Justificación de la elección del método	29
13.2 Diseño de la investigación.....	29
13.2.1. Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio	29
13.2.2. Procedimiento de recolección de la información	30
13.2.3. Técnicas de recolección de la información y análisis de datos	30
13.3.Variables:.....	31
14. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS	34
15. DISCUSIÓN	51
16. CONCLUSIONES	59
17. RECOMENDACIONES	59
18. BIBLIOGRAFÍA	61
19. ANEXOS	73

4. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características morfológicas de la clasificación FAB de la LLA.....	20
Tabla 2: Caracterización de variables	31
Tabla 3: Total de pacientes atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert en el periodo de enero 2015 a diciembre 2020	34
Tabla 4: Distribución por sexo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.....	35
Tabla 5: Distribución por edad de pacientes con leucemia linfoblástica aguda	36
Tabla 6: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el método diagnóstico, por frotis de sangre periférica o aspirado de médula ósea.....	37
Tabla 7: Frecuencia de fiebre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.....	37
Tabla 8: Tiempo de evolución de la fiebre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda	38
Tabla 9: Frecuencia de sangrado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda	38
Tabla 10: Frecuencia de los tipos de sangrado en pacientes con LLA	39
Tabla 11: Tiempo de evolución del sangrado en pacientes con LLA.....	40
Tabla 12: Frecuencia de dolor óseo en pacientes con LLA	40
Tabla 13: Distribución de 72 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentaron dolor óseo según su tiempo de evolución.....	41
Tabla 14: Frecuencia de adenopatías en pacientes con leucemia linfoblástica aguda	42
Tabla 15: Distribución de pacientes con LLA según la forma localizada o generalizada de adenopatías	43
Tabla 16: Frecuencia de hepato/esplenomegalia en pacientes con LLA	43
Tabla 17: Frecuencia de palidez en pacientes con LLA	44
Tabla 18: Distribución de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el tiempo de evolución de la palidez.....	45
Tabla 19: Resumen de manifestaciones clínicas más frecuentes en los 176 pacientes con LLA	45
Tabla 20: Tiempo de evolución entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda	46
Tabla 21: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el conteo de leucocitos de la primera biometría.....	47

Tabla 22: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la presencia de linfocitosis relativa en la primera biometría.....	47
Tabla 23: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el valor de hemoglobina de la primera biometría	48
Tabla 24: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el conteo de plaquetas de la primera biometría.....	48
Tabla 25: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la morfología de las células blásticas	49
Tabla 26: Distribución de 59 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la morfología de los blastos	49

5. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Número de casos de LLA según el año de diagnóstico.....	35
Figura 2: Frecuencia de pacientes con LLA según su tipo de sangrado (petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis u otros	39
Figura 3: Frecuencia de hepato/esplenomegalia en pacientes con LLA.....	44
Figura 4: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el número de días hospitalizados	50
Figura 5: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el número de días hospitalizados previo al diagnóstico.....	50

6. GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ALL-B	Leucemia linfoblástica aguda de células B
ALL-T	Leucemia linfoblástica aguda de células T
CI5	Cancer Incidence in 5 Continents (Incidencia de Cáncer en 5 Continentes)
CIE 10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HRGE	Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.
IACR	International Association of Cancer Registries
IARC	International Agency for Research on Cancer
IICC-1	International Incidence of Childhood Cancer, volume 1
IICC-2	International Incidence of Childhood Cancer, volume 2
IICC-3	International Incidence of Childhood Cancer, volume 3
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDH	Lactato deshidrogenasa
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
POGONIS	Pediatric Oncology Group of Ontario Networked Information System
RCBP	Registros de cáncer de base poblacional
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SLE	Supervivencia libre de eventos
SNC	Sistema Nervioso Central
SOLCA	Sociedad Oncológica de Lucha Contra el Cáncer
µL	Micro litro

7. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad oncológica más frecuente en la edad pediátrica, de ahí la importancia de este estudio cuyo objetivo fue describir las características clínicas y hematológicas de la primera biometría de los pacientes atendidos con LLA en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal cuya población estuvo conformada por 176 pacientes de 1 mes a 17 años 11 meses de edad. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y recopilados en un formulario, posteriormente se realizó un análisis univariado mediante medidas de tendencia central para los datos cuantitativos, y para los datos cualitativos porcentajes y frecuencias. **RESULTADOS:** Los menores de 5 años representaron el 38% de la población, constituyendo el grupo etario más numeroso. La moda de la edad fue 4 años 11 meses. Hubo un leve predominio del sexo masculino (relación hombre:mujer de 1,05:1). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron palidez (94,9%), fiebre (78,4%), adenopatías (74,4%) y hepatoesplenomegalia (67%), menos frecuente fue el dolor óseo. El tiempo de evolución entre el eventual inicio de los síntomas fue mayor a 15 días en el 55,7%. Los hallazgos más frecuentes en el hemograma inicial fueron: hemoglobina <11g/dl (89,8%), trombocitopenia (70,5%), leucopenia (22,7%) hiperleucocitosis (14,2%). **CONCLUSIONES:** Es indispensable el conocimiento de los datos clínicos y de laboratorio que se presentan con mayor frecuencia para poder identificar oportunamente la leucemia linfoblástica aguda en niños/as.

PALABRAS CLAVE: Leucemia infantil, biometría, características clínicas, palidez, fiebre, adenopatías.

8. ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common oncological disease in pediatrics, hence the importance of this study that described the clinical and hematological characteristics of the first biometry of patients diagnosed with ALL at the Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. from January 2015 to December 2020. **MATERIALS AND METHODS:** This is a descriptive, observational, retrospective cross-sectional study with a population made up of 176 patients aged from 1 month to 17 years 11 months of age. The data were obtained from the medical records and compiled in a form, subsequently a univariate analysis was carried out using measures of central tendency for the quantitative data, and for the qualitative data, percentages and frequencies. **RESULTS:** Children under 5 years of age represented 38% of the population, constituting the largest age group. The mode age was 4 years 11 months. There was a slight predominance of the male sex (male: female ratio of 1.05:1). The most frequent clinical manifestations were paleness (94.9%), fever (78.4%), lymphadenopathy (74.4%) and hepatosplenomegaly (67%), less common was bone pain. The evolution time between the eventual onset of symptoms was greater than 15 days in 55.7%. The most frequent findings in the initial blood count were: hemoglobin <11g/dl (89.8%), thrombocytopenia (70.5%), leukopenia (22.7%), hyperleukocytosis (14.2%). **CONCLUSIONS:** Knowledge of the clinical and laboratory data that occur most frequently is essential to be able to promptly identify acute lymphoblastic leukemia in children.

KEYWORDS: Childhood leukemia, biometry, clinical characteristics, paleness, fever, lymphadenopathy.

9. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la población pediátrica, sus características clínicas y los hallazgos de laboratorio se deben a la proliferación anormal de células blásticas y a la producción irregular de las células medulares(1). El diagnóstico definitivo de esta enfermedad se basa en la identificación de linfoblastos en sangre periférica y posteriormente determinar el inmunofenotipo según su origen de células tipo T, B u otro (mixto). Existen muchos sistemas de salud y estudios que determinan la prevalencia y la sobrevida de patologías oncológicas en países desarrollados, sin embargo, en países en vías de desarrollo, como es el caso de Ecuador, los estudios acerca de las características clínicas y hematológicas al momento del debut de la enfermedad son muy limitados. Existe variación en la incidencia de LLA en diferentes regiones del globo, probablemente debido a la falta de acceso a un sistema de salud apropiado, problemas socioeconómicos y a la propia variación del riesgo de cáncer entre los diversos grupos étnicos, siendo las tasas de incidencia mayores en países de ingresos altos(2). Se ha evidenciado un incremento en la incidencia de dicha patología, demostrado así en un estudio basado en datos estadísticos de cáncer en cinco continentes llamado Cancer Incidence in 5 Continents (CI5) durante 25 años (desde 1988 hasta 2012)(3). Es importante que exista un seguimiento de la incidencia del cáncer infantil, especialmente del más frecuente, la LLA, porque esto podría ayudar a proporcionar información sobre el diagnóstico temprano, identificar las diferencias biológicas y podría respaldar los programas destinados a mejorar la calidad de atención en salud y así el pronóstico de los pacientes(2). Aunque es una patología que no se puede prevenir, las tasas de curación en países con un alto índice de desarrollo humano alcanzan hasta 90%, sin embargo en países de bajos ingresos económicos, las tasas de curación pueden ser tan bajas como 20% debido al retraso en el diagnóstico y tratamiento(4). Es indispensable que el personal médico, especialmente los pediatras, tengan el conocimiento clínico para identificar los casos oportunamente. Además se ha observado que los exámenes complementarios como la biometría hemática no siempre demuestran alteraciones características como la hiperleucocitosis; por este motivo se considera importante realizar este estudio para la descripción clínica y hematológica de los pacientes con

debut de leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

10. EL PROBLEMA

10.1. Identificación, valoración y planteamiento

Se realiza este estudio con el objetivo de determinar la frecuencia de casos nuevos de ésta patología maligna, la leucemia linfoblástica aguda, así como sus características clínicas y hematológicas al momento del debut de la enfermedad en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. Se elaboró una ficha técnica con base al historial clínico de los pacientes ingresados en el periodo de enero 2015 a diciembre de 2020 con LLA. Este estudio es importante debido a que la leucemia es la enfermedad oncológica más frecuente en niños, sin embargo, a nivel local no se cuenta con suficientes trabajos que evidencien la frecuencia y su comportamiento clínico y de laboratorio al momento de su diagnóstico.

11. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

11. 1. Objetivo general

Determinar las características clínicas y hematológicas de los pacientes ingresados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020.

11. 2. Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020.
- Establecer la edad y sexo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Caracterizar la sintomatología que presentaron los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de acuerdo al tiempo de evolución previo al diagnóstico.
- Analizar las alteraciones de los parámetros hematológicos en la biometría inicial.

12. MARCO TEÓRICO

12.1. Leucemia linfoblástica aguda

12.1.1. Definición

El cáncer más frecuente en pediatría es la leucemia, particularmente la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se caracteriza por trastornos genéticos de una determinada célula hematopoyética que dan lugar a una proliferación clonal no regulada de células que produce una interrupción de la función medular normal. Está conformado principalmente por células de linaje B o T. La enfermedad se origina en la médula ósea en las células linfoblásticas tipo B y T, luego estas células sufren una lesión genética que resulta en la detención de su desarrollo y se provoca una proliferación anormal(5).

12.1.2. Antecedentes del tema

La LLA representa cifras de hasta el 30% de todos los tipos de cánceres, y a pesar de la alta tasa de remisión y curación en países desarrollados, sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en niños con patologías oncológicas. Por tal motivo, existe un amplio interés en identificar las características biológicas que podrían estar involucrados en la patogenia de la leucemia. En países desarrollados, como en Estados Unidos, se reportan tasas de sobrevivencia de hasta 90%(6), en donde cada paciente es caracterizado genéticamente mediante estudios de cariotipo, reacción en cadena de polimerasa, perfil genético y otros análisis del genoma.

Sin embargo, previo al diagnóstico oportuno y al inicio del tratamiento es fundamental identificar los casos sospechosos basados en una historia clínica completa en búsqueda de signos de alarma además del apoyo de exámenes complementarios fundamentales como la biometría. Es debido a esto es que se considera transcendental conocer sobre las características clínicas y hematológicas de la leucemia en la realidad local, y así determinar los hallazgos clínicos y hematológicos más comúnmente encontrados al momento del debut de la enfermedad(6).

12.1.3. Epidemiología

En la población pediátrica, la leucemia linfoblástica aguda constituye el diagnóstico oncológico más común; la LLA es más frecuente que la leucemia mieloide aguda y también se conoce que existe un ligero predominio del sexo masculino(7).

La incidencia de la leucemia linfoblástica aguda se puede medir cuantificando el número de casos nuevos diagnosticados en un grupo poblacional determinado y en un tiempo establecido, generalmente medido como número de casos nuevos por cada cien mil o por cada millón de población infantil en un año. El registro de los casos de LLA puede variar considerablemente en las diversas regiones y países del mundo y según el periodo estudiado; esto se podría relacionar con un subregistro de casos especialmente en países en vías de desarrollo. La incidencia de la leucemia, al igual que otras enfermedades oncológicas, también se puede precisar a través de tasas de incidencia estandarizadas o ajustadas para la edad; estas tasas se calculan en relación a un grupo de población determinado que generalmente es la Población Mundial Estándar de la OMS por millón de personas(8).

A nivel mundial, la incidencia del cáncer infantil ha sido publicada en diversos estudios. La International Agency for Research on Cancer (IARC) en el año 1988 publicó la primera edición de la International Incidence of Childhood Cancer, volume I (IICC-1), y posteriormente en el año 1998 publicó el segundo volumen llamado International Incidence of Childhood Cancer, Volume II (IICC-2), que recopilaron información mundial de los años 70 y 80 respectivamente. Posterior a estas publicaciones la IARC en colaboración con la International Association of Cancer Registries (IACR) publicaron información de las tasas de cáncer en pacientes pediátricos de 62 países entre 2001 y 2010, y a través de estas publicaciones se demostró la tendencia internacional del incremento de la incidencia mundial de cáncer infantil, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda(9).

En estos estudios, con datos globalmente comparables, se utilizaron tasas de incidencia estandarizadas por edad (según la Población Estándar de la OMS por millón de personas). En los años 80, la tasa estandarizada por edad de incidencia de cáncer infantil de 0 a 14 años era de 124,0 por millón de personas y en los años 2001 a 2010 esta misma tasa era de 140,6 por millón de personas; el impacto más grande se vio evidenciado por el aumento de casos de leucemia. En esa publicación de la IARC la

LLA presentó una incidencia mundial de 46,4 casos por millón de niños/as de 0 a 14 años(9).

La incidencia de LLA tuvo variaciones según las diferentes poblaciones en el mundo. Las tasas más bajas se evidenciaron en el grupo étnico negro (en poblaciones de África Sub-Sahariana y en el grupo étnico negro en Estados Unidos) y las tasas más elevadas en la etnia hispana; el motivo de esta disparidad aún no está claro, sin embargo, no se ha descartado que podría estar relacionado con un menor nivel socioeconómico y limitado acceso a servicios de salud(9).

También llama la atención que de acuerdo a esta publicación de la IARC en Estados Unidos el grupo étnico con mayor incidencia fue el de los hispanos, representando el 40% del total de la incidencia de leucemias en niños de 0 a 14 años en EEUU. Tasas de incidencia de leucemia comparativamente altas también fueron observadas en el Sudeste de Asia, por lo que se recomendó estudiar su posible vínculo con el uso masivo de pesticidas en esa región del mundo, ya que la exposición a pesticidas podría aumentar el riesgo de leucemia(9).

El incremento en la incidencia de LLA en los últimos años ha sido demostrado en varias publicaciones. Utilizando la información de la Incidencia de Cáncer en Cinco Continentes (llamado CI5 por sus siglas en inglés: Cancer Incidence in 5 Continents) en niños de 0 a 4 años, en el año 2019 se determinó que la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda presentó un incremento estadísticamente significativo en países con un Índice de Desarrollo Humano (IDH) alto. Específicamente, la incidencia de LLA en niños de 0 a 4 años incrementó desde 29,9 por cada millón de niños/as en 1988 hasta 43,7/millón en 2002 y posteriormente hasta 44,7/millón en 2012(3).

Esta tendencia de incremento de la incidencia de LLA se repite en otras regiones del mundo. En Estados Unidos, la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda en niños de 0 a 14 años ha incrementado cada año desde la década de 1970(11). Según los datos de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), que es el programa nacional que reporta las estadísticas de cáncer en los Estados Unidos, en una publicación que compara la incidencia de la leucemia infantil en los diferentes grupos étnicos, se demostró un incremento en la incidencia desde el año 1992 hasta el 2013(12).

Según los datos de SEER, las tasas de incidencia ajustadas para la edad varían entre los diferentes grupo étnicos, con la tasa más elevada observada en hispanos y la tasa más baja en el grupo étnico negro. Concretamente, la leucemia linfoblástica aguda

presentó una tasa específica para la edad para la etnia hispana en Estados Unidos de 4,89 por cada 100.000 de población de 0 a 19 años de edad. Esta misma tasa para la etnia blanca (no hispanos) era de 3,44, para asiáticos era de 2,97, y para la etnia negra era de 1,83 por cada 100.000 niños/as de 0-19 años de edad. En todas las etnias, el grupo de edad con la mayor tasa de incidencia fue el de 1 a 4 años y el sexo con mayor más afectado fue el masculino. Por ejemplo, en la etnia hispana la incidencia ajustada para la edad de LLA en la población de 1 a 4 años era de 9,89 por cada 100.000 niños/as y en la edad de 15 a 19 años era de 3,16/100.000(12).

Además, llama la atención que los datos de SEER indican que la incidencia de LLA alcanzó su punto máximo aproximadamente a los 2-3 años de edad para todos los grupos raciales/étnicos y luego disminuyó hasta los 8 años, después de lo cual las tasas parecen estabilizarse para los niños/as hispanos y continuaron disminuyendo ligeramente para todos los otros grupos raciales no hispanos. Entre los niños negros no hispanos, el pico a esta edad (1 a 4 años) fue sustancialmente más bajo que el de otros grupos raciales/étnicos(12).

En un estudio publicado en el 2020, que analizó la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda en la población de Arabia Saudita, se observó un incremento desde 1,58/100.000 en 2001 hasta 2,35/100.000 en 2014(2).

Adicionalmente, en Europa se ha evidenciado un incremento en la incidencia de LLA en niños/as. Según el sistema de información de Europa llamado European Environment and Health Information System, se determinó que hubo un incremento de 0,7% cada año entre 1970 y 1999, siendo en el año 2000 la incidencia de aproximadamente 46,7 casos por millón de niños/as por año(13).

En un estudio publicado en el 2016, se analizó información de 18 registros de cáncer de base poblacional de Brasil desde el año 1999 hasta 2010. Se valoró la incidencia anual de leucemias en menores de 5 años mediante la tasa ajustada para la edad, la cual era 61 por cada millón de niños/as menores a 5 años; y particularmente la tasa de leucemia linfoblástica aguda era de 44 por cada millón de población menor a 5 años. Los resultados demostraron además que existió un aumento en la incidencia durante estos años, sin embargo, este incremento anual debe ser interpretado con cautela ya que esto podría ser secundario a una mejoría en los diferentes servicios de salud o en los sistemas de registro de base poblacional(14).

El Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue expone algunos datos de la situación de cáncer en la Región Andina a través de una publicación en el

año 2022. Se determinó que las leucemias representan aproximadamente una tercera parte de todos los tipos de cáncer en la población menor a 19 años de edad en cada país de la región Andina, incluyendo Bolivia, Ecuador, Venezuela, Perú, Colombia y Chile. Particularmente, en el año 2020 en la región Andina se presentaron 5,7 casos de leucemia por cada 100.000 niños varones menores a 19 años y 4,5 casos por cada 100.000 niñas menores a 19 años (15).

De acuerdo al Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue, en Colombia, en el año 2020 la tasa ajustada para la edad de leucemias en niños de 0-19 años era de 5,6 por cada 100.000 habitantes, y para niñas 0-19 años la tasa de leucemias era de 4,8 por cada 100.000 habitantes, y el grupo de edad más afectado fue el de 1 a 4 años. En Perú, según los datos de la Iniciativa Mundial del Cáncer Infantil de la OPS/OMS y el Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes en Perú en el año 2020 la tasa ajustada por edad por 100.000 habitantes de todos los tipos de leucemias en niños/as de 0-19 años era de 6,1. En Venezuela, la tasa ajustada para la edad de las leucemias en la población 0-19 años de edad era de 3,9 por cada 100.000. Adicionalmente, cabe recalcar que en dicha publicación del Organismo Andino de Salud, los países de la región Andina presentaban una tasa de mortalidad por cáncer de 5,3 defunciones por cada 100.000 niños/as de 0-19 años, y la mayor causa de mortalidad por cáncer fue por las leucemias con una tasa de mortalidad de 2,4 por cada 100.000 niños/as de 0-19 años(15).

La última versión de la llamada International Incidence of Childhood Cancer Volume III (IICC-3) es la publicación más actual realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2017 a través de la IARC en donde existe información de la incidencia de cáncer en niños de 0 a 19 años de 82 países alrededor del mundo desde el año 1993 hasta el 2013. Este registro, al igual que los volúmenes previos de IICC, demuestra la información a través de tasas de incidencia estandarizadas o ajustadas para la edad, que son tasas que se obtienen a través de las tasas específicas para la edad (0-4 años, 5-9 años, 10-14 años y 15-19 años) medido en relación a la Población Mundial Estándar de la OMS por millón de personas para así poder comparar las incidencias de diferentes poblaciones. La Población Mundial Estándar de la OMS es una tabla de valores que refleja la estructura promedio de edades de la población mundial, que facilita la comparación global de tasas e incidencias; esta distribución incluye agrupaciones de cada 5 años de edad (0-4 años, 5-9 años, 10-14 años, 15-19 años, 20-24 años, 25-29 años, etc.), por lo que la incidencia de LLA en

estos estudios internacionales fue presentada de acuerdo a la agrupación de edad de la OMS(16).

Según la IICC-3 la tasa de leucemia linfoblástica aguda ajustada para la edad en el Ecuador, basado en 5 registros (Cuenca, Guayaquil, Loja, Manabí y Quito), para los años 1993 hasta 2013 era de 48,0 por millón de niños/as 0-14 años de edad y 42,8 por millón de niños/as de 0-19 años de edad. Dentro de los grupos de edad (0, 1-4, 5-9, 10-14 y 15-19 años) el grupo con mayor incidencia fue el de 1-4 años de edad con 73,6 casos por cada millón de niños/as; y el grupo de edad con menor incidencia fue el grupo de 15-19 años de edad con 24,8 casos por millón de personas. Además se evidenció que existieron más varones que mujeres con una relación hombre: mujer de 1,2:1 en el grupo de edad 0-14 años y 1,3:1 en el grupo de edad de 0-19 años, siendo estos datos semejantes a valores observados en otras regiones del mundo(17).

12.1.4. Factores de riesgo

En los últimos 20 años existen numerosos estudios que se han enfocado en la evaluación de la asociación entre la leucemia infantil y los factores de riesgo ambientales o factores relacionados con el estilo de vida que sean capaces de contribuir al aumento de la incidencia, existiendo una amplia variedad de literatura sobre los posibles factores de riesgo. El aumento lento pero progresivo de la incidencia de leucemia infantil es considerado como un indicador de que la etiología de la leucemia está influenciada no sólo por factores genéticos sino medioambientales también(11). Por tal motivo y preocupación se han llevado a cabo numerosos estudios incluyendo casos controles, estudios medioambientales y varios meta-análisis.

Sin embargo, el nivel de evidencia requerido para considerar a un determinado factor como causativo o no ha sido motivo de discusión. En la medicina clínica, el gold standard para la valoración y tratamiento actualmente depende de revisiones sistemáticas que utilicen el sistema llamado Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). En este sistema, estudios tipo casos-controles, que son estudios observacionales, generalmente aportan un bajo nivel de evidencia en comparación a los ensayos clínicos aleatorizados que se consideran de un alto nivel de evidencia(18). Existen limitaciones en el diseño y ejecución de los estudios observacionales relacionados con los factores de riesgo de la leucemia infantil debido a las restricciones, sean por la baja incidencia y por motivos éticos.

Han surgido diversos factores de riesgo con evidencia importante relacionada a la exposición residencial u ocupacional a pesticidas entre otros factores(19)(20)(21). Los diversos factores de riesgo que existen en la amplia literatura han sido motivo de controversia y deben ser analizados críticamente e individualmente para ser considerados como causales; no obstante la falta de acciones y de medidas de prevención a la exposición de los niños hacia estos factores es motivo de preocupación.

Uno de los factores que se pueden considerar de riesgo para la leucemia linfoblástica aguda en pediatría, es la radiación ionizante. La radiación ionizante se ha relacionada con un riesgo potencial de leucemia; existen varios estudios que valoran la asociación entre la exposición en la etapa perinatal, particularmente en los estudios relacionados con la bomba atómica en Japón al final de la Segunda Guerra Mundial, así como en el accidente de Chernobyl en Rusia en 1986, en donde los datos reflejan un aumento del riesgo de desarrollar leucemia(22).

Además existen grandes estudios que describen factores de riesgo importantes que aún son objeto de discusión y controversia. Se reporta un aumento de la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda en relación a la edad paterna avanzada y con los antecedentes maternos de aborto previo(23)(24)(25).

Otro factor de riesgo que se puede considerar es el peso aumentado para la edad gestacional, dato respaldado según un estudio realizado en más de 1900 niños con leucemia linfoblástica aguda que reportaron peso aumentado para la edad gestacional en comparación con el grupo control, sin embargo, estos niños no presentaron un peso superior a sus hermanos/as al momento de nacer(26).

Existen ciertos síndromes genéticos como el síndrome de Down, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia que está demostrado que tienen un riesgo elevado de desarrollar leucemia linfoblástica aguda en comparación con la población general(27)(28). Además algunas mutaciones genéticas como PAX5, ETV6 y TP53 y variaciones polimórficas como ARID5B, CDKN2A e IKZF1 predisponen al desarrollo de la leucemia en pediatría(29)(30)(31)(32).

La exposición a los pesticidas o pinturas ha demostrado tener asociaciones significativas con el riesgo de desarrollar leucemia infantil(11). Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, la difusión de esto ha sido muy limitada de manera especial en países en vías de desarrollo como en el Ecuador. Algunos niños pueden ser más vulnerables que otros, lo que podría estar relacionado con el aumento de la incidencia

de leucemia linfoblástica aguda, al igual que la creciente incidencia de leucemia infantil entre hispanos. Para proteger la salud de los niños, es prudente establecer programas para alterar la exposición a estos factores(11).

12.1.5. Genética de la leucemia linfoblástica aguda

Se ha determinado, a través de evidencia científica, que en un subconjunto de casos de leucemia linfoblástica aguda existe una predisposición genética para padecer dicha patología(33):

- Síndromes constitucionales raros con alto riesgo de leucemia linfoblástica aguda como por ejemplo síndrome de Down y ataxia-telangiectasia están asociados a mayor riesgo de LLA de células B y LLA de células T respectivamente.
- Síndromes de cáncer familiar como el síndrome de Li Fraumeni, el síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo y el síndrome de rotura de Nijmegen.
- Los polimorfismos de ADN no codificante aumentan sutilmente el riesgo de LLA.
- Genes que albergan alteraciones en la línea germinal se presume que confieren un riesgo elevado de LLA esporádico.

Además existen diversas líneas de investigación que apoyan que en algunos casos podría existir un origen prenatal de la leucemia linfoblástica aguda. Algunas translocaciones cromosómicas pueden ser detectadas al nacimiento en la sangre del cordón umbilical, particularmente de los genes ETV6-RUNX1 (TEL-AML1), de los pacientes años antes de aparecer el inicio de la leucemia. Esto apoyaría el hecho de que el proceso de transformación leucémica o leucemogénesis es un proceso de varios pasos. La evidencia del origen dentro del útero podría considerarse para casos de LLA con reordenamiento KMT2A y del gen ETV6-RUNX1, además de otros subtipos de leucemia como LLA de células B con hiperdiploidia y leucemias con reordenamiento del gen ZNF-384(33)(34).

La LLA de células B (LLA-B) es el tipo más común de LLA, conformado por más de 20 subtipos con diferentes perfiles genéticos. La alteración genética en la LLA-B generalmente se inicia mediante tres mecanismos que son: aneuploidía cromosómica (alteración en el número de cromosomas en una célula debido a la pérdida o

duplicación), reordenamientos cromosómicos que desregulan oncogenes y otras mutaciones puntuales(35).

La alta hiperdiploidía (con más de 50 cromosomas) está presente en hasta el 30% de los casos de LLA infantil, está asociado con alteraciones en la ruta de transmisión de señales celulares Ras (Ras pathway) y está relacionado con mejor pronóstico. La baja hipodiploidía (de 31 a 39 cromosomas) está presente en aproximadamente 1% de los niños con LLA, está caracterizado por la delección del gen IKZF2 y casi siempre con la mutación del gen TP53 y está asociado con un pronóstico desfavorable(33).

La prevalencia de la hipodiploidía podría estar subestimado ya que en ocasiones cuando el genoma de hipodiploidía se duplica esto lleva a un número de cromosomas de hiperdiploidía, llamado un fenómeno de hipodiploidía enmascarado; el mismo que se puede distinguir mediante un análisis de citometría de flujo del índice de ADN(36).

De los subtipos caracterizados por translocaciones, el tipo más común en la LLA-B es la translocación t(12;21)(p13;q22) que está asociado a un mejor pronóstico. La traslocación t(9;22)(p34;q11.2) resulta en la formación del cromosoma Philadelphia que codifica BCR-ABL1, también se puede encontrar en un grupo de pacientes y está asociado a un peor pronóstico; pero actualmente esto ha mejorado gracias a la combinación de la quimioterapia más inhibidores de la tirosina quinasa(37).

12.1.6. Fisiopatología

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad maligna caracterizado por la proliferación de una célula progenitora hematopoyética linfoide que adquiere la capacidad de expandir y de producir células clonales idénticas a las linfoides progenitores; éstas células se denominan blastos, éstas proliferan, pierden su capacidad de maduración linfoide y generalmente están asociadas a alteraciones genéticas. La etiopatogenia de este cáncer se encuentra aún en estudio, sin embargo, se determina cada vez más que se puede deber a alteraciones genéticas y que es multifactorial. Esto es respaldado por el hecho de que la leucemia linfoblástica aguda se relaciona con algunas translocaciones genéticas y porque determinadas enfermedades genéticas como el síndrome de Down, neurofibromatosis, anemia de Fanconi, entre otras, presentan mayor incidencia de leucemia(38).

La fisiopatología de esta enfermedad maligna inicia con una mutación genética en la línea germinal (por ejemplo, una mutación genética como IZF1, CEBPE,

ARID5B u otras mutaciones más raras como PX5, ETV6 y TP53). Estas alteraciones genéticas predisponen a la iniciación de translocaciones que causan a la célula linfoide progenitora la detención de su maduración, la modificación de ciertas vías de señalización comprometiendo el proceso celular de auto-renovación y causando una proliferación no controlada. Las vías de señalización que pueden estar comprometidas incluyen Kinase-Ras-PI3K signaling, Transcriptional signaling, Lymphoid signaling y remodelación de la cromatina. Con estas mutaciones secundarias las células linfoides progenitoras por mutaciones subsecuentes se convierten en linfoblastos(39).

Al momento del diagnóstico, la leucemia linfoblástica aguda es genéticamente policlonal, y al iniciar el tratamiento, la quimioterapia elimina los clones predominantes dejando algunos subclones que posteriormente adquieren mutaciones y resistencia al tratamiento con quimioterapia causando las recaídas(39).

La clasificación de LLA se puede realizar según su morfología, según la citogenética en trastornos cromosómicos numéricos (como hiperploidías o hipoploidías) o en trastornos cromosómicos estructurales. La LLA también se puede clasificar según su inmunofenotipo que mide el grado de maduración en linfocitos B (que incluye Pro-B, Pre-B común, Pre-B y B) y en linfocitos T (como Pro-T, Pre-T, tímica cortical y tímica madura)(39).

12.1.7. Manifestaciones clínicas

Los hallazgos clínicos más frecuentes de la leucemia linfoblástica aguda son variados y en ocasiones similares a enfermedades virales autolimitadas de la edad pediátrica. La sintomatología de los pacientes con LLA está relacionada con la proliferación de células blásticas (infiltración tumoral) además de la disminución de la producción normal de células medulares (insuficiencia medular). Es muy importante un examen físico minucioso y completo, especialmente en los pacientes con alguna sospecha del diagnóstico oncológico, con búsqueda intencionada de signos en la piel como palidez, equimosis, hematomas, petequias, además de otros datos como adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, exploración neurológica y valoración de los testículos(40).

Estos síntomas aparecen generalmente unos días o semanas antes del diagnóstico; entre los signos sistémicos se describen alteración del estado general, fiebre y anorexia(1).

La fiebre está presente en más de la mitad de los niños en el momento del debut de la enfermedad(41), en ocasiones la fiebre puede ser causada por una infección asociada o puede representar un síntoma constitucional causado por la propia leucemia.

Las manifestaciones clínicas de la leucemia se pueden agrupar en síndromes, estos son síndrome tumoral hematopoyético extramedular, síndrome aplástico (que puede incluir el síndrome anémico, síndrome hemorrágico y/o síndrome infeccioso) síndrome de lisis tumoral, síndrome de leucostasis y otros signos/síntomas menos frecuentes (1).

Síndrome tumoral hematopoyético extramedular:

Este síndrome se caracteriza por la proliferación o infiltración de células blásticas en determinados órganos produciendo hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías superficiales indoloras, firmes y también adenopatías más profundas. Se considera un nódulo linfático aumentado de tamaño generalmente cuando éste es de más de 10mm, excepto los siguientes nódulos cuya presencia es anormal: epitroclear (mayor a 5mm), inguinal (mayor a 15mm), y cervical (mayor a 20mm)(42).

Las adenopatías profundas se pueden localizar en mediastino (LLA de células T), clínicamente pueden ser asintomáticas o en ocasiones se pueden traducir en síntomas respiratorios e incluso en un síndrome de vena cava superior. Las adenopatías también pueden localizarse en el abdomen, siendo evidenciadas en ecografías(1).

Se consideran adenopatías generalizadas cuando están afectadas dos o más regiones ganglionares no continuas y suele relacionarse con una infección o enfermedad sistémica, como por ejemplo en la LLA, junto con otros hallazgos clínicos(43).

Las adenopatías cervicales aunque son muy comunes en la infancia, la mayoría son benignas y secundarias a infecciones de las vías respiratorias (especialmente en menores de 2 años); se recomienda realizar el diagnóstico diferencial con neoplasias como linfoma y leucemia cuando éstas están acompañadas de otras manifestaciones sistémicas (44).

Es un hallazgo típico de presentación de la LLA las adenopatías cervicales junto con hepatoesplenomegalia (44). La linfadenopatía está presente en la mitad de los niños que debutan con leucemia linfoblástica aguda(41). Los pacientes con LLA que presentan linfadenopatías generalmente tienen un patrón de presentación clásica que

incluye adenopatías generalizadas, indoloras, voluminosas y con una historia de crecimiento reciente(45).

La hepatomegalia y esplenomegalia son manifestaciones clínicas secundarias a la infiltración neoplásica, siendo un signo frecuente dentro del síndrome tumoral hematopoyético extramedular. La hepatomegalia está presente en hasta un 64% de los pacientes con LLA y la esplenomegalia en hasta 61%; es decir son hallazgos clínicos muy comunes asociados con la leucemia infantil(41), y pueden presentarse como distensión o dolor abdominal.

El síndrome tumoral hematopoyético extramedular también puede incluir el dolor musculoesquelético. El dolor óseo es un síntoma de presentación en el 43% de los casos de niños con leucemia linfoblástica aguda; e incluso los niños pequeños con dolor óseo pueden presentar cojera, negarse a soportar peso o presentar dificultad para la marcha(41).

Es importante diferenciar los pacientes con LLA que presentan dolor musculoesquelético de aquellos pacientes que no tienen leucemia y presentan dolor de origen reumático. Se recomienda una combinación tanto de hallazgos clínicos como de laboratorio para establecer el diagnóstico diferencial. En los casos de leucemia el dolor se asocia más con dolor no articular y dolor óseo nocturno mientras la rigidez articular matutina y el rash predominan en las patologías reumatológicas(46).

Debido a que tanto la LLA y algunos trastornos reumáticos pueden superponerse la sintomatología, se recomienda realizar un aspirado medular cuando el paciente presenta: dolor reumático atípico, se niega a soportar peso o presenta cojera de aparición reciente, cuando están asociadas citopenias (como leucopenia leve, anemia o trombocitopenia) y/o presenta elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica(46).

Es importante realizar el estudio medular previo al inicio del tratamiento con glucocorticoides porque esto puede producir una respuesta tumoral transitoria e interferir con el diagnóstico subsecuente de LLA(47).

Síndrome aplástico:

Este síndrome puede incluir el síndrome anémico, síndrome hemorrágico y síndrome infeccioso. Las manifestaciones hematológicas generalmente demuestran anomalías en las tres líneas celulares de los pacientes con LLA. El recuento de glóbulos blancos puede estar aumentado, normal o bajo, puede haber neutropenia;

cifras de glóbulos blancos menores de 10.000/microL se demuestra en aproximadamente la mitad de niños/as y $> 50.000 / \text{microL}$ en el 20%(41).

Síndrome anémico:

La leucemia linfoblástica aguda generalmente se presenta con anemia, una complicación común que es responsable de otros síntomas como palidez y decaimiento. Se caracteriza típicamente por una anemia arregenerativa, normocítica y normocrómica(48).

El síndrome anémico se caracteriza por palidez, astenia y taquicardia, sin embargo, cuando la anemia es de instauración progresiva, ésta suele ser bien tolerada por los pacientes(1). La presencia de anemia junto con datos clínicos de palidez y fatiga se presenta en más de la mitad de los niños con debut de LLA(41).

Síndrome hemorrágico:

El síndrome hemorrágico en la LLA se caracteriza por presentar una púrpura petequiral y equimótica, y menos frecuentemente con hemorragias de las mucosas. Aproximadamente la mitad de los niños debutan con algún dato de sangrado como petequias o equimosis, y tres cuartas partes tienen un recuento de plaquetas $< 100.000/\text{microlitro}$ en el momento del diagnóstico(41).

Síndrome infeccioso:

El síndrome infeccioso se sospecha en pacientes que debutan con fiebre asociado a otros síntomas sugestivos de infecciones como causas otorrinolaringológicas, neumopatías o incluso septicemia, especialmente en aquellos con neutropenia(1).

Síndrome de lisis tumoral

En ocasiones los pacientes con LLA pueden presentar síndrome de lisis tumoral al momento del debut de su enfermedad. El síndrome de lisis tumoral presenta alteraciones metabólicas que son la consecuencia de una carga tumoral alta junto con la proliferación y destrucción excesiva de las células leucémicas(49).

Existen criterios de laboratorio para el diagnóstico del síndrome de lisis tumoral denominados Criterios de Cairo y Bishop. Estos incluyen dos o más criterios de laboratorio: hiperuricemia ($\geq 8\text{mg/dl}$ o aumento del 25% del valor basal), hiperpotasemia ($\geq 6\text{mEq/L}$ o aumento del 25% del valor basal), hiperfosfatemia

(≥ 6.5 mEq/L o aumento del 25% del valor basal) e hipocalcemia (≤ 6.5 mEq/L o descenso del 25% del valor basal). Esto se puede traducir en insuficiencia renal, arritmias cardiacas, convulsiones y muerte(49)(50).

Síndrome de leucostasis:

En ocasiones los pacientes con LLA pueden debutar con una leucocitosis muy marcada (mayor a 100.000/microL), con leucostasis pulmonar, con dificultad respiratoria, hipoxia y radiográficamente con lesiones tipo neumopatía alveolointersticial. También se puede producir leucostasis cerebral con sintomatología como alteración del estado de conciencia, ataxia, nistagmo, trastornos sensoriales e incluso hemorragia intraparenquimatosa(1).

Las manifestaciones clínicas menos comunes de la leucemia linfoblástica aguda en niños incluyen:

- Hallazgos neurológicos: La cefalea es poco común (<5 por ciento de los casos), pero la leucemia que afecta al sistema nervioso central puede presentarse con cefalea, vómitos, letargo, rigidez de nuca y, en raras ocasiones, anomalías de los pares craneales(51)(52)(53).
- El agrandamiento testicular es raro (<1 por ciento), sin embargo el aumento del tamaño testicular unilateral indoloro puede ser un signo de presentación de leucemia linfoblástica aguda, y en los niños con leucemia recidivante la afectación testicular puede estar presente hasta en un 10%(30).
- Una masa mediastínica, que se asocia con mayor frecuencia con la leucemia linfoblástica aguda de células T, puede causar el síndrome de la vena cava superior (VCS), y suele manifestarse como disfagia, disnea e hinchazón del cuello, cara y extremidades superiores secundaria a la obstrucción de este vaso sanguíneo, incluso, en ocasiones, ésta puede ser la principal manifestación de la enfermedad, y la dificultad respiratoria puede resultar de una masa que comprime la tráquea(1).

En una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 33 estudios de 21 países sumando un total de 3084 niños/as, se estudiaron los signos y síntomas principales que presentaron los pacientes al momento del diagnóstico de leucemia. Más de la mitad de los casos presentaron los siguientes cinco síntomas: hígado palpable, bazo palpable,

palidez, fiebre o equimosis. Ocho características clínicas adicionales estuvieron presentes en un tercio a la mitad de los pacientes, estos eran: infecciones recurrentes (49%), fatiga (46%), hepatoesplenomegalia (42%), hematomas/petequias (42%), linfadenopatía (41%), tendencia hemorrágica (38%) y erupción. Únicamente el 6% de los pacientes no tuvieron síntomas al momento del diagnóstico(41).

12.1.8. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda

El diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría depende no solo de la presentación clínica de los hallazgos clínicos mencionados sino de la identificación de linfoblastos en sangre periférica, aspirado medular o nódulo linfático. Estas células blásticas tienen una morfología característica y además se realiza el diagnóstico del linaje de linfoblastos mediante citometría de flujo o inmunohistoquímica. Sin embargo, la confirmación del diagnóstico de LLA se realiza mediante aspirado de médula ósea para el estudio inmunohistoquímico, estudio morfológico y estudio citogenético(40).

Estudios de laboratorio:

Ante la sospecha de un paciente con leucemia linfoblástica aguda se debe realizar un hemograma completo, un frotis de sangre periférica y posteriormente un examen de la médula ósea para evidenciar células blásticas y obtener el diagnóstico definitivo. La inmunotipificación del estudio medular se realizará previo al inicio de la quimioterapia. En ocasiones, cuando la linfadenopatía es un componente prominente de la presentación clínica, la evaluación puede comenzar con el estudio de un ganglio linfático sospechoso, para lo cual es preferible su extirpación o una biopsia con aguja gruesa que permitirá analizar la arquitectura anormal del nodo y proporcionará material suficiente para un examen anatomopatológico completo(1).

Dentro de los primeros exámenes que se deben realizar a un paciente con sospecha de LLA es una biometría hemática para la valoración de las tres líneas celulares. En aproximadamente la mitad de los casos ésta demostrará leucocitosis a expensas de los linfoblastos, anemia en el 80% de los casos y trombocitopenia con menos de 100.000/ μ L plaquetas en el 75% de los casos(40).

En un estudio realizado en 203 pacientes pediátricos con LLA en México se demostró que el 82,9% de los pacientes presentaron una hemoglobina menor a 11g/dl

al momento del debut de su enfermedad, el 36,1% presentaron leucocitos menores a 4.500/ μ L, 25,4% presentaron leucocitos de 4.500 a 14.500/ μ L, el 36,6% tuvo valores de leucocitos mayor a 14.500/ μ L; y el 82,9% presentaron plaquetas menores a 150.000/ μ L(54).

A nivel nacional en Ecuador, en un estudio realizado en SOLCA (Sociedad Oncológica de Lucha Contra el Cáncer) Cuenca de la primera biometría de pacientes pediátricos diagnosticados con LLA, se demostró que el 50% de los niños/as presentaron leucocitosis al momento del diagnóstico, el 42% de los pacientes debutó con hemoglobina menor a 8g/dl y el 80% tuvieron plaquetas menores a 150.000/ μ L(55).

Otro estudio publicado en el año 2019 en SOLCA Guayaquil, se demostró que el 47,2% de los pacientes con diagnóstico de LLA tuvieron inicialmente glóbulos blancos menores a 10.000/ μ L(56).

Se considera que existe linfocitosis relativa cuando la cifra de linfocitos en porcentaje del total de leucocitos es superior al 50% y se considera una linfocitosis absoluta cuando el conteo de linfocitos es superior a $4 \times 10^9/L$. Esta reacción de linfocitosis puede ocurrir en otras infecciones en la infancia, sin embargo ante la sospecha clínica se debe realizar un frotis de sangre periférica y/o un aspirado medular para descartar una enfermedad maligna como la leucemia linfoblástica aguda(57)(58).

Morfología:

La morfología de las células blásticas de sangre periférica o médula ósea puede ser variable; desde el año 1976 existe una clasificación morfológica para las leucemias llamada French-American-British (FAB); inicialmente ésta se basaba en la citología y citoquímica previo a la incorporación de la inmunofenotipificación(59).

A pesar que actualmente se utiliza la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los tumores de tejidos hematopoyéticos y linfáticos, la clasificación FAB permanece como una clasificación relevante en la valoración morfológica inicial de los casos sospechosos de leucemia linfoblástica aguda. Es por este motivo que mediante la clasificación FAB se realiza el diagnóstico de LLA con sangre periférica o aspirado medular(60), como es el caso de los pacientes del presente estudio.

La clasificación FAB utiliza tinciones citoquímicas como el Sudán Negro B (SBB por sus siglas en inglés Sudan Black B) para confirmar la diferenciación

granulocítica, o cloroacetato esterasa más una tinción esterasa no específica (por sus siglas en inglés nonspecific esterase NSE) para excluir la diferenciación mieloides(60).

Además, se realiza una tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) y una tinción de fosfatasa ácida para proporcionar evidencia de apoyo a la diferenciación linfocítica. La tinción PAS identifica glucógeno en el citoplasma de las células; en LLA, puede haber bloques sólidos de material PAS positivo, mientras que en LMA, es más probable que haya un resultado negativo (59).

Otra tinción citoquímica es la mieloperoxidasa que es negativa en LLA. Sin embargo, se debe reconocer que la tinción citoquímica no es un medio totalmente confiable para demostrar el linaje linfocítico, y se recomienda que la morfología y la citoquímica se complementen con la inmunohistoquímica para poder identificar la LLA como de linaje B o T (además para permitir el reconocimiento de las categorías M0 y M7 de LMA) (60).

Un avance importante en el conocimiento que se ha producido desde la publicación de la clasificación FAB de leucemias agudas es el reconocimiento de que la morfología FAB L3 en ocasiones puede representar la fase leucémica del linfoma de Burkitt. Por estos motivos se recomienda la inmunofenotipificación de las LLA luego de su diagnóstico y previo al inicio de la quimioterapia. En el siguiente cuadro se describen las características morfológicas de la clasificación French-American-British de las LLA(60).

Tabla 1: Características morfológicas de la clasificación FAB de la LLA

Clasificación	Descripción
LLA L1	Células blásticas regulares, de tamaño pequeño a mediano, con una proporción nucleocitoplasmática alta.
LLA L2	Células blásticas más grandes y pleomórficas, posiblemente con nucléolos visibles, hendiduras nucleares y citoplasma más abundante.
LLA L3	Células blásticas con citoplasma fuertemente basófilo y vacuolas citoplasmáticas prominentes.

Fuente: Bain BJ, Estcourt L. FAB Classification of Leukemia. Vol. 3, Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition(60).

Citometría de flujo:

La citometría de flujo o también llamada inmunohistoquímica es un estudio que consiste en caracterizar el inmunofenotipo de los linfoblastos, se puede realizar en muestras de sangre periférica, médula ósea, ganglio linfático u otro tejido (incluso de líquido pleural). Al realizar la citometría de flujo para pacientes con LLA generalmente la caracterización inmunofenotípica puede incluir los siguientes antígenos(42):

Antígenos linfocitos:

- Células B: CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5
- Células T: CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8
- Células NK: CD56
- Marcadores de células linfocíticas inmaduras: CD10, TdT (desoxirribonucleótido transferasa terminal)
- Células Pre B: CD10 intermedio y CD20 tardío
- Linfoblastos T: CD2, CD5, CD7, y combinaciones variables de CD1a, CD4, CD8 y CD10 (42)

12.1.9. Exámenes complementarios adicionales

Además de los estudios para identificar los linfoblastos (frotis de sangre periférica y/o aspirado medular y estudios de inmunohistoquímica), se recomienda realizar varios otros exámenes, previo al inicio del tratamiento.

Estos estudios están encaminados a valorar posibles complicaciones de la leucemia como citopenias, alteraciones en la coagulación, función renal, función hepática y alteraciones metabólicas como el síndrome de lisis tumoral. Para el perfil de coagulación se solicita tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TPT), fibrinógeno; y dentro de los exámenes bioquímicos se encuentran electrolitos, función renal, función hepática, calcio, fósforo, lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico. Estudios serológicos como pruebas de hepatitis viral, VIH, herpes, citomegalovirus e inmunoglobulinas también se recomiendan(1).

Todos los pacientes con diagnóstico de LLA deben someterse a realización de una punción lumbar para valorar una posible infiltración al sistema nervioso central y concomitantemente recibir su primera dosis de quimioterapia intratecal. Hallazgos neurológicos en la historia clínica deben ser valorados oportunamente con estudios de

imagen según cada caso, como por ejemplo tomografía computarizada o resonancia magnética. (1).

Los estudios de imagen para todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda incluyen una radiografía estándar de tórax; este estudio inicial nos permite descartar la presencia de una masa mediastínica. Otros estudios de imagen incluyen una ecografía abdominal para la valoración de hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías abdominales, y un ecocardiograma con valoración por un cardiólogo pediatra previo al inicio de la quimioterapia, ya que algunos fármacos como las antraciclinas pueden causar daño cardíaco(40).

Si el paciente presenta algún síntoma infeccioso como fiebre, se deben agregar además otros exámenes complementarios como hemocultivos, cultivo de orina o cultivo de cualquier otra lesión sospechosa previo al inicio de antibioticoterapia(40).

12.1.10. Diagnóstico diferencial

En ocasiones los signos y síntomas de la LLA son inespecíficos e incluso el estudio morfológico puede no ser concluyente; es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras condiciones tanto malignas como benignas. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con el Linfoma de Burkitt, con otras leucemias como la leucemia mieloide aguda, leucemia de células indiferenciadas, de fenotipo mixto, leucemia mieloide crónica, anemia aplásica y tumores de células pequeñas redondas y azules. Además, se deben descartar otros trastornos no malignos como son la trombocitopenia inmune primaria, trastornos infecciosos como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mononucleosis infecciosa, tuberculosis, timoma, leishmaniosis visceral y otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide juvenil(1).

12.1.11. Biología molecular en la leucemia linfoblástica aguda

Dentro de los estudios iniciales de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en pediatría, se realiza el mielograma que ayuda a confirmar el diagnóstico además se puede caracterizar la enfermedad mediante estudios de inmunofenotipo, cariotipo y los análisis de biología molecular. Aunque las características moleculares

y citogenéticas no son esenciales para el diagnóstico inicial de la LLA, estos son útiles posteriormente para la clasificación de la leucemia(42).

A través de la citología (frotis medular) se puede confirmar la infiltración (mayor a 25%) de células blásticas de la médula ósea, y mediante estudios de citología química como por ejemplo, con reactivos de mieloperoxidasa se puede distinguir entre la leucemia linfocítica de la leucemia mieloide(1).

Los subtipos de la leucemia linfoblástica se pueden determinar mediante el estudio de inmunofenotipificación ya sean de estirpe B o de estirpe T. Se realiza un estudio denominado citometría de flujo el mismo que permite identificar diferentes epítomos de antígenos de las células blásticas mediante un panel de leucemia(42).

El estudio inmunofenotípico del panel de leucemia debe incluir los siguientes marcadores de superficie, para las LLA de tipo T estos son los marcadores: CD3 citoplasmático, CD1a, CD7+ y CD5+ o CD2+. Los marcadores para LLA de estirpe B los marcadores incluyen: CD22+, CD19+, CD79a+, CD10+(1).

La citometría de flujo permite además determinar el índice de ácido desoxirribonucleico, es decir el número de cromosomas. El número de cromosomas puede ser hipodiploides (menos de 45 cromosomas), diploides (de 46 cromosomas) e hiperdiploidía (más de 47 cromosomas) (1). Estas anomalías en el número de cromosomas se identifican también en el estudio de citogenética, en donde se puede observar además alteraciones en la estructura de los cromosomas como deleciones, translocaciones e inversiones(61).

La importancia de la caracterización genética de la LLA radica en su utilidad para la estratificación del grupo de riesgo y por su valor pronóstico. Los estudios de biología molecular permiten mediante el análisis molecular, la identificación de las remodelaciones genéticas y los genes que puedan influir en la respuesta a la quimioterapia y en el pronóstico de los pacientes (62).

Existen alteraciones genéticas que son de buen pronóstico como la traslocación cromosómica ETV6-RUNX1 12;21 (p13q22) presente en 20 a 25% de las LLA pediátricas y las hiperdiploidías que se evidencian en el 20 a 30% de las leucemias linfoblásticas pediátricas (61).

También existen marcadores genéticos que son de pronóstico desfavorable en la LLA. Los rearrreglos del gen KMT2A (MLL) son de mal pronóstico, están presentes únicamente en el 5% de todas las LLA pediátricas, pero son encontradas en el 70 al 80% de los casos de LLA en menores de 1 año. Otras alteraciones de mal pronóstico

incluyen BCR-ABL1/t(9:22)(q34;q11) también llamado cromosoma Philadelphia, el oncogen TCF3-HLF/t(17;19)(q22p13), las hipodiploidías (con menos de 44 cromosomas) y el iAMP21(61).

Las alteraciones genéticas más comúnmente encontradas en las LLA de estirpe B incluyen la translocación (12;21) (q13;q22), la traslocación (4;11) (q21;q23), y la traslocación (9;22) (q34;q11). Un estudio, realizado en SOLCA Ecuador, reflejó similares características del inmunofenotipo de las leucemias en pediatría, determinando que la mayoría de casos (91,8%) fueron de fenotipo B, principalmente B común, y únicamente 8,2% eran de la variedad de LLA fenotipo T. Además la traslocación más frecuente fue la t(12;21) y un 27,5% presentaron hiperdiploidías(56).

En biología molecular, luego de iniciar el tratamiento para la LLA se utiliza la enfermedad mínima residual, que es un estudio para determinar la cantidad de células leucémicas que persisten en la médula ósea que no son detectadas por otros estudios(1).

12.1.11. Estratificación de la leucemia linfoblástica aguda

Los pacientes con LLA deben ser estratificados en grupos de riesgo; estos son los grupos de riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo. Esta categorización se basa en datos clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico como son la edad, conteo de leucocitos, inmunofenotipo de células de linaje (como células B, T o mixta), infiltración del sistema nervioso central, enfermedad mínima residual, ciertas aberraciones citogenéticas como translocación 9;22, hipodiploidía, reordenamiento del gen MLL entre otras alteraciones. Esta clasificación determina el mejor tratamiento quimioterapéutico, enfocando los esquemas más intensos hacia los pacientes con mayor riesgo(63).

El grupo de bajo riesgo incluye los pacientes de 1 a 9 años, que presentan leucocitos menores a 50.000/mm³, de inmunofenotipo B común y que presentan las siguientes alteraciones genéticas: fusión TEL-AML1 y/o una hiperdiploidía. El siguiente grupo denominado riesgo estándar se caracteriza por no presentar alteraciones genéticas, pero igualmente con edades de 1 a 9 años, de inmunofenotipo B común y con leucocitos menores a 50 000/ mm³ (38).

El grupo de alto riesgo incluye el resto de pacientes con leucemias de tipo B común que no presentaron las características previas y también los pacientes que

presentan leucemia de estirpe T. Estos tienen el peor pronóstico, incluye los pacientes que no han presentado una buena respuesta a la quimioterapia, evaluado a través del resultado de la enfermedad mínima residual y que no cumplen las características de los grupos previos(38).

12.1.12. Tratamiento

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría ha experimentado grandes avances, cada vez con mejores tasas de remisión, llegando hasta 80 a 90 % de remisión en países desarrollados. El tratamiento incluye tres diferentes fases que son inducción con una duración de 4 a 6 semanas, consolidación de 4 a 6 meses y posteriormente mantenimiento que tarda 2 a 3 años. Los agentes de quimioterapia convencionales fueron desarrollados antes de 1970, pero las dosis óptimas y el cronograma para la terapia combinada han sido desarrollados con base a la tolerabilidad y evaluación de la respuesta según la enfermedad mínima residual (33).

El trasplante de células hematopoyéticas alogénicas ha sido utilizado para pacientes de muy alto riesgo. En la última década, al tratamiento de la LLA se ha agregado nuevas estrategias que incluyen agentes molecularmente dirigidos y la inmunoterapia(38).

En la etapa de inducción, los pacientes permanecen hospitalizados y reciben vincristina, prednisona, L-asparaginasa y daunorrubicina. Los pacientes que son estratificados en grupos de mayor riesgo, recibirán quimioterapia más intensa además de agregar ciertos medicamentos como por ejemplo imatinib en pacientes con cromosoma Philadelphia positivo. En esta primera fase se busca generar la remisión completa en aproximadamente 98% de los pacientes(33).

En la fase de consolidación o intensificación, se continúa el tratamiento con metotrexato, corticoides, vincristina, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, etopósido, mercaptopurina y tioguanina. El metotrexato es esencial para el control sistémico de la leucemia, control de infiltración al sistema nervioso central e infiltración testicular. Se administra a una dosis alta (2-5g/m²) más leucovorin de rescate junto con 6-mercaptopurina(64).

La terapia de consolidación es seguida por una fase de reinducción con medicación similar a la fase de inducción inicial, siendo esta fase muy crucial tanto para los pacientes de riesgo estándar como para los pacientes de alto riesgo ya que al

disminuir la duración y la dosis de la quimioterapia esto podría aumentar el riesgo de una recaída, particularmente en los pacientes que no tuvieron el gen ETV6-RUNX1-positivo o que tuvieron más de 7 años al momento del diagnóstico(64).

La terapia de mantenimiento típicamente dura más de un año y consiste en tratamiento diario con mercaptopurina, semanalmente con metotrexato, con o sin vincristina, más pulsos de esteroides. La falta de adherencia al tratamiento con menos del 95% de las dosis de mercaptopurina diaria prescritas está asociada a un aumento de 2,7 veces el riesgo de incidencia de una recaída en comparación con la observada cuando el cumplimiento del tratamiento es mayor al 95% (65).

Debido al alto riesgo de secuelas neurológicas, endocrinopatías y neoplasias secundarias, la irradiación craneal ha sido reemplazado por quimioterapia intratecal(66). Los blastos de la LLA pueden ser detectados con mayor precisión en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante el análisis de citometría de flujo, para así poder determinar los pacientes que se encuentran en mayor riesgo de una recaída (67).

Junto con el avance del conocimiento de las alteraciones genéticas implicadas en la LLA han surgido nuevos agentes molecularmente dirigidos con el objetivo de aumentar la efectividad de la quimioterapia e incluso llegar a reemplazarlo, con menos efectos secundarios. En pacientes pediátricos con LLA positivos para el cromosoma Philadelphia (Ph-positivo) cuando el tratamiento incluye inhibidores de la tirosina quinasa ABL1 como el imatinib (340mg/m²/día) los resultados son similares a aquellos pacientes que recibieron trasplante alogénico de células hematopoyéticas(68).

Actualmente, existen nuevas generaciones de inhibidores de la tirosina quinasa como el dasatinib que es un inhibidor de la tirosina quinasa dual ABL/SRC con actividad más potente contra BCR-ABL1. En ensayos clínicos aleatorizados, se ha demostrado que el dasatinib a dosis de 80mg/m²/día tuvo una mejor penetración al SNC que el imatinib y ha dado una mejor supervivencia libre de eventos (SLE) y control de enfermedad (68).

Existen ensayos clínicos que se encuentran en curso para demostrar la efectividad de otros agentes molecularmente dirigidos, como por ejemplo el ruxolitinib para pacientes con LLA con alteración de la vía molecular JAK-STAT o mutaciones del gen CRL2. También se está estudiando el medicamento venetoclax contra leucemias con reordenamiento del gen KMT2A, positivos para el gel TCL-HLF o contra leucemias con hipodiploidías (69)(70)(33).

También están surgiendo nuevos tratamientos adicionales para la LLA como la inmunoterapia. La inmunoterapia para mejorar los resultados de pacientes con LLA-B con recaídas/refractaria puede ser administrada como terapia en base a anticuerpos como el blinatumomab o el inotuzumab ozogamicin, o con terapia basada en células T del receptor de antígeno quimérico (CAR T), por ejemplo, el tisagenlecleucel (71)(72).

En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes de 1 a 30 años con recaída de LLA-B de riesgo intermedio o alto riesgo luego de recibir quimioterapia de reinducción y previo al trasplante de células hematopoyéticas, se comparó los resultados de dos grupos. El primero con el uso de dos bloques de quimioterapia intensiva versus el segundo grupo con dos bloques de cuadro semanas de inmunoterapia sola con blinatumomab. Se demostró que el segundo grupo de blinatumomab tuvo mejores resultados con 2 años de supervivencia libre de enfermedad, erradicación de la enfermedad mínima residual y disminución de casos de neutropenia febril, infección y sepsis en comparación con el primer grupo(73).

12.1.13. Pronóstico

El tratamiento de esta patología ha mejorado durante los últimos años, y junto con ello ha logrado tasas de sobrevida reportadas de hasta 80-90% en países como Estados Unidos, Alemania, Austria, Suiza y Japón(5,74,75). Sin embargo en países con un índice de desarrollo humano medio o bajo las tasas de sobrevida disminuyen(76). Esta diferencia en la sobrevida puede ser por, entre otras causas, un retraso en el diagnóstico y por ende un retraso en el inicio del tratamiento(4).

Los factores de mal pronóstico para la leucemia linfoblástica en pediatría incluyen la edad (menor de un 1 año o mayor de 10 años), infiltración del sistema nervioso central o del testículo, hiperleucocitosis o leucocitos mayor a 50.000 /mm³, el subtipo FAB L2 y L3, el inmunofenotipo Pro-B en leucemias con B maduro, la presencia de translocaciones como t(9;22), t(8;14), t(4;11), t(11;14), t(1;9) e hipodiploidía, y la respuesta lenta al tratamiento o persistencia de blastos en la enfermedad mínima residual(38).

El pronóstico de los pacientes con LLA se ve afectado además por factores como el tiempo de retraso previo al diagnóstico oncológico y el tiempo previo al inicio del tratamiento. En un estudio retrospectivo realizado por Dai et al. en Sisichuan, China en el 2022, se analizó los expedientes de 419 pacientes con LLA y se demostró que el

mayor tiempo de retraso del diagnóstico oncológico resultó afectar negativamente al resultado clínico de la LLA y que reduciendo este tiempo previo al diagnóstico mejoraría la sobrevida. En este mismo estudio, se concluyó que tanto la estratificación del grupo de riesgo, como la enfermedad mínima residual y el retraso en el diagnóstico fueron factores predictores independientes del resultado del tratamiento en la LLA infantil (77).

Otro estudio realizado en por Baker et al. (78) en Ontario, Canadá mediante POGONIS (Pediatric Oncology Group of Ontario Networked Information System), que es una base de datos que recolecta información de cáncer infantil en toda la provincia de Ontario, demostró que el mayor tiempo (mayor a 3 días) luego del diagnóstico y previo al inicio de tratamiento fue asociado a menor sobrevida, sin embargo los motivos de esta relación podrían ser multifactoriales.

En este mismo estudio realizado por POGONIS se demostró que el tiempo mediano de los pacientes desde su llegada al hospital de tercer nivel hasta el tiempo de diagnóstico fue de 1 día y el tiempo desde su diagnóstico al inicio de tratamiento también fue de 1 día. Se mencionó también que la sobrevivencia libre de eventos de 5 años fue mayor (sobrevida de 90,7%) en los pacientes que tardaron menos de 3 días para su diagnóstico e inicio de tratamiento que los pacientes que esperaron más de 3 días para su diagnóstico y tratamiento (sobrevida de 82,7%) (78).

En dicha publicación de POGONIS se especificó además que el tiempo de evolución, desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico oncológico, puede estar mal documentado cuando se extrae de las historias clínicas de los pacientes ya que podría estar sujeto al sesgo de recuerdo(78).

En contraste, otro estudio realizado por Hailu et al. (79) en Etiopía en 2023 que valoró a 166 niños/as con LLA, demostró que el tiempo mediano entre el inicio de la sintomatología y del diagnóstico fue en promedio 53,5 días. Sin embargo, la mortalidad en el periodo de inducción de esa población fue de 31,1%.

Otro estudio realizado por Lins et al. (80) en Brasil con 288 pacientes con leucemia demostró que un 55% de pacientes tuvieron un tiempo de retraso mayor a 30 días desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico, el tiempo mediano de retraso desde el inicio de sintomatología hasta el diagnóstico fue de 31 días.

13. METODOLOGÍA

13.1. Justificación de la elección del método

El presente es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal. Se llevó a cabo en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. de la ciudad de Guayaquil, en pacientes atendidos durante el periodo comprendido entre enero de 2015 a diciembre del 2020, con edades desde 28 días hasta los 17 años 11 meses y con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

13.2 Diseño de la investigación

13.2.1. Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

Universo

El universo lo integraron 176 pacientes pediátricos que corresponden a todos los niños/as y adolescentes entre 28 días hasta 17 años 11 meses de edad, atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. de la ciudad de Guayaquil desde enero de 2015 hasta diciembre de 2020, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, que cumplieron los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda por frotis de sangre periférica y/o aspirado de médula ósea, en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.
- Edad entre 1 mes hasta 17 años 11 meses

Criterios de exclusión

- Pacientes con síndrome mieloproliferativo transitorio del recién nacido.
- Pacientes con antecedente de alguna enfermedad oncológica previa

Muestra

El cálculo del tamaño de muestra no aplica al presente estudio, se utilizó la totalidad del universo por el número limitado de pacientes.

13.2.2. Procedimiento de recolección de la información

Como primera instancia se obtuvo la aprobación del protocolo de investigación por parte de la Comisión Académica del Posgrado de Pediatría de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, y la autorización correspondiente por parte de Docencia del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Se elaboró el instrumento de recolección de la información, mismo que consistió en un formulario (Anexo 1) en el que se registraron los datos obtenidos a partir de la revisión de fuentes de información secundaria (historias clínicas).

13.2.3. Técnicas de recolección de la información y análisis de datos

Se realizó la revisión de la historia clínica de cada paciente en el sistema informático del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. a través del software “Servinte” en donde se obtuvo inicialmente todos los pacientes registrados con diagnósticos de leucemia CIE 10: C95.9, leucemia linfoblástica aguda CIE 10: C910, y leucemia mieloide CIE 10: C92. Del total de pacientes con leucemia se filtraron los pacientes con diagnóstico definitivo de leucemia linfoblástica aguda, confirmado por el servicio de hematología mediante frotis de sangre periférica y/o aspirado de médula ósea. Se filtraron los pacientes y no se incluyeron aquellos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda ni los que tuvieron diagnóstico de una neoplasia previa, por ejemplo aquellos con un diagnóstico de leucemia previa y que ingresaron por alguna complicación. En dichos registros se describieron los siguientes datos: diagnóstico realizado por frotis de sangre periférica o aspirado medular, cuadro clínico con búsqueda intencionada de la presencia de las variables mencionadas previamente (fiebre, presencia de sangrado en piel o mucosas, dolor óseo, adenopatías localizadas, hepatomegalia, esplenomegalia y palidez) y el tiempo de evolución de dicha sintomatología. De igual forma, se filtraron los exámenes complementarios de los pacientes para registrar los valores de leucocitos, hemoglobina y plaquetas de la

primera biometría realizada al paciente a su llegada al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert.

Para el procesamiento de los datos, se realizó un análisis univariado utilizando estadísticas de resumen. Se realizó una base de datos con toda la información en el sistema de Microsoft Excel 17.0 en donde se compilaron los datos registrados previamente en los formularios. Se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda, rango y desviación estándar) para las variables cuantitativas y tablas de porcentaje y frecuencias para las variables cualitativas. Para el procesamiento de la información se utilizó el programa de Microsoft Excel 17.0.

13.3. Variables:

Tabla 2: Caracterización de variables

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
<i>Variables independientes, predictivas o asociadas</i>			
Edad	Años y meses cumplidos de vida	Grupos de edad: 1 mes a 11 meses de edad 1 a 4 años 5 a 9 años 10 a 14 años 15 a 18 años	Cuantitativa continua/Numérica Politómica
Sexo	Sexo biológico	Hombre Mujer	Cualitativa/Nominal/Categórica dicotómica
Fiebre previo a su ingreso, según referencia de familiar	Temperatura medida con termómetro digital mayor a 38°C	Si No	Cualitativa/Nominal Categórica dicotómica
Presencia de sangrado	Según referencia de familiar o examen físico a su ingreso	Petequias Equimosis Epistaxis Gingivorragia Otros	Cualitativa/Nominal Categórica politómica
Dolor óseo previo a su ingreso	Según referencia de familiar al momento del ingreso	Si No	Cualitativa/Nominal Categórica dicotómica
Tiempo de evolución de sintomatología (fiebre, sangrado y dolor óseo) previo a su ingreso	Según referencia de familiar en historia clínica	15 días o menos Mayor a 15 días y menores de 1 mes 1 a 2 meses Mayor a 2 meses	Cuantitativa continua/Numérica Categórica politómica

Adenopatías	Si el paciente presentó adenopatías cervical, inguinales, o axilares según examen físico de historia clínica de paciente	Adenopatía localizadas: (presencia de adenopatías cervicales, adenopatía inguinales, adenopatías axilares, u otros) Adenopatías generalizadas: (presencia de adenopatías de dos o más regiones: cervicales, adenopatías inguinales y/o adenopatías axilares, u otros)	Cualitativa/Nominal Categórica politómica
Presencia de hepatomegalia o esplenomegalia al ingreso	Según examen físico de historia clínica de paciente	Hepatomegalia Esplenomegalia Hepatoesplenomegalia	Cualitativa/Nominal Categórica politómica
Palidez	Según referencia de familiar o examen físico a su ingreso	Si No	Cualitativa/Nominal Categórica dicotómica
Trastorno de leucocitos	Basado en la primera biometría hemática realizada en el hospital	Glóbulos blancos menores a 4.500/ μ L Glóbulos blancos entre 4.500 hasta 10.000/ μ L Mayores a 10.000/ μ L hasta 14.500/ μ L Desde 14.501/ μ L hasta 50.000/ μ L Desde 50.001/ μ L hasta 100000/ μ L Mayores a 100 000/ μ L	Cuantitativa continua/Numérica Categórica politómica
Alteraciones en el valor de hemoglobina	Basado en la primera biometría hemática realizada en el hospital	Hemoglobina menor a 7 g/dl Desde 7.1 a 10.9 g/dl Desde 11 a 14 g/dl Mayores a 14 g/dl	Cuantitativa continua/Numérica Categórica politómica
Número de plaquetas	Basado en la primera biometría hemática realizada en el hospital	Número de plaquetas menor a 20.000/ μ L Desde 20.000/ μ L hasta 99.999/ μ L Desde 100.001/ μ L hasta 149.000/ μ L Desde 150.000/ μ L hasta 350.000/ μ L Mayor a 350.000/ μ L	Cuantitativa continua/Numérica Categórica politómica

Morfología de leucocitos	Según estudio de frotis de sangre periférica o aspirado medular realizado por el hematólogo basado en la clasificación French-American-British (FAB)	L1 L2 L3	Cualitativa/Nominal Categoría politómica
Número de días hospitalizados	Según la fecha de hospitalización y fecha de alta	1, 2, 3, 4, 5, 6, etc.	Cuantitativa continua/Numérica Categoría politómica
Número de días hospitalizados previo al diagnóstico	Según la fecha de hospitalización y fecha de diagnóstico	1, 2, 3, 4, 5, 6, etc.	Cuantitativa continua/Numérica Categoría politómica

14. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

En el periodo de enero 2015 a diciembre 2020 se atendieron un total de 1'658.909 niños/as incluyendo pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios, de los cuales 176 fueron diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda y 43 de leucemia mieloide, demostrando que el tipo leucemia linfoblástica aguda es significativamente más común que la leucemia mieloide.

Las siguientes tablas exponen las características clínicas y hematológicas que se estudiaron en el grupo de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

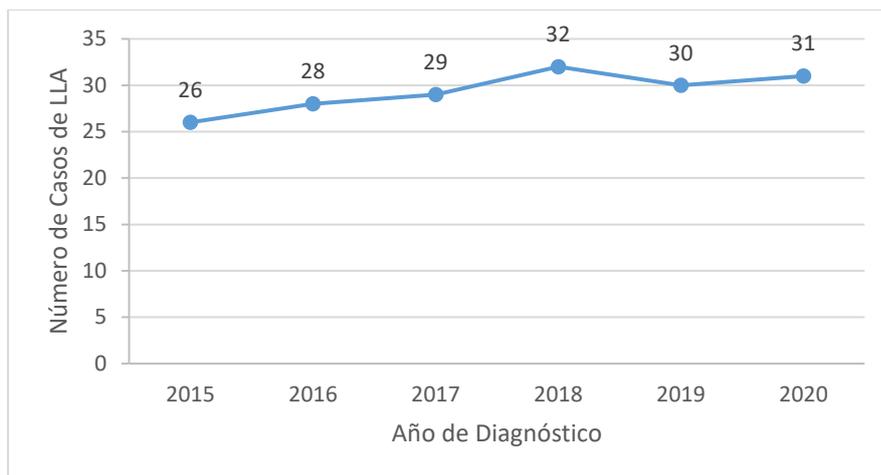
La Tabla 3 describe 176 pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda de un total de 1'658.909 niños/as atendidos en el periodo de estudio de 6 años, lo cual representa aproximadamente 10,6 casos por cada 100.000 niños atendidos.

Tabla 3: Total de pacientes atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert en el periodo de enero 2015 a diciembre 2020

Distribución de Pacientes	Número de pacientes
Número total de pacientes atendidos en el periodo de estudio	1'658.909
Número de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que fueron parte del estudio	176

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

En la Figura 1 podemos evidenciar que, en este hospital de tercer nivel, el número total anual de casos de debut de LLA en los pacientes atendidos ha presentado un discreto incremento a través de los seis años de estudio. En el año 2015 se atendieron un total de 26 niños/as con leucemia linfoblástica aguda, y en el año 2020 se diagnosticaron 31 casos.



Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Figura 1: Número de casos de LLA según el año de diagnóstico

La tabla 4 demuestra un leve predominio de pacientes de sexo masculino (n=90) que representa un 51,5%, sobre 48,9% (n=86) de sexo femenino, con una relación de 1,05:1.

Table 4: Distribución por sexo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Sexo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Masculino	90	51,1
Femenino	86	48,9
TOTAL	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Los pacientes menores a 5 años sumaron un total de 67 pacientes (38%), constituyendo así el grupo etario más afectado. El grupo etario de 5 a 9 años presentó 37.5% (n=66) y junto al grupo de 1 a 4 años con 35.8% (n=63), entre los dos grupos suman 73.3% (n=129) de casos. El grupo de 10 a 14 años presentó un número significativo de pacientes (n=32) que representa 18,2%, en el grupo de 15 a 18 años se

encontraron 11 (6,3%) pacientes, y en el grupo de lactantes menores de un año se registraron 4 (2,2%) pacientes.

Tabla 5: Distribución por edad de pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Grupo de Edad	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1 a 11 meses	4	2,2
1 a 4 años	63	35.8
5 a 9 años	66	37.5
10 a 14 años	32	18.2
15 a 18 años	11	6.3
TOTAL	176	100
Promedio: 7 años, Mediana: 6 años 3 meses, Moda: 4 años 11 meses Rango de edad: 17 años 1 mes, Desviación estándar: 4 años 4 meses.		

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Para el análisis univariado de esta variable cuantitativa continua (edad) se utilizó medidas de tendencia central incluyendo media, mediana, moda y medidas de dispersión de rango y desviación estándar. La media o el promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de LLA fue de 7 años, la mediana (correspondiente al valor medio del conjunto de datos) fue de 6 años 3 meses y la moda (el valor que ocurre con mayor frecuencia en el conjunto de datos) fue de 4 años 11 meses. El rango de edad fue de 17 años 1 mes (el paciente de menor edad tuvo 7 meses y el paciente de mayor edad fue de 17 años 8 meses). La desviación estándar fue de 4 años 4 meses.

En este estudio el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se estableció en mayor porcentaje, 56% (n=99), por un examen de frotis de sangre periférica; y en el 44% (n=77) además del frotis de sangre periférica fue necesario realizar un estudio de aspirado de médula ósea para evidenciar las células blásticas.

Tabla 6: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el método diagnóstico, por frotis de sangre periférica o aspirado de médula ósea

Estudio diagnóstico	Número de pacientes	Porcentaje
Frotis de sangre periférica	99	56
Aspirado medular	77	44
Total	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

La fiebre se encontró en 138 pacientes (78,4%) siendo uno de los síntomas más frecuentes; la mayoría reportó fiebre cuantificada en 38°C, registrada al momento del ingreso o cuantificado por un familiar previo a su hospitalización.

Tabla 7: Frecuencia de fiebre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Fiebre	Número de Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Presente	138	78,4
Ausente	38	21,6
TOTAL	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

De los 138 pacientes que presentaron fiebre, en 75 (54%) el tiempo de evolución fue de menos de 15 días de evolución, y 63 (46%) presentaron fiebre de más de 15 días: 42 (31%) entre 15 días y un mes, 13 (9%) entre uno y dos meses, y 8 niños (6%) presentaron fiebre de más de dos meses de evolución.

Tabla 8: Tiempo de evolución de la fiebre en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Tiempo de evolución de fiebre	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
15 días o menos	75	54
Mayor a 15 días y menos de 1 mes	42	31
De 1 a 2 meses	13	9
Mayor a 2 meses	8	6
TOTAL	138	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

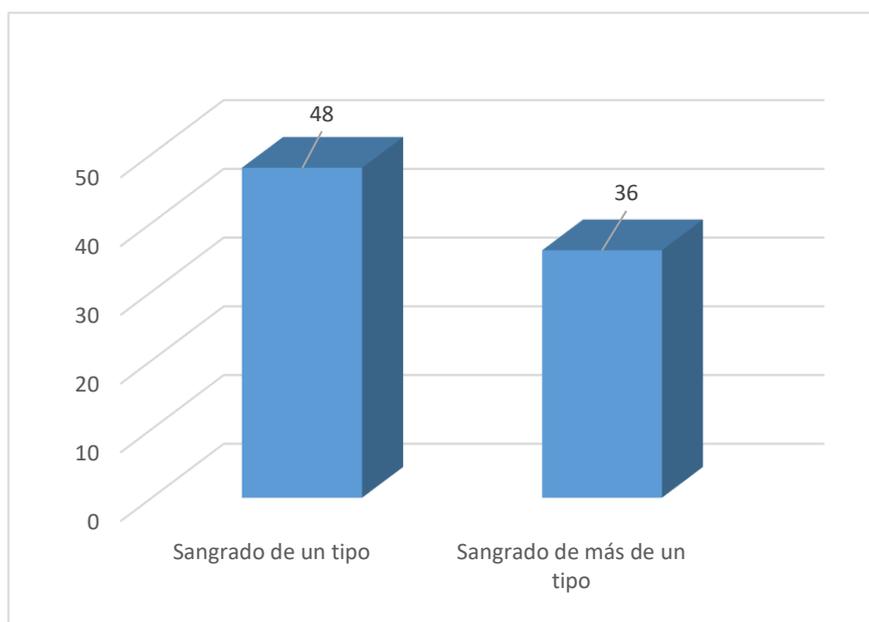
El 48% (n=84) de los pacientes presentaron alguna forma de sangrado (petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis u otro sangrado), es decir cerca de la mitad de los niños/as debutaron su cuadro de leucemia con sangrado.

Tabla 9: Frecuencia de sangrado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Sangrado (petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis u otros)	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Presente	84	48
Ausente	92	52
TOTAL	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Del total de los 84 pacientes que presentaron sangrado, 48 de estos pacientes (es decir 57%) presentaron únicamente un tipo de sangrado sea petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis u otros. 36 pacientes (un 43%) presentaron una combinación de dos o más tipos de sangrados.



Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Figura 2: Frecuencia de pacientes con LLA según su tipo de sangrado (petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis u otros)

En los 84 pacientes que presentaron sangrado, las formas más frecuentes fueron equimosis o hematomas presentes en 47 (56%) casos, seguido de petequias con 45 (54%) casos, y en menor frecuencia se observó gingivorragia y epistaxis con 17,9% y 16,6%, respectivamente. Algunos pacientes presentaron más de un tipo de sangrado.

Otras formas menos frecuentes de hemorragia fueron: melena 1 caso, hemorragia conjuntival 2 casos, hematemesis 1 caso y un caso de evento cerebrovascular hemorrágico.

Tabla 10: Frecuencia de los tipos de sangrados más frecuentes en pacientes con LLA

Tipo de Sangrado	Si n (%)	No n (%)	Total
Petequias	45 (54%)	39 (46%)	84
Equimosis/Hematoma	47 (56%)	37 (44%)	84
Gingivorragia	15 (17.9%)	69 (82,1%)	84
Epistaxis	14 (16.6%)	70 (83.4%)	84

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

De los 84 pacientes que presentaron alguna forma de sangrado, en 80 casos (95,2%) la evolución fue de menos de un mes. En 3 pacientes (3,6%), el tiempo de evolución referido fue de entre uno y dos meses, y sólo un paciente reportó una evolución mayor a 3 meses. En los cuatro pacientes que presentaron sangrado de más de un mes de evolución el diagnóstico se realizó después de un día de hospitalización.

Tabla 11: Tiempo de evolución del sangrado en pacientes con LLA

Tiempo de evolución del sangrado	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Menos de 1 mes	80	95,2
De 1-2 meses	3	3,6
Mayor a 3 meses	1	1,2
TOTAL	84	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

El dolor óseo fue menos frecuente en comparación con los otros signos o síntomas como palidez, fiebre, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia o sangrado. En la tabla 12 se evidencia que 72 pacientes, correspondiente al 41% del total de niños diagnosticados con LLA, presentaron dolor óseo.

Tabla 12: Frecuencia de dolor óseo en pacientes con LLA

Pacientes con dolor óseo	Número de Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Presente	72	41
Ausente	104	59
TOTAL	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

La mayoría de los 72 pacientes que presentó dolor óseo tuvo un tiempo de evolución menor a 1 mes, 55,6% (n=40). El 44,5% (n= 32) restante tuvo un tiempo de evolución mayor a 1 mes, de los cuales 20 (27,7%) refirió dolor óseo de entre uno y dos meses, y 12 pacientes (16,7%) presentó un cuadro clínico de más de 3 meses de evolución.

Tabla 13: Distribución de 72 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentaron dolor óseo según su tiempo de evolución

Tiempo de evolución del dolor óseo	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Menos de 1 mes	40	55,6
De 1-2 meses	20	27,7
Mayor a 3 meses	12	16,7
TOTAL	72	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

La mayor parte de pacientes, 131 (74,4%), presentaron adenopatías en algún sitio identificados en el examen físico. La localización cervical fue la más frecuente con 101 (n=77%) pacientes, seguido de las adenopatías inguinales con 78 (59,5%) casos, la presentación axilar fue la menos frecuente, 34 (25,9%). Algunos pacientes presentaron adenopatías en más de un sitio.

Tabla 14: Frecuencia de adenopatías en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Presencia de adenopatías			Si		No	
	n	%	n	%	n	%
Si	131	74,4				
• Cervicales			101	77	30	23
• Axilares			34	26	97	74
• Inguinales			78	60	53	40
• Otras localizaciones			11	8	120	92
No	45	25,6				
TOTAL	176	100				

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

En el presente estudio 84 (64,1%) pacientes presentaron adenopatías de la forma generalizada, la asociación en casi todos los casos incluyó la localización cervical, en orden de frecuencia: cervical más inguinal, cervical más axilar más inguinal, cervical más axilar más inguinal más supraesternal, y un caso de axilar más inguinal. La forma localizada fue menos frecuente con 47 pacientes correspondientes a 35,9% de los casos, igualmente con predominio de la localización cervical seguida de las inguinales y epitrocleares.

Tabla 15: Distribución de pacientes con LLA según la forma localizada o generalizada de adenopatías

Tipo de adenopatía presentada	Frecuencia n	% de los 131 pacientes con adenopatías	% del total de 176 pacientes con LLA
Adenopatía localizada	47	35,9	26,7
Adenopatía generalizada	84	64,1	47,7
Total	131	100	74,4

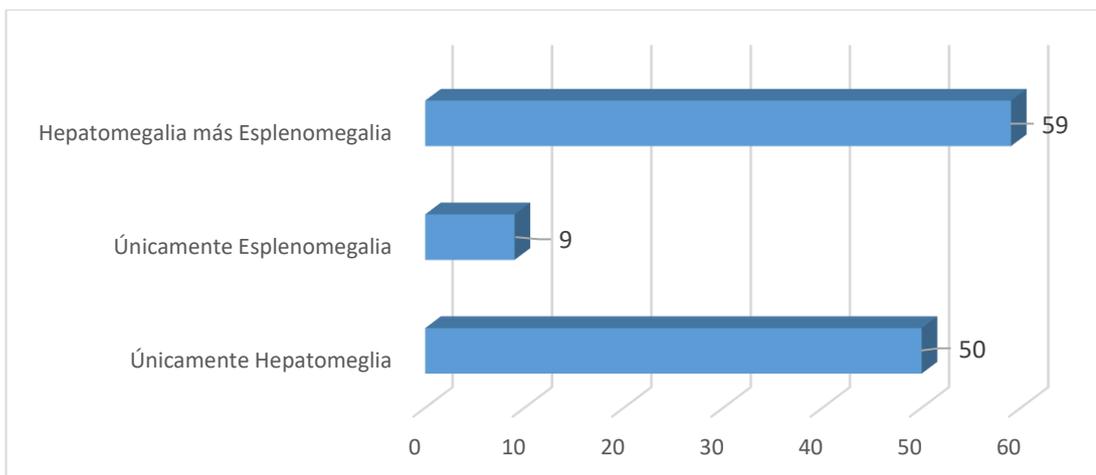
Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

La hepatoesplenomegalia se observó en más de la mitad de los pacientes. Fue más frecuente la hepatomegalia con 109 (61,9%) casos, y esplenomegalia en 68 pacientes que corresponde al 38,6%. Algunos pacientes presentaron hepatomegalia y esplenomegalia a la vez.

Tabla 16: Frecuencia de hepato/esplenomegalia en pacientes con LLA

Signo	Hepatomegalia		Esplenomegalia	
	n	%	n	%
Si	109	61,9	68	38,6
No	67	38,1	108	61,4
Total	176	100	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.



Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Figura 3: Frecuencia de hepato/esplenomegalia en pacientes con LLA

La palidez fue el signo más frecuente en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, presente en el 94,9% (n=167).

Tabla 17: Frecuencia de palidez en pacientes con LLA

Palidez	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Presente	167	94,9
Ausente	9	5,1
TOTAL	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto E.

La palidez fue la manifestación clínica más frecuente, en la mayoría de casos (83.2%) tuvo un tiempo de evolución menor a 1 mes. En 10,2% de los pacientes la palidez estuvo presente entre 1 a 2 meses previo al diagnóstico, y un 6,6% (n=11) refiere un tiempo de evolución mayor a 3 meses.

Tabla 18: Distribución de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el tiempo de evolución de la palidez

Tiempo de evolución de palidez	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Menor a 1 mes	139	83,2
De 1-2 meses	17	10,2
Mayor a 3 meses	11	6,6
TOTAL	167	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

En la tabla 19 se encuentra el resumen de las manifestaciones clínicas en orden de frecuencia.

Tabla 19: Resumen de manifestaciones clínicas más frecuentes en los 176 pacientes con LLA

Manifestación clínica	Presente		Ausente		Total n	Porcentaje %
	n	%	n	%		
Palidez	167	94,9	9	5,1	176	100
Fiebre	138	78,4	38	21,6	176	100
Adenopatías	131	74,4	45	25,6	176	100
Hepatomegalia y/o esplenomegalia	118	67	58	33	176	100
Sangrado	84	48	92	52	176	100
Dolor óseo	72	41	104	59	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

El tiempo de evolución del cuadro clínico entre el eventual inicio de los síntomas y el diagnóstico de LLA varió desde menos de 15 días en 78 (44,3%) pacientes, hasta más de dos meses en el 15,4% (n=27). El 40,3% de pacientes presentó un cuadro clínico entre 3 semanas y dos meses de evolución antes del diagnóstico.

Tabla 20: Tiempo de evolución entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda

Tiempo de evolución de sintomatología	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Menor a 15 días	78	44,3
Mayor a 15 días y menor a 1 mes	46	26,1
De 1 a 2 meses	25	14,2
Mayor a 2 meses	27	15,4
TOTAL	176	100
Promedio: 5,3 semanas, Mediana: 2,1 semanas, Moda: 4 semanas		

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

En la tabla 21 se describe las características del comportamiento del recuento de leucocitos en la primera biometría de los pacientes diagnosticados con LLA. El 22,7% (n=40) presentaron leucopenia, el 38,1% (n=67) presentó valores de leucocitos dentro de límites aceptables o normales, entre 4.500-10.000/ μ L y de 10.001 a 14.500/ μ L), el 18,2% presentaron elevación de leucocitos entre 14501 a 50 000/ μ L y 25 pacientes (14,2%) debutaron con hiperleucocitosis.

Tabla 21: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el conteo de leucocitos de la primera biometría

Conteo de leucocitos	Número de pacientes	Porcentaje
Menor a 4.500/ μ L	40	22,7
Desde 4.500 a 10.000/ μ L	51	29,0
Desde 10.001 a 14.500/ μ L	16	9,1
Desde 14.501 a 50.000/ μ L	32	18,2
Desde a 50.001 a 100.000/ μ L	12	6,8
Mayor a 100.000/ μ L	25	14,2
TOTAL	176	100,0
Promedio: 42 170/ μ L, Mediana: 9 410/ μ L, Moda: 6360/ μ L, Rango: 682 320/ μ L, Desviación Estándar: 86 219/ μ L		

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

El 79% (n=136) de los pacientes presentaron una fórmula leucocitaria con 50% o más de linfocitos (linfocitosis relativa) en la primera biometría, es decir que la mayoría de los pacientes presentaron linfocitos elevados.

Tabla 22: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la presencia de linfocitosis relativa en la primera biometría

Presencia de linfocitosis relativa	Número de Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Pacientes que presentaron 50% o mayor de linfocitos	136	79
Pacientes que presentaron menor del 50% de linfocitos	40	21
TOTAL	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

La mayoría de pacientes, n=159 (89,8%), de este estudio presentaron una hemoglobina menor a 11g/dl al momento del debut de la enfermedad; de éstos, 72 (40,9%) pacientes tuvieron valores entre 7,1 a 10,9 g/dl, y el 48,8% (n=86) presentó valores de hemoglobina menor a 7g/dl.

Tabla 23: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el valor de hemoglobina de la primera biometría

Valor de hemoglobina	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Menor a 7 g/dl	86	48,8
Entre 7,1 a 10,9 g/dl	72	40,9
Entre 11 a 14 g/dl	17	9,7
Mayor 14 g/dl	1	0,6
TOTAL	176	100,0
Promedio: 7,3 g/dl, Mediana: 7,1 g/dl, Moda: 6,6 g/dl, Rango: 12,8g/dl, Desviación Estándar: 2,7g/dl		

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

La mayoría de pacientes (70,4%) presentaron trombocitopenia considerado como plaquetas menores a 150.000/ μ L, 18,7% (n=33) presentaron plaquetas menores a 20.000. Un 29.6% de los niños/as tuvo plaquetas superiores a 150.000/ μ L.

Tabla 24: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el conteo de plaquetas de la primera biometría

Conteo de Plaquetas	Número de Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Menor a 20.000 / μ L	33	18,7
20.000-99.999/ μ L	70	39,8
100.000 – 149.999/ μ L	21	11,9
150.000-350.000/ μ L	45	25,6
Mayor 350.000/ μ L	7	4,0
TOTAL	176	100,0
Promedio: 111.804/ μ L, Mediana: 69.000/ μ L, Moda: 30.000/ μ L, Rango: 491.000/ μ L, Desviación Estándar: 108.035/ μ L		

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

La morfología de las células blásticas, visualizados ya sea por frotis de sangre periférica o aspirado medular, se encontró registrado en 59 pacientes (33.5% de los casos de LLA).

Tabla 25: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la morfología de las células blásticas

Morfología de células blásticas reportadas en expediente clínico	Número de Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Presente	59	33,5
Ausente	117	66,5
TOTAL	176	100

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

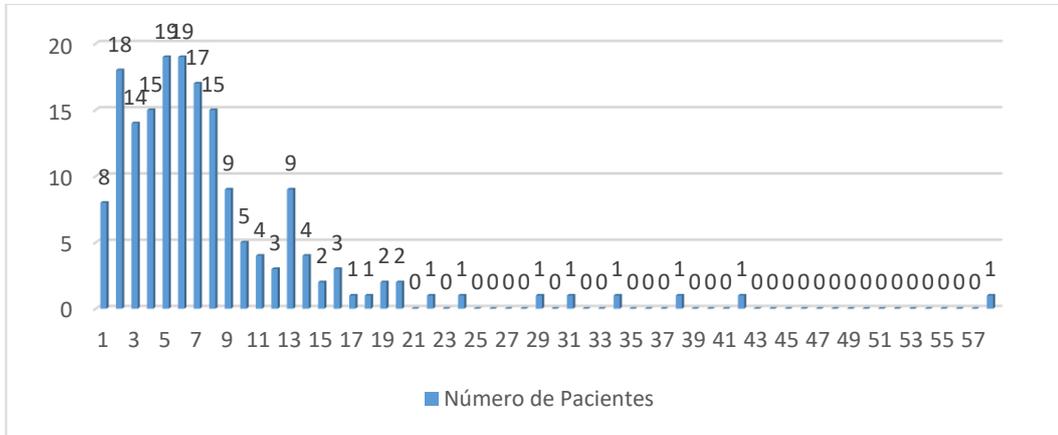
De los 59 casos de LLA con registro de clasificación de la morfología de las células blásticas según el sistema de clasificación FAB (French-American-British) se constataron que la mayoría eran de clasificación L2 y que sólo un caso fue con morfología L3.

Tabla 26: Distribución de 59 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la morfología de los blastos

Morfología de blastos	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
L1	15	25,4
L1-L2	9	15,3
L2	33	55,9
L2-L3	1	1,7
L3	1	1,7
TOTAL	59	100,0

Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

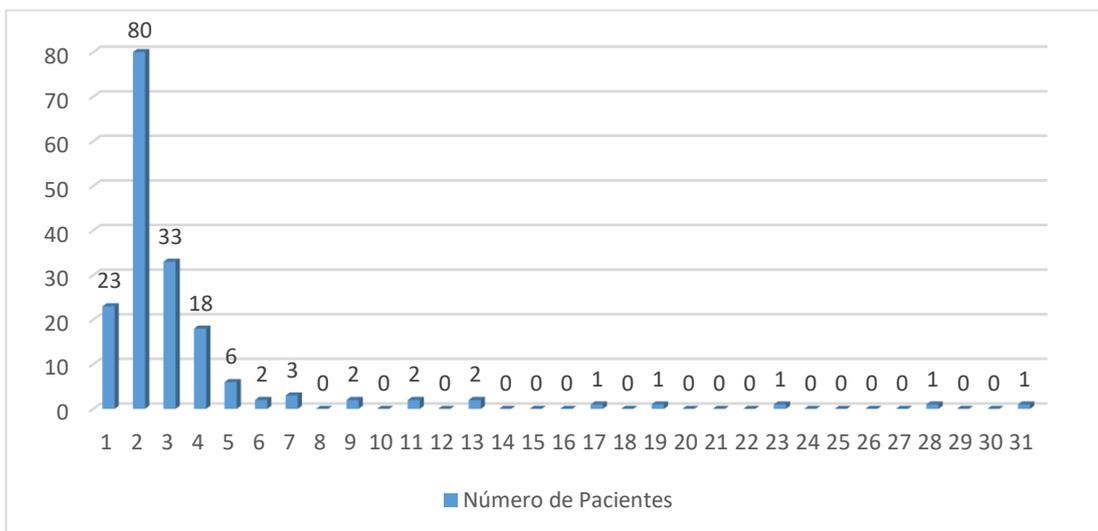
En la Figura 4 se encuentra la distribución de los 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el número total de días hospitalizados; el mayor número de pacientes (125 pacientes) permanecieron hospitalizados por 8 días o menos previo a su traslado a otra casa de salud para recibir su tratamiento oncológico.



Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Figura 4: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el número de días hospitalizados

En la Figura 5 se expresa la distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el número de días de hospitalización previo a su diagnóstico. 103 pacientes correspondientes al 58.5% de los niños/as permanecieron hospitalizados por 2 días o menos antes de establecer su diagnóstico de LLA.



Fuente: Base de datos, SERVINTE del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E.

Figura 5: Distribución de 176 pacientes con leucemia linfoblástica aguda según el número de días hospitalizados previo al diagnóstico

15. DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado para describir las características clínicas y de laboratorio de la primera biometría al momento del diagnóstico de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que permita reflejar la realidad del comportamiento de esta patología en niños/niñas locales.

Se registraron 176 pacientes con diagnóstico de LLA de un total de 1'658,909 niños atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. en el periodo de estudio de 6 años entre 2015 y 2020, lo cual refleja una frecuencia de alrededor de 10,6 casos por cada 100.000 niños atendidos. Además, se documentó que en estos seis años de estudio hubo un discreto incremento del número de casos de leucemias por año, es decir que en el año 2015 se atendieron un total de 26 niños/as con leucemia linfoblástica aguda, y en año 2020 se diagnosticaron 31 casos.

Este incremento en los casos de LLA se asemeja a la tendencia de aumento evidenciado en otros estudios internacionales. Según la CI5 (Incidencia de Cáncer en Cinco Continentes, llamado CI5 por sus siglas en inglés: Cancer Incidence in 5 Continents) (3) en niños de 0 a 4 años, se determinó que la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda presentó un incremento estadísticamente significativo (particularmente en países con un Índice de Desarrollo Humano alto), con un incremento desde 29.9 por cada millón de niños/as en 1988 hasta 43.7/millón en 2002 y posteriormente hasta 44,7/millón en 2012.

Además cabe recalcar que según datos internacionales, la LLA es más frecuente en la etnia hispana versus otras etnias. Según el programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) (12) de cáncer de Estados Unidos, la leucemia linfoblástica aguda presentó una tasa específica para la edad para la etnia hispana en Estados Unidos de 4.89 por cada 100.000 de población de 0 a 19 años de edad. Esta misma tasa para la etnia blanca (no hispanos) era de 3.44, para asiáticos era de 2.97, y para la etnia negra era de 1.83 por cada 100.000 niños/as de 0-19 años de edad. En la etnia hispana la incidencia ajustada para la edad de LLA en la población de 1-4 años era de 9.89 por cada 100.000 y en la edad de 15 a 19 años era de 3.16/100.000(12).

Es importante mencionar que este estudio fue realizado con una población hispana y que se evidenció un incremento leve en el número de casos en los seis años estudiados.

Se determinó que de los 176 pacientes con LLA en los seis años de estudio la relación entre masculino y femenino fue de 1,05:1. Esto es comparable con estudios nacionales e internacionales, por ejemplo en Estados Unidos el programa nacional de SEER (12) indica una relación masculino: femenino de los casos de LLA en la población infantil de etnia hispana de 1,19:1. En Ecuador, según la IICC-3 (17) que reporta datos de 5 registros que incluyen Cuenca, Guayaquil, Loja, Manabí y Quito, la relación hombre: mujer era de 1,2:1.

Se cuantificaron los casos de LLA según los grupos de edad de la tabla 5 debido a que esa es la agrupación de edad que indica la OMS de acuerdo a los valores de la Población Mundial Estándar de la OMS por millón de personas que permite determinar las tasas específicas o ajustadas para la edad de incidencia de la leucemia(16). Es importante recalcar que si se considera a todos los pacientes menores de cinco años estos sumarían un total de 38% constituyendo así el grupo etario más afectado. Aunque la información en la tabla 5 corresponde a valores concretos de los números de casos de pacientes con LLA en la población de estudio y no indican tasas ajustadas para la edad en comparación con la Población Mundial Estándar, es evidente que los niños/as menores de cinco años fueron los que más casos presentaron en comparación con los otros grupos de edad. Este resultado es comparable y concuerda con evidencia internacional y nacional que indica que el grupo de edad con mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda es el grupo etario de menor a 5 años (12). Según el programa SEER (12) de EEUU la leucemia linfoblástica aguda presentó una tasa específica para la edad de 1 a 4 años para la etnia hispana en Estados Unidos de 9.89 por cada 100.000, y comparativamente, la edad de 15 a 19 años era de 3.16/100.000. A nivel nacional, Ramírez et al. (56) indican que el grupo de edad más afectado fue de 0 a 4 años de edad con el 39.3% del total de pacientes con LLA estudiados en el año 2019 en SOLCA.

Al ser la edad una variable cuantitativa, se realizó un análisis univariado mediante medidas de tendencia como media, mediana y modo. La moda de la edad, es decir el valor que ocurre con mayor frecuencia en el conjunto de datos fue de 4 años 11 meses. Esta información se compara con datos del programa SEER (12) de Estados Unidos en donde la tendencia de la incidencia de ALL alcanzó su punto máximo aproximadamente a los 3 años de edad para todos los grupos raciales/étnicos y luego disminuyó hasta los 8 años.

El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de LLA en el presente estudio fue de 7 años. Estos valores se pueden comparar aquellos de Clarke et al. (41) en donde el promedio de edad de pacientes pediátricos con LLA fue de 7,5 años en Polonia en el año 2016.

La edad mediana (correspondiente al valor medio del conjunto de datos hallados) fue de 6 años 3 meses; dato semejante a un estudio realizado por Bernbeck et al. (81) en el Hospital Universitario Duesseldorf en Alemania en el año 2009 con 189 pacientes menores de 18 años con debut de LLA y que presentaron una edad mediana de 5,8 años.

Al igual que otros diversos estudios que describen la caracterización clínica de los pacientes con LLA, la manifestación clínica más frecuente fue la palidez, registrada en el 94,9% (n=167) de los niños/as. En comparación, Ahmad et al. (82) reporta que el 95,2% de los casos presentaron palidez en una publicación de las características clínicas de 945 pacientes con LLA en el año 2023 en el Hospital Militar Rawalpindi en Pakistán. Del mismo modo, un estudio realizado por Bernbeck et al. (81) en el Hospital Universitario Duesseldorf en Alemania demostró que la palidez en pacientes con LLA estuvo presente en el 74% de los casos. En contraste, Jaime-Pérez et al. (54) registra la palidez como manifestación clínica en sólo 48% de los pacientes estudiados un estudio publicado en el año 2019 en el Hospital Universitario Dr. José E. González en Monterrey México del año 2006 al 2016.

La fiebre fue uno de los síntomas predominantes en el debut del cuadro clínico de LLA, presente en el 78,4% de los pacientes. El tiempo de evolución de la fiebre entre el inicio y el diagnóstico de la enfermedad fue de menos de 15 días en el 54%, y de más de un mes en el 15%. Comparando los resultados del presente estudio con estadísticas internacionales, específicamente con un meta-análisis del año 2016 de 3084 pacientes con debut de LLA de 21 países alrededor del mundo, Clarke et al. (41) indica que la presencia de fiebre igualmente fue uno de los síntomas más frecuentes, evidenciado en más de la mitad de los casos. También se compara la alta frecuencia de fiebre reportada en este estudio con otra investigación, Jaime-Pérez et al. (54) en México en un periodo de 10 años reporta fiebre en el 60% de los casos.

Después de palidez y fiebre, la presencia de adenopatías fue la tercera manifestación clínica más frecuente en este estudio, 131 (74,4%) pacientes presentaron adenopatías en algún sitio; este resultado es mayor en comparación con otros estudios realizados en diferentes centros. Por ejemplo, Jaime-Pérez et al. (54) reportó la

presencia de adenopatías en el 57% de los casos de 203 niños con LLA en Monterrey, México; y Clarke et al. (41) indicó la presencia de adenopatías en el 41% de los casos en el estudio internacional de 21 países alrededor del mundo que incluyó más de 3000 niños/as con LLA. La presencia de adenopatías al igual que hepatomegalia y esplenomegalia son consecuencias del síndrome infiltrativo propio de la LLA.

Es característico de la LLA la presentación de adenopatías generalizadas, es decir linfadenopatías en dos regiones ganglionares o más; estas suelen ser indoloras y con una historia de crecimiento reciente(45). Los resultados de este estudio demuestran que la mayoría de pacientes con adenopatías presentaron linfadenopatías generalizadas, registrados en el 64,1%, la combinación de localizaciones incluyó predominantemente la región cervical más inguinal o axilar.

La presencia de hepato y/o esplenomegalia se observó en más de la mitad de los casos de este estudio con predominio de hepatomegalia presente en el 61,9% (n=109) de los pacientes comparado con 38,6% (n=68) de esplenomegalia. Estos resultados se asemejan a muchos otros estudios. Clarke et al. (41) encontró que entre el 61% a 64% de los niños/as presentaron hepatomegalia y esplenomegalia al momento del diagnóstico oncológico en un meta-análisis que tabuló estudios de 21 países alrededor del mundo de pacientes pediátricos con LLA. Según Bernbeck et al. (81) en Alemania la estadística es similar, el 76% de los niños/as presentaron hepatoesplenomegalia al momento del debut de LLA; ese estudio concluye que en aproximadamente el 75% de los casos los pacientes con sospecha de leucemia pueden ser identificados con una historia clínica y con un examen físico de ganglios linfáticos, bazo e hígado.

La manifestación clínica de alguna forma de sangrado se encontró en 84 (47,7%) pacientes, menos de la mitad de los casos; las formas más frecuentes fueron petequias y equimosis o hematomas, y en menor proporción el sangrado de mucosas como gingivorragia y epistaxis. Estos resultados son comparables con los encontrados en otros estudios, por ejemplo, Ahmad et al. (82) indica que el 42,9% (495 niños/as) de los casos de LLA pediátricos presentaron equimosis o algún tipo de sangrado previo a su diagnóstico oncológico, esto fue en Pakistán, en un artículo publicado en 2023, con 970 nuevos casos. Jaime-Pérez et al. (54) reportó una frecuencia de 30% de pacientes con LLA en México con petequias o hematomas en un estudio de 203 niños/as. Por otro lado, la presencia de sangrado, sea en piel o mucosas, puede encontrarse en menor porcentaje. Bernbeck et al. (81) reportan una cifra de 26% de

alguna forma de sangrado en 189 niños/as con LLA en un estudio realizado en Alemania, sin embargo, cabe recalcar que en ese estudio el tiempo de evolución de la sintomatología en la mayoría de casos fue de menos de una semana de evolución hasta su diagnóstico y solo el 3% de los pacientes tuvieron sintomatología de más de un mes de evolución.

Las formas más frecuentes de sangrado fueron equimosis o hematomas, presentes en 47 casos que corresponde al 56% de los pacientes que presentaron sangrado y al 26% del total de pacientes estudiados. El siguiente tipo de sangrado más frecuente fueron las petequias con 45 casos que equivale al 54% del total de casos que presentaron sangrado y al 25,6% del total de pacientes con LLA. Estos porcentajes del total de pacientes se comparan con datos internacionales; Clarke et al. (41) demostró que el 42% de los pacientes presentaron petequias o equimosis en un meta-análisis de más de 3000 pacientes con LLA.

En menor frecuencia se encontró sangrados como gingivorragia y epistaxis con 17,9% y 16,6%, respectivamente. Comparativamente, Clarke et al. (41) reportó epistaxis en el 10% de los casos de LLA en un meta-análisis de más de 3000 pacientes, mencionado previamente.

De todos los signos y síntomas investigados en el presente estudio, el dolor óseo fue el de menor frecuencia en comparación con la palidez, fiebre, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia o sangrado. Se revisaron los expedientes clínicos en búsqueda de dolor óseo que incluía dolor de extremidades y/o articular, encontrándose en el 41% de los pacientes. Este dato se asemeja a los resultados de un estudio de Pakistán; Ahmad et al. (82) reportó dolor óseo en el 34,2% los 945 pacientes pediátricos con LLA analizados en su estudio. El 41% de pacientes con dolor articular también se asemeja a otro estudio de México; Jaime-Pérez et al. (54) encontró dolor articular y/o dolor óseo en el 39% de los casos de niños/as con debut de LLA.

La mayoría de los 72 pacientes con dolor óseo tuvo un tiempo de evolución menor a un mes, es decir el 55,6%. La importancia de este valor radica en que en ocasiones el dolor músculo esquelético en el paciente con debut de LLA, especialmente cuando el dolor es articular, puede ser confundido con dolor de origen reumático llegando a causar un retraso en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la leucemia (46). En el 44.4% restante de los pacientes, que tuvo un tiempo de evolución mayor a 1 mes, se considera fundamental haber realizado una historia clínica completa con búsqueda intencionada de otra sintomatología sugestiva de leucemia además de

realizar biometría, LDH, frotis de sangre periférica e incluso aspirado medular según el caso.

El tiempo de evolución desde el eventual inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de LLA fue de menos de 15 días en el 44,3%, con una mediana de 2,1 semanas. En contraste, un 15% de los pacientes presentaron una evolución del cuadro clínico mayor a dos meses. Lins et al. (80) demostró que en Brasil un 55% de los pacientes tuvieron un tiempo mayor a 30 días desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de LLA, en ese estudio en Brasil de 288 pacientes con leucemia, el tiempo mediano de retraso desde el inicio de sintomatología hasta el diagnóstico fue de 31 días. Hailu et al. (79) demostró que el tiempo mediano entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico fue en promedio 53,5 días en su estudio realizado en Etiopía en 2023; cabe recalcar que en ese estudio que valoró a 166 niños/as con LLA la mortalidad en el periodo de inducción de esa población fue de 31,1%.

El tiempo entre el ingreso al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. y el diagnóstico de LLA en este estudio fue de 2 días en el 58,5% de los niños/as. Baker et al. (78) demostró a través del sistema POGONIS (Pediatric Oncology Group of Ontario Networked Information System que es una base de datos que recolecta información de cáncer infantil en toda la provincia de Ontario, Canadá) que el tiempo mediano de los pacientes con LLA desde su llegada al hospital de tercer nivel en Canadá hasta el diagnóstico fue de 1 día y el tiempo desde su diagnóstico hasta el inicio del tratamiento también fue de 1 día.

En 32,2% el diagnóstico se demoró entre 3 a 5 días, y en un porcentaje menor, 9%, el diagnóstico se retrasó entre 6 a 31 días. En relación a otros estudios a nivel nacional, Peñafiel-Castro (83) reportó que el intervalo de tiempo entre la primera atención médica y la confirmación del diagnóstico de LLA en la mayoría de casos (61%) fue de 16 a 30 días en el Hospital del Niño Dr. Francisco Icaza Bustamante en el año 2020.

Cabe recalcar que, en el presente estudio, el tiempo desde el diagnóstico de LLA hasta la referencia a otro hospital para recibir tratamiento oncológico en la mayoría de casos (71% n=125) fue de 8 días o menos.

Los resultados de los valores de leucocitos en la primera biometría realizada a los pacientes se dividieron en grupos según los rangos que se consideran como leucopenia (menor a 4.500/ μ L), rangos que se pueden considerar dentro de valores adecuados para todos los grupos de edad (desde 4.500-10.000/ μ L y otro grupo de

10.001 a 14.500/ μ L), un grupo con elevación de leucocitos (valores de 14.501 a 50.000/ μ L) y finalmente los que presentaron hiperleucocitosis con leucocitos superiores a 100.000. Estos son valores que se pueden comparar con otros estudios similares de diferentes regiones.

El grupo de pacientes que debutaron con leucopenia (leucocitos menores a 4.500/ μ L) en el presente estudio fue de 22,7% (n=40). Jaime-Pérez et al. (54) reportó que el 36,1% de los 203 pacientes con LLA en su estudio presentó leucopenia. Además, Jaime-Pérez et al. (54) en ese mismo estudio de México también encontró un mayor porcentaje (36,6%) de pacientes con elevación de leucocitos (mayor a 14.500/ μ L) en comparación con el 24% evidenciado en este estudio.

Veinticinco pacientes (14,2%) del presente estudio presentaron hiperleucocitosis (leucocitos mayores a 100.000/ μ L). Este resultado es similar al de Ramírez et al. (56) que demostraron que el 13.9% de pacientes con debut de LLA en SOLCA Guayaquil tuvieron hiperleucocitosis.

Se contabilizó los pacientes que presentaron la fórmula leucocitaria de la primera biometría con el 50% o más de linfocitos, es decir una linfocitosis relativa, encontrándose que el 79% de los pacientes presentaron linfocitos elevados, característico de la LLA.

La anemia, manifestada como la presentación de hemoglobina menor a 11g/dl, fue un hallazgo importante; el 89.7% de los pacientes estudiados presentaron anemia en su primera biometría realizada al llegar al hospital. De la misma manera, Jaime-Pérez et al. (54) publicaron que la mayoría (82.9%) de los pacientes en México presentaron hemoglobina menor a 11g/dl en su primera biometría. Igualmente, Guerrero-Quiroz et al. (55) demostró que el 71% de los niños/as con debut de LLA presentaron hemoglobina menor a 10g/dl, esto fue a nivel nacional un estudio realizado en SOLCA Cuenca.

La trombocitopenia, considerada como valores de plaquetas menores a 150.000/uL, se encontró en la mayoría de los pacientes, 70,4%. Comparativamente, Jaime-Pérez et al. (54) indicó que la trombocitopenia fue encontrada en el 82,9% de los pacientes de una población latina de 203 niños con LLA en México en 2019.

Se determinó además que, de los pacientes que tuvieron registros de la clasificación FAB (French-American-British) de sus células blásticas, la mayoría, 55,9%, eran de clasificación L2. De la clasificación L1 se registraron 25.4% de los casos y sólo un caso fue de morfología L3. Además, un 15.3% registraron

características tanto de L1 como de L2. Ramírez et al. (56) encontraron que la morfología de los blastos predominantes fue L1 en una población en SOLCA Guayaquil; este dato difiere pero podría ser debido a que en la mayoría de los casos del presente estudio no se registró la clasificación morfológica FAB.

16. CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica aguda es la forma más frecuente de leucemia en niños, en este estudio se registró un discreto incremento en los años de estudio, parecido a la tendencia internacional.

El grupo de edad mayormente afectado fue el de menores de 5 años, con un mínimo predominio de sexo masculino.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes, fueron palidez, fiebre, adenopatías, hepato y esplenomegalia; y menos común fue la presencia de alguna forma de sangrado.

La manifestación clínica menos frecuente fue el dolor óseo, siendo importante acotar que estos fueron los pacientes con mayor tiempo de evolución antes de establecer el diagnóstico; la importancia de esto radica en que el dolor musculoesquelético puede ser confundido con dolor de otro origen, reumático por ejemplo.

En cuanto a las características hematológicas, la mayoría de los casos presentó compromiso de las tres líneas celulares, anemia, trombocitopenia y linfocitosis relativa, pero es importante mencionar que un porcentaje significativo presentó conteo de leucocitos dentro de cifras normales (entre 4.500/uL hasta 14.500/uL) y se halló hiperleucocitosis sólo en un pequeño porcentaje.

Una historia clínica detallada y examen físico cuidadoso con la búsqueda intencionada de síndrome infiltrativo, más una adecuada interpretación del hemograma permitirá identificar a los pacientes con sospecha de leucemia linfoblástica.

17. RECOMENDACIONES

- La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad oncológica más frecuente en la edad pediátrica, es indispensable que pediatras y médicos de atención primaria tengan el conocimiento clínico para identificar los casos oportunamente.
- En el análisis de los resultados surge la recomendación de que el conjunto de manifestaciones clínicas de palidez, fiebre, adenopatías y hepatoesplenomegalia son muy sugestivos y que deberían hacer sospechar urgentemente de leucemia, aunque aisladamente sean síntomas inespecíficos.
- Aunque el tiempo que permanecieron hospitalizados la mayoría de los pacientes antes de su diagnóstico de LLA fue de 2 días o menos, hubo un porcentaje significativo (32,2%) en donde el diagnóstico tardó entre 3 a 5 días, y en un porcentaje menor, 9%, el diagnóstico se retrasó entre 6 a 31 días. La evaluación de los tiempos desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico y tratamiento es una brecha importante en la investigación de la LLA pediátrica por lo que se recomienda realizar intervenciones para mejorar estos tiempos.
- La interpretación correcta del hemograma es fundamental, considerando que el recuento de glóbulos blancos en el debut de los niños/as con LLA es muy variado; la mitad de los pacientes fluctúa entre leucopenia y valores normales de glóbulos blancos, el 27% presentó leucocitos elevados y sólo el 14% presentó hiperleucocitosis.
- La tardanza en la sospecha y/o diagnóstico de la enfermedad podría estar influido por tratarse de sintomatología muy inespecífica y frecuente en otras patologías de presentación común, a la demora en búsqueda de atención especializada y por falta de acceso a los servicios de salud.
- Se sugiere para próximos estudios relacionar las manifestaciones clínicas y la biometría inicial con el tipo de leucemia linfoblástica aguda considerando su linaje B, T o mixta según su inmunotipificación.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. EMC - Pediatría [Internet]. 2021;56(1):1–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178921447207>
2. Jastaniah W, Essa MF, Ballourah W, Abosoudah I, Al Daama S, Algiraigri AH, et al. Incidence trends of childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia: Increasing incidence or competing risks? Cancer Epidemiol [Internet]. 2020;67:101764. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782120300989>
3. Hubbard AK, Spector LG, Fortuna G, Marcotte EL, Poynter JN. Trends in international incidence of pediatric cancers in children under 5 years of age: 1988–2012. JNCI Cancer Spectr. 2019;3(1):1–8.
4. Abboud MR, Ghanem K, Muwakkit S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middle-income countries: disease characteristics and treatment results. Curr Opin Oncol. 2014 Nov;26(6):650–5.
5. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Int [Internet]. 2018;60(1):4–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/ped.13457>
6. Camitta BM, Nigro L Lo. Editor ' s Note Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 2013;35(4):245–52.
7. Carmona Cuevas A. Características de pacientes pediátricos con recién diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con protocolo St Jude total XV en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. 2020;
8. Espinoza Diaz C, Rivadeneira Campoverde J, Alvarez Silva S, Rodriguez Cajiao

- F, Aviles Jaya A, Rivera Perez J, et al. Epidemiological behavior of cancer in children and adolescents. *Revistaavft* [Internet]. 2019;38(3):350–6. Available from: <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>,
9. Eva Steliarova-Foucher, Murielle Colombet, Lynn A G Ries, Florencia Moreno, Anastasia Dolya, Freddie Bray, Peter Hesselting HYS, Charles A Stiller and the I-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2 [Internet]. 2017;18:719–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/%0AS1470-2045\(17\)30186-9](http://dx.doi.org/10.1016/%0AS1470-2045(17)30186-9)
 10. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). La próxima frontera: desarrollo humano y el Antropoceno N. *Inf sobre Desarro Hum* 2020 [Internet]. 2021;189–93. Available from: <https://hdr.undp.org/sites/default/files/Country-Profiles/es/ECU.pdf>
 11. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia : A Preventable Disease. *Pediatrics*. 2016;138(November 2016).
 12. Barrington-trimis JL, Cockburn M, Metayer C, Gauderman WJ, Wiemels J, Mckean-cowdin R, et al. Trends in Childhood Leukemia Incidence Over Two Decades from 1992-2013. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1–20.
 13. (World Health Organization). Incidence of Childhood Leukæmia. *Eur Environ Heal Infomation Syst*. 2009;
 14. Reis RDS, Santos MDO, Camargo B De, Oliveira FP, Claudio L, Thuler S, et al. Early childhood leukemia incidence trends in Brazil. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;0018(March).
 15. Calle Dávila M del C, Mallqui Osorio M, Beingolea More L. SITUACIÓN DEL CÁNCER EN LA REGIÓN ANDINA [Internet]. I. Clavo Ortiz Y, editor. ORGANISMO ANDINO DE SALUD – CONVENIO HIPÓLITO UNANUE, 2022. Lima, Perú: Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue;

2022. 1–133 p. Available from:
[https://www.orasconhu.org/sites/default/files/file/webfiles/doc/SITUACION
DEL CANCER_v1_0.pdf](https://www.orasconhu.org/sites/default/files/file/webfiles/doc/SITUACION_DEL_CANCER_v1_0.pdf)

16. Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2021;71(PB):101662. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101662>
17. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Rous B SC. International Incidence of Childhood Cancer, Volume 3. [Internet]. Vol. III, Lyon: International Agency for Research on Cancer, in press. Classification of tumours. In: Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Shin HY, Hesseling P, Stiller CA, editors. 2017. Available from: <https://iicc.iarc.fr/results/registry-specific-tables/america-latin-ecuador-5-registries.pdf>
18. Juliana A, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-castillejo M. Atención Primaria Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Atención Primaria* [Internet]. 2014;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>
19. Turner M, Wigle D, Krewski D. Review Residential Pesticides and Childhood Leukemia : A Systematic Review. *Environ Health Perspect*. 2010;118(1):33–41.
20. Bailey HD, Infante-rivard C, Metayer C, Clavel J, Lightfoot T, Kaatsch P, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia : Findings from the childhood leukemia international consortium. 2015;2663(June):2644–63.
21. Maele-fabry G Van, Lantin A, Hoet P, Lison D. Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia : A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* [Internet]. 2011;37(1):280–91. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2010.08.016>

22. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect.* 2007;115(1):138–45.
23. Petridou ET, Georgakis MK, Erdmann F, Ma X, Heck JE, Auvinen A, et al. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. 2018;0123456789.
24. Contreras ZA, Hansen J, Ritz B, Olsen J, Yu F, Heck JE. Parental age and childhood cancer risk: A Danish population-based registry study. *Cancer Epidemiol.* 2017 Aug;49:202–15.
25. Karalexi MA, Dessypris N, Skalkidou A, Biniaris-Georgallis S-I, Kalogirou EI, Thomopoulos TP, et al. Maternal fetal loss history and increased acute leukemia subtype risk in subsequent offspring: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2017 Jun;28(6):599–624.
26. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, Westergaard T, Thomassen H, Forestier E, et al. Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Oct;96(20):1549–56.
27. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(16):1541–52.
28. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest.* 2005;23(1):60–75.
29. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic

- leukemia. *Nat Genet.* 2009 Sep;41(9):1001–5.
30. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2009 Sep;41(9):1006–10.
 31. Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijayakrishnan J, et al. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nat Genet.* 2010 Jun;42(6):492–4.
 32. Rudant J, Orsi L, Bonaventure A, Goujon-Bellec S, Baruchel A, Petit A, et al. ARID5B, IKZF1 and non-genetic factors in the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia: the ESCALE study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121348.
 33. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524–39.
 34. Bueno C, Tejedor JR, Bashford-Rogers R, González-Silva L, Valdés-Mas R, Agraz-Doblás A, et al. Natural history and cell of origin of TCF3-ZNF384 and PTPN11 mutations in monozygotic twins with concordant BCP-ALL. *Blood.* 2019;134(11):900–5.
 35. Roberts KG, Mullighan CG. The biology of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(7):1–22.
 36. Carroll AJ, Shago M, Mikhail FM, Raimondi SC, Hirsch BA, Loh ML, et al. Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Genet.* 2019 Oct;238:62–8.
 37. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young

- Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Aug;36(22):2306–14.
38. Garcia Melendez IM, Meza Medina EA, Pérez Cabada C, Olvera Vallejano DF, García Meléndez RE, Castro Medina DM. Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños en el Hospital Pediátrico de Sinaloa en el periodo 2017-2021. *Med e Investig Univ Autónoma del Estado México*. 2023;11(1):6.
 39. Correa AMP, Castillo MCC. Leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes. *Soc Lucha contra la Leucemia y el Linfoma Tak Oncol Evidentia*. 2021;1:1–84.
 40. Lassaletta Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integr*. 2016;20(6):380–9.
 41. 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.
 42. Horton T, Steuber C, Aster J. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children- UpToDate. 2021;1–29.
 43. Del Rosal Rabes T, Baquero Artigao F. Adenitis cervical. *Pediatr Integr*. 2018;22(7):307–15.
 44. King SK. Lateral neck lumps: A systematic approach for the general paediatrician. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(11):1091–5.
 45. Kelly MN, Tuli SS, Usher S, Tuli SY. A 6-Year-Old With Acute-Onset Generalized Lymphadenopathy. *J Pediatr Heal Care [Internet]*.

2012;26(6):465–70.

Available

from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2012.07.001>

46. Brix N, Hasle H, Rosthøj S, Herlin T. Characteristics of children with acute lymphoblastic leukemia presenting with arthropathy. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2455–63.
47. Civino A, Alighieri G, Prete E, Caroleo AM, Magni-Manzoni S, Vinti L, et al. Musculoskeletal manifestations of childhood cancer and differential diagnosis with juvenile idiopathic arthritis (ONCOREUM): a multicentre, cross-sectional study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021 Jul 1;3(7):e507–16. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00086-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00086-2)
48. Steele M, Narendran A. Mechanisms of defective erythropoiesis and anemia in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ann Hematol*. 2012 Oct;91(10):1513–8.
49. de Hematología O y MT de la SA de P. Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral. *Arch argent pediater* [Internet]. 2020;118(2):s59–63. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n2a35s.pdf>
50. Salmorán HO, Sevilla AE, Hurtado Monroy R. Síndrome de lisis tumoral Tumor lysis syndrome. *Acta Médica Grup Ángeles* [Internet]. 2020;18(2):177–84. Available from: www.medigraphic.com/actamedica
51. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 1988 Aug;35(4):789–814.
52. Ingram LC, Fairclough DL, Furman WL, Sandlund JT, Kun LE, Rivera GK, et al. Cranial nerve palsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1991 May;67(9):2262–8.

53. Paryani SB, Donaldson SS, Amylon MD, Link MP. Cranial nerve involvement in children with leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1983 Sep;1(9):542–5.

54. Jaime-Pérez JC, García-Arellano G, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center. *Hematol Transfus Cell Ther [Internet]*. 2019;41(1):57–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.05.010>

55. Guerrero Quiroz EI, Peñafiel Martínez EC, Sempértegui Cárdenas PX (3). Características Del Primer Hemograma, Al Momento Del Diagnóstico De Leucemia Linfoblástica Aguda, En Los Niños Del Instituto Del Cáncer Solca-Cuenca. *Rev Fac Cienc Méd Univ Cuenca Diciembre [Internet]*. 2016;34(3):63–8. Available from: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/1229/1068>

56. Juan Ramírez Pico, Luis Espín Custodio, Andrés González Cabrera DAS. Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría [Internet]. Vol. 29, Solca. Guayaquil: SOLCA; 2019. p. 29. Available from: <http://roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/89>

57. Labrador B R, Valido V D, Campo D MC. Valor del leucograma en el proceso diagnóstico del paciente pediátrico. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet]*. 2022;26(6):1–11. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942022000600021&lng=es&nrm=iso&tlng=es

58. Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. *The Harriet Lane Handbook*. 22nd ed. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Philadelphia, USA: Elsevier; 2021. 893 p.

59. Rodríguez González R, Ramírez Pacho EL, Pérez Valdés Y. Actualización clínica sobre leucemias agudas en edades pediátricas. *Rev Progaleno*. 2022;5(2):110–23.
60. Bain BJ, Estcourt L. FAB Classification of Leukemia [Internet]. Vol. 3, *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*. Elsevier Inc.; 2013. 5–7 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00515-5>
61. Giménez VG. Genética en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: impacto pronóstico. *Hematol XXV Congr Argentino Hematol* [Internet]. 2021;25(13):491–504. Available from: <https://books.google.es/books?hl=es&lr&id=Qp5MEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA491&dq=alteraciones+citogenéticas+en+leucemia+linfoblástica+aguda+en+pediatria&ots=Aoynqxz5B-&sig=zIhRULzc806eD20aegx50ooMIvM#v=onepage&q=alteraciones+citogenéticas+en+leucemia+linfoblástica>
62. Clappier E, Grardel N, Bakkus M, Rapon J, De Moerloose B, Kastner P, et al. IKZF1 deletion is an independent prognostic marker in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, and distinguishes patients benefiting from pulses during maintenance therapy: Results of the EORTC Children's Leukemia Group study 58951. *Leukemia*. 2015;29(11):2154–61.
63. Cedeño Mera R, Villaprado Meza C. Experiencia en la terapia de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en SOLCA de Manabí. *Rev Sinapsis* [Internet]. 2021;1(19). Available from: <https://orcid.org/0000-0003-3731-0822>
64. Schrappe M, Bleckmann K, Zimmermann M, Biondi A, Möricke A, Locatelli F, et al. Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Jan;36(3):244–53.

65. Kato M, Ishimaru S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, et al. Long-term outcome of 6-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia*. 2017 Mar;31(3):580–4.
66. Jeha S, Pei D, Choi J, Cheng C, Sandlund JT, Coustan-Smith E, et al. Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Oct 28;37(35):3377–91. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01692>
67. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Grell K, Abrahamsson J, Albertsen BK, et al. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia*. 2020 Feb;34(2):336–46.
68. Shen S, Chen X, Cai J, Yu J, Gao J, Hu S, et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Mar;6(3):358–66.
69. Seyfried F, Demir S, Hörl RL, Stirnweiß FU, Ryan J, Scheffold A, et al. Prediction of venetoclax activity in precursor B-ALL by functional assessment of apoptosis signaling. *Cell Death Dis* [Internet]. 2019;10(8):571. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1801-0>
70. Diaz-Flores E, Comeaux EQ, Kim KL, Melnik E, Beckman K, Davis KL, et al. Bcl-2 Is a Therapeutic Target for Hypodiploid B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res*. 2019 May;79(9):2339–51.
71. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar;376(9):836–47.

72. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018 Apr;131(14):1522–31.
73. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan L, Borowitz MJ, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Eff. *Blood* [Internet]. 2019 Nov 21;134(Supplement_2):LBA-1-LBA-1. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-132435>
74. Schrappe M, Moricke A, Reiter A, Henze G, Welte K, Gadner H, et al. Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr*. 2013 May;225 Suppl:S62-72.
75. Carroll WL, Devidas M, Raetz EA. NIH Public Access. Carroll, W L, Devidas, M, Raetz, E A (2014) NIH Public Access Natl Inst Heal 60(6), 957–963 <https://doi.org/101002/pbc24420ChildrenNational Inst Heal>. 2014;60(6):957–63.
76. Jaime-Pérez JC, López-Razo ON, García-Arellano G, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, González-Llano O, et al. Results of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-middle Income Country: 10 Year Experience in Northeast Mexico. *Arch Med Res*. 2016 Nov;47(8):668–76.
77. Dai, Qingkai; Liu, Rui; Wang, Yuefang; Ye, Lei; Peng, Luyun; Shi, Rui; Guo, Siqi; He, Jiajing; Yang, Hao; Zhang, Ge; Jiang Y. Longer Time Intervals From Symptom Onset to Diagnosis Affect the Overall Survival in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(6):285-292(8).

78. Baker JM, To T, Beyene J, Zagorski B, Greenberg ML, Sung L. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based study. *Leuk Res* [Internet]. 2014;38(2):204–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212613004153>
79. Hailu A, Mekasha A, Hailu D, Fentie AM, Korones DN, Gidey AM. Impact of Delay Prior to Treatment in Ethiopian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Heal Med Ther*. 2023;Volume 14(May):147–57.
80. Lins MM, Amorim M, Vilela P, Viana M, Ribeiro RC, Pedrosa A, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(7):271–6.
81. Bernbeck B, Wüller D, Janssen G, Wessalowski R, Göbel U, Schneider DT. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Pädiatrie*. 2009;221(6):369–73.
82. Ahmad I, Ghafoor T, Ullah A, Naz S, Tahir M, Ahmed S, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years' Experience From a Low- and Middle-Income Country. *JCO Glob Oncol*. 2023;(9).
83. CASTRO-PEÑAFIEL DD. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN NIÑOS 0-15 AÑOS EN EL HOSPITAL FRANCISCO ICAZA BUSTAMANTE AÑO 2018-2020. Vol. 10. UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO.; 2021.

19. ANEXOS

Anexo 1: Formulario de Recolección de Datos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT E. DESDE ENERO 2015 HASTA DICIEMBRE 2020: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos Clínicos de Identificación del Paciente			
Historia Clínica	Edad (al momento del diagnóstico)	años	meses
Sexo	Fecha de nacimiento:		
H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Fecha de diagnóstico:		# días previo a dx:
	Fecha de ingreso:		# días hospitalizado:
Datos Clínicos			
Diagnóstico definitivo de leucemia	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Presencia de fiebre	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Tiempo de evolución: _____
Presencia de sangrado en piel o mucosas.	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Localización:
			<ul style="list-style-type: none"> • Petequias <input type="checkbox"/> • Equimosis <input type="checkbox"/> • Epistaxis <input type="checkbox"/> • Gingivorragia <input type="checkbox"/>
Presencia de dolor óseo previo a su ingreso	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Tiempo de evolución: _____
Presencia de adenopatías localizadas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Localización:
			<ul style="list-style-type: none"> • Adenopatías cervicales <input type="checkbox"/> • Adenopatías inguinales <input type="checkbox"/> • Adenopatías axilares <input type="checkbox"/> • Otros <input type="checkbox"/> Especifique: _____
Presencia de hepatomegalia o esplenomegalia al ingreso	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Localización:
			<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia <input type="checkbox"/> • Esplenomegalia <input type="checkbox"/> • Hepato-esplenomegalia <input type="checkbox"/>
Presencia de palidez al ingreso	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Tiempo de evolución: _____
Tiempo de evolución de toda la sintomatología	Tiempo de evolución:		
			<ul style="list-style-type: none"> • Menos de 1 mes <input type="checkbox"/> • 1 a 2 meses <input type="checkbox"/> • Mayor a 3 meses <input type="checkbox"/>
Trastornos de leucocitos	Valor de leucocitos: _____ / μ L		
			<ul style="list-style-type: none"> • Glóbulos blancos menores a 4 500/μL <input type="checkbox"/> • Desde 4 500/μL hasta 10.000/μL <input type="checkbox"/> • Mayores a 10.000/μL hasta 14.500/μL <input type="checkbox"/> • Desde 14.501/μL hasta 50.000/μL <input type="checkbox"/> • Desde 50.001/μL hasta 100.000/μL <input type="checkbox"/> • Mayores a 100.000/μL <input type="checkbox"/>
	Porcentaje de Linfocitos:.....		Neutrófilos:
Alteraciones en el valor de hemoglobina	Valor de hemoglobina: _____ / g/dl		
			<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina menor a 7 g/dl <input type="checkbox"/> • Desde 7.1 a 10.9 g/dl <input type="checkbox"/> • Desde 11 a 14 g/dl <input type="checkbox"/> • Mayor a 14 g/dl <input type="checkbox"/>
Número de plaquetas	Valor de plaquetas: _____ / μ L		
			<ul style="list-style-type: none"> • Número de plaquetas menor a 20 000/ μL <input type="checkbox"/> • Plaquetas desde 20 000/ μL hasta 99.999/ μL <input type="checkbox"/> • Plaquetas desde 100 000/ μL hasta 149 999/ μL <input type="checkbox"/> • Plaquetas desde 150 000/ μL hasta 350 000/ μL <input type="checkbox"/> • Plaquetas mayor a 350 000/ μL <input type="checkbox"/>
Morfología de leucocitos (según la clasificación de French-American-British)	<ul style="list-style-type: none"> • L1 <input type="checkbox"/> • L2 <input type="checkbox"/> • L3 <input type="checkbox"/> • No especificado <input type="checkbox"/> • Otro: <input type="checkbox"/> 		



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **ANITA LORENA MEDINA ARIAS**, con C.C: # **0301980389** autora del trabajo de titulación: **Características clínicas y hematológicas de los pacientes ingresados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020** previo a la obtención del título de **PEDIATRA** 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, enero 2024

f. _____

Nombre: **Anita Lorena Medina Arias**

C.C: **0301980389**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Características clínicas y hematológicas de los pacientes ingresados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020.		
AUTOR(ES)	Anita Lorena Medina Arias		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dra. Margot Teresa Orellana Vásquez		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Escuela de Graduados de Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Enero 2024	No. DE PÁGINAS:	73
ÁREAS TEMÁTICAS:	Leucemia linfoblástica aguda, características clínicas y características hematológicas de pacientes pediátricos con LLA		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Leucemia infantil, biometría, características clínicas, palidez, fiebre, adenopatías		

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad oncológica más frecuente en la edad pediátrica, de ahí la importancia de este estudio cuyo objetivo fue describir las características clínicas y hematológicas de la primera biometría de los pacientes atendidos con LLA en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. desde enero 2015 hasta diciembre 2020. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal cuya población estuvo conformada por 176 pacientes de 1 mes a 17 años 11 meses de edad. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y recopilados en un formulario, posteriormente se realizó un análisis univariado mediante medidas de tendencia central para los datos cuantitativos, y para los datos cualitativos porcentajes y frecuencias. **RESULTADOS:** Los menores de 5 años representaron el 38% de la población, constituyendo el grupo etario más numeroso. La moda de la edad fue 4 años 11 meses. Hubo un leve predominio del sexo masculino (relación hombre:mujer de 1,05:1). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron palidez (94,9%), fiebre (78,4%), adenopatías (74,4%) y hepatoesplenomegalia (67%), menos frecuente fue el dolor óseo. El tiempo de evolución entre el eventual inicio de los síntomas fue mayor a 15 días en el 55,7%. Los hallazgos más frecuentes en el hemograma inicial fueron: hemoglobina <11g/dl (89,8%), trombocitopenia (70,5%), leucopenia (22,7%) hiperleucocitosis (14,2%). **CONCLUSIONES:** Es indispensable el conocimiento de los datos clínicos y de laboratorio que se presentan con mayor frecuencia para poder identificar oportunamente la leucemia linfoblástica aguda en niños/as.

PALABRAS CLAVE: Leucemia infantil, biometría, características clínicas, palidez, fiebre, adenopatías.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common oncological disease in pediatrics, hence the importance of this study that described the clinical and hematological characteristics of the first biometry of patients diagnosed with ALL at the Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. from January 2015 to December 2020. **MATERIALS AND METHODS:** This is a descriptive, observational, retrospective cross-sectional study with a population made up of 176 patients aged from 1 month to 17 years 11 months of age. The data were obtained from the medical records and compiled in a form, subsequently a univariate analysis was carried out using measures of central tendency for the quantitative data, and for the qualitative data, percentages and frequencies. **RESULTS:** Children under 5 years of age

represented 38% of the population, constituting the largest age group. The mode age was 4 years 11 months. There was a slight predominance of the male sex (male: female ratio of 1.05:1). The most frequent clinical manifestations were paleness (94.9%), fever (78.4%), lymphadenopathy (74.4%) and hepatosplenomegaly (67%), less common was bone pain. The evolution time between the eventual onset of symptoms was greater than 15 days in 55.7%. The most frequent findings in the initial blood count were: hemoglobin <11g/dl (89.8%), thrombocytopenia (70.5%), leukopenia (22.7%), hyperleukocytosis (14.2%). **CONCLUSIONS:** Knowledge of the clinical and laboratory data that occur most frequently is essential to be able to promptly identify acute lymphoblastic leukemia in children.

KEYWORDS: Childhood leukemia, biometry, clinical characteristics, paleness, fever, lymphadenopathy.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-984999309	E-mail: anitalorenamedina89@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vincés Balanzategui, Linna Betzabeth	
	Teléfono: +593-987165741	
	E-mail: linna.vinces@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):		