



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**HALLAZGOS CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICOS EN NIÑOS CON  
LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA  
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2014-2016**

PRESENTADO POR  
**YANINA SERENIT MUCHA SANCHEZ**

ASESOR  
**FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
HEMATOLOGIA**

**LIMA – PERÚ  
2018**



**Reconocimiento - No comercial**

**CC BY-NC**

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**HALLAZGOS CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICOS EN NIÑOS CON  
LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA  
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2014-2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
HEMATOLOGIA**

**PRESENTADO POR  
YANINA SERENIT MUCHA SANCHEZ**

**ASESOR  
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

**LIMA, PERÚ**

**2018**

## ÍNDICE

## Páginas

Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	3
1.4.1. Importancia	3
1.4.2. Viabilidad	4
1.5 Limitaciones	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definición de términos básicos	30
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	32
3.2 Variables y su operacionalización	32
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Diseño metodológico	35
4.2 Diseño muestral	35
4.3 Procedimientos de recolección de datos	36
4.4 Procesamiento y análisis de datos	37
4.5 Aspectos éticos	37
<b>CRONOGRAMA</b>	38
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, con una incidencia anual en los EE. UU. de 30 casos por millón de habitantes en menores de 20 años.<sup>1</sup>

En un inicio la leucemia aguda era considerada como una enfermedad mortal o con algunas remisiones parciales de la enfermedad, pero que, con el avance tecnológico y disponibilidad de nuevas estrategias terapéuticas, la sobrevida ha mejorado en los últimos años.

Actualmente según la OPS/OMS, la leucemia linfoblástica aguda tiene una sobrevida a 5 años que supera el 70%<sup>2</sup>. Sin embargo, la situación es diferente en países en desarrollo, donde se estima que la sobrevida es entre un 10 y 20% menor<sup>2</sup>, a esto cabe mencionar que entre los factores que podrían contribuir a esta situación sería el diagnóstico tardío, el limitado acceso al tratamiento, abandono al tratamiento por la idiosincrasia de la población, así como a la poca disponibilidad de nuevas estrategias terapéuticas para las enfermedades oncohematológicas que dificultan y limitan el manejo de estas patologías como sucede en nuestro país.

En el Perú, según el Ministerio de Salud (MINSA), la incidencia es de 3 a 4 casos por 100 mil habitantes, con una mortalidad de 120 menores de edad al año.

Si bien es cierto la leucemia es una enfermedad no prevenible, pero si puede ser diagnosticado oportunamente, lo que aumenta la oportunidad de curación a los pacientes, por tal motivo el estado peruano creo el Plan Esperanza, con la finalidad de asegurar el acceso a los servicios de salud oncológicos a la población, estos servicios incluyen promoción, prevención, detección temprana, diagnóstico definitivo, estadiaje, tratamiento y cuidado paliativo al paciente que se ve afectada por algún tipo de neoplasia.

En las últimas décadas, gracias al avance en la biología celular, patogénesis y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, hemos podido evidenciar un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a largo plazo, como ya lo hemos mencionado; por lo que es importante la sospecha clínica, soporte adecuado así como la derivación a la brevedad a centros de mayor capacidad resolutive, donde se pueda realizar el diagnóstico definitivo e iniciar el tratamiento adecuado y oportuno.

Es por tal motivo que debido a la ausencia de datos clínico – epidemiológicos en pacientes con diagnóstico de LLA en niños (>1 año y < de 14 años) atendidos en el hospital Alberto Sabogal Sologuren, este trabajo se realiza ya que es muy importante su conocimiento, por ser esta una patología frecuente que aqueja a nuestra población infantil.

Este estudio tiene como finalidad estratificar el riesgo con los hallazgos, así como nos permita determinar la forma de presentación clínica frecuente, procedencia, inmunofenotipo de leucemia, analítica al debut (hemograma), respuesta al tratamiento en Aspirado de medula ósea (AMO) y citometría de flujo (este estudio se analizara hasta la fase de inducción de la quimioterapia), grupo étnico, sexo, citogenética, panel molecular, estos datos clínico epidemiológicos son de gran ayuda al clínico porque nos permitirá conocer el contexto individual del paciente, valorar el pronóstico de la enfermedad y así individualizar el manejo.

Cabe mencionar que dichos hallazgos van a afectar las decisiones clínicas en nuestra práctica médica diaria, razón por la cual este estudio se realizó para conocer las características epidemiológicas y clínicas en los pacientes atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el periodo del 2014 al 2016.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los hallazgos clínicoepidemiológicos en niños con leucemia linfática aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2014-2016?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Conocer los hallazgos clínicoepidemiológicos en niños con leucemia linfática aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2014-2016

### **1.3.2 Objetivos específicos**

**1.3.2.1** Describir la forma de presentación clínica, grupo poblacional y estratificación de riesgo más frecuente en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

**1.3.2.2** Analizar el hallazgo de laboratorio más frecuente al debut (hemograma) en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

**1.3.2.3** Precisar los riesgos al evaluar forma de presentación clínica al debut, hallazgos de laboratorio, fenotipo de leucemia, Citogenética, Biología molecular, respuesta en sangre periférica en el día +8 de corticoterapia, hallazgos en el estudio medula ósea en el día +15 así como al finalizar cada fase y Enfermedad mínima residual en la Inducción IA, IB.

**1.3.2.4** Describir la asociación entre los hallazgos clínicoepidemiológicos y el pronóstico de la enfermedad en los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

El presente estudio está dirigido a conocer las características clínicoepidemiológicas, y la estratificación del riesgo en pacientes con

diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el hospital Alberto Sabogal Sologuren, por ser esta la neoplasia más frecuente en la infancia, presentándose una incidencia entre 2,5 - 3 casos al año por cada 100 000 niños menores de 15 años.<sup>3</sup>

Para ello se revisarán las historias clínicas de los pacientes entre > 1 año y < 14 años que fueron ingresados al servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, lo cual nos permitirá conocer en nuestro medio su forma de presentación clínica, grupo etéreo, sexo, procedencia, hallazgos de laboratorio al debut(hemograma), citogenética y biología molecular así como respuesta al tratamiento hasta la fase de inducción y que esto nos permita estratificar el riesgo de la enfermedad y por consiguiente evaluar el pronóstico de la misma, el cual es de vital importancia en nuestra practica medica diaria.

#### **1.4.2 Viabilidad**

Este estudio será financiado por recursos propios, la información será obtenida de los registros de historias clínicas de todo aquel paciente atendido en el servicio de Hematología entre el periodo del 2014 al 2016, obteniendo una muestra significativa siendo este estudio no experimental.

#### **1.4.3 Limitaciones**

Este estudio se realizará revisando las historias clínicas de los pacientes entre >1 año y < 14 años del servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren desde agosto del 2014 a agosto del 2016.

Además, se utilizará para clasificación de riesgo los protocolos usados por el servicio, así como las fuentes disponibles actuales.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En 1999, Myriam Campbell B et al, realizó un estudio retrospectivo en 100 pacientes que recibieron tratamiento en el Hospital Roberto del Río por un periodo de 6 años. Dicha investigación determinó las características al diagnóstico de los pacientes con LLA, evidenciándose una prevalencia del 62% en varones, 60% entre 1 y 6 años. En relación con la presentación clínica, se halló compromiso del estado general (decaimiento y fatiga) en el 81% de los casos, palidez en 66% y fiebre en un 60%, y en relación con estudios de citogenética solo fueron realizados en 20 pacientes. Finalmente se concluye que una historia clínica detallada, examen clínico minucioso y adecuada interpretación de los exámenes auxiliares, permitirá al personal de salud a sospechar de esta enfermedad.<sup>3</sup>

MsC. Gretel González Gilart et al, realizó un estudio descriptivo y transversal de 94 niños con leucemia, en Cuba en el 2011, hallándose mayor prevalencia en el sexo masculino 53%, > 8 años en un 46.8%, en los hallazgos clínicos más frecuentes destaca síndrome anémico seguido de fiebre y de manifestaciones purpúrico-hemorrágicas. Con este estudio se concluye la predominancia en relación con la edad y sexo corroborándose con lo hallado por otros autores<sup>4</sup>, cabe mencionar que en este estudio no se tomó en cuenta otros factores como citogenética, biología molecular, etc.

López Facundo, N.A., et al. Realizaron un estudio prospectivo en 265 niños con LLA por un periodo 6 meses, en la cual se evaluaba características clínico-demográficas, resultados de laboratorio e inmunofenotipo, tratamiento quimioterápico y complicaciones, con ello pudieron encontrar la prevalencia de mortalidad de forma temprana fue del 16.6%, por estar asociado a algunos factores como desnutrición severa, presencia de enfermedad extramedular masiva, nivel socioeconómico malo/pésimo, infecciones y enfermedades concomitantes.<sup>5</sup>

Miguel Angel Villasís Kever., et al. Realizaron un metaanálisis de 11 estudios que incluyo 8736 con diagnóstico de LLA B y 1885 con diagnóstico de LLA-T , con la finalidad de identificar los factores relacionados con la mortalidad en niños con LLA, es así que pudo evidenciarse que existen 2 factores (edad y sexo) los más relacionados a peor pronóstico, los pacientes de sexo femenino presentan menor mortalidad que los de sexo masculino (<3%) (DMP -2.64; IC95% -2.66 / -2.62), fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). En relación a la edad, los pacientes mayores de 10 años presentan más mortalidad en relación con los niños de 1 a 9 años (DMP 13.86; IC95% 13.81 / 13.91).<sup>6</sup>

Además, cabe mencionar que en este estudio no pudieron determinar el conteo de leucocitos aislada como un factor pronóstico, pero si analizaron la clasificación NCI (edad y leucocitos), el cual nos permite predecir que aquellos niños considerados de alto riesgo presentan mayor mortalidad en relación con los de riesgo bajo (DMP 14.69; IC95% 14.65 - 14.72).<sup>6</sup>

Y en relación con las alteraciones citogenéticas, las translocaciones o re arreglos genéticos, son de mal pronóstico y se determinó que su presencia disminuye la sobrevida en los pacientes con dichas alteraciones. Entre todas las más importante es la t (9; 22) o cromosoma Filadelfia (DMP -48.43; IC95% -49.03 / -47.82), seguida de la t (4; 11) (DMP -26.99; IC95% -28.06 / -25.93) y de la t(1; 19) (DMP -1.27; IC95% -1.53 / -1.01).<sup>6</sup>

Y otros elementos factores que están asociados a un mal pronóstico, son la infiltración leucémica en el sistema nervioso central (SNC) (DMP 11.67; IC95% 11.44 - 11.90), la falta de respuesta al tratamiento de inducción, enfermedad leucémica mínima residual después del tratamiento (EMR > 1%) en médula ósea.<sup>6</sup>

Concluyendo en este estudio que es de suma importancia la continuidad en la investigación de los factores pronósticos, con la finalidad de conocer las características propias de cada lugar y por ende buscar disminuir mortalidad, y que permitirá determinar el tipo de tratamiento a instaurar según el riesgo identificado.

Armando Quero-Hernández et al, realizaron un estudio retrospectivo, del tipo transversal y descriptivo en 110 pacientes menores de 15 años de edad al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, en un periodo de 7

años, hallaron que la edad media de presentación fue 7.7 años, con un predominio del género masculino, presentando una relación de 1.2/1, en relación al conteo de leucocitos la media fue de 56,100/mm<sup>3</sup> en ambos sexos (rango 1,000 a 546,000/mm<sup>3</sup>), en referencia a las manifestaciones clínicas hallaron una prevalencia del 75% de los casos presento dolor oseo, palidez en un 99% casos, fiebre en un 78% y finalmente adenopatías generalizadas en un 40%.

Además, pudieron evidenciar en la leucemia del linaje B, la frecuencia de LLA Pre-B común CD10+ fue del 92%, LLA Pre-B CD10- (1.8%) y de células B Común (1.8%). Con dichos hallazgos este estudio concluye que los hallazgos inmufenotípicos difieren en lo reportado por otros autores.<sup>7</sup>

En el 2005, la sociedad española de Hematología y Oncología pediátrica (SEHOP) y colaboradores, realizó un estudio de 44 pacientes, en el cual pudieron hallar la mediana de edad diagnóstico de LLA fue 3 años y a predominio de sexo femenino. En relación con el inmunofenotipo se halla en el 45% de estirpe B común, seguido del Pro B en un 23%, y estirpe T en 7%. Dentro de las opciones de tratamiento 22 pacientes fueron candidatos a trasplante de medula ósea (de los cuales 17 fueron sometidos a dicho tratamiento) y el restante a tratamiento de quimioterapia. Posteriormente se evidencia a 38 meses que dichos pacientes permanecían en remisión completa en el 59% y además se pudo hallar una supervivencia libre de enfermedad (SLE) en un 58% y supervivencia global del 61%.<sup>8</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología oncohematológica en la cual se presenta la proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), pudiendo no solo infiltrar médula ósea sino también a otros órganos (SNC, testículos, etc.).

La infiltración de medula ósea va a producir pancitopenia (grados variables), así como puede tener un compromiso en diferentes órganos y/o sistemas y finalmente las causas de mortalidad son por hemorragia y/o infección.<sup>9</sup>

### **2.2.2 Incidencia**

La incidencia es de 4-5/100 000 niños al año, con una mayor prevalencia entre los 2 a 6 años.<sup>9,10</sup>

En América Latina con relación a la incidencia podemos evidenciar que en Argentina se registraron 370 casos al año en < de 15 años (30 casos/1.000.000).<sup>9</sup>

Esta patología tiene por característica tener una distribución en 2 momentos, con un primer pico en pacientes < de 20 años ( $\pm$  60%) y el segundo en mayores de 45 años (20%).<sup>9</sup> A su vez esta representa el 75 – 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 a 5 años.<sup>9,10,11</sup>

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a largo plazo, en el grupo pediátrico es aproximadamente de un 70%, y en la población adulta es de un 30 – 40%.<sup>9</sup>

En nuestro ámbito según la guía del Instituto de Salud del Niño-San Borja de Agosto del 2016, la incidencia es de 3-4 casos por 100 000 niños. Además de representar el 35% de las enfermedades malignas en la infancia, siendo la primera causa de cáncer infantil en el Perú. La incidencia máxima se establece entre los 2 y 5 años y a predominio del sexo masculino.<sup>12</sup>

### **2.2.3 Etiología**

La etiología de la LLA es desconocida hasta el momento, pero se han asociado factores de riesgo para presentar la enfermedad como:<sup>12,13</sup>

- Ambientales: Benceno, Exposición a altas dosis de radiación (ejemplo en ataque nuclear en Hiroshima y Nagasaki).
- Ocupacionales: Uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.
- Factores hereditarios: Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Butron, Síndrome de ataxia – telangiectasia.

- Tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia.
- Fármacos.
- Estilo de vida: tabaquismo, alcoholismo, dieta rica en nitratos, personal de salud.
- Agentes infecciosos, sobre todo virales, como causas de enfermedades neoplásicas

#### 2.2.4 Diagnóstico

##### **Criterios diagnósticos**

Recuento de  $\geq 20\%$  de linfoblastos en medula ósea (MO) mediante frotis de aspirado de aspirado de medula ósea y/o en sangre periférica, biopsia de hueso con marcadores de inmunohistoquímica o citometría de flujo.<sup>11,12</sup>

Pero podemos observar que en el Grupo LAL/SEHOP -PETHEMA, establecen como diagnóstico en la observación morfológica de  $\geq 25\%$  de blastos de línea linfocítica en médula ósea (MO).<sup>8</sup> Y según el WHO 2008, la infiltración de blastos para el diagnóstico es  $>20\%$ <sup>14</sup>.

Cabe mencionar que para este estudio se establece como diagnóstico de LLA, la presencia de  $\geq 20\%$  blastos en medula ósea mediante frotis de sangre de sangre medular y/o en sangre periférica, biopsia de hueso y citometría de flujo<sup>15,16</sup>.

##### **Presentación clínica**

No se describe un cuadro clínico específico, pero los signos y síntomas más frecuentes al diagnóstico son los relacionados con la insuficiencia medular: Síndrome anémico (palidez, fatiga, cefalea, etc.), Trombocitopenia (sangrado mucocutáneo) y Neutropenia (infecciones).<sup>10,11</sup>

El 65% de los pacientes puede presentar hepatoesplenomegalia, en la gran mayoría asintomática. La duración de los síntomas puede durar días e incluso meses.<sup>12</sup>

El dolor óseo es un síntoma frecuente, siendo este por la infiltración de células leucémicas en la capa que recubre el hueso (periostio).<sup>11</sup>

En relación con los pacientes afectados con LLA de células T, podemos hallar una masa en mediastino al diagnóstico.<sup>11</sup>

El Grupo LAL/SEHOP -PETHEMA, hace mención de haber compromiso del sistema nervioso central (SNC) algunos pacientes pueden presentar cefalea, pérdida de conocimiento, pérdida de sensibilidad y/o fuerza muscular, etc.

Para lo cual debe de realizarse Punción Lumbar (PL) al diagnóstico, el cual debería de realizarse antes de la fase citorreductora con prednisona<sup>8</sup>. Cabe mencionar que esto no aplica en nuestro ámbito, ya que no se consigna en el protocolo realizar dicho procedimiento al inicio, pero si se debe de realizar en la fase de inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento como se detallara más adelante.

La PL es de suma importancia para la evaluar si existe o no compromiso inicial de SNC<sup>8</sup>. Por tanto, la primera PL sólo debe de posponerse en situaciones excepcionales.

Además, se debe mencionar que la hiperleucocitosis (incluidos casos de leucocitos >100.000/ $\mu$ l) no constituye una contraindicación de la PL, ya que este se puede realizar siempre que haya un recuento de plaquetas >100.000, perfil de coagulación normal y que el paciente se encuentre en una condición clínica estable. Dicho procedimiento se recomienda debe de realizarse bajo sedación, siendo esta la forma de realizar el procedimiento en los niños atendidos en el hospital Alberto Sabogal Sologuren, en este acto se realiza el estudio bioquímico y celular del LCR y se administra la quimioterapia intratecal (como profilaxis o tratamiento si hay compromiso del SNC).

El Grupo LAL/SEHOP -PETHEMA recomienda realizar el estudio bioquímico del LCR (proteínas totales, glucosa) y recuento celular, además de evaluar la morfología y recuento diferencial en una extensión teñida con May-Grünwald-Giemsa (MGG)<sup>8</sup>. Como fue mencionada anteriormente estos estudios se realizan también como parte del estudio integral a nuestros pacientes.

El compromiso del SNC se define en base a la clínica y/o estudio de imágenes y/o el recuento celular y la cito morfología de LCR<sup>8</sup>:

- SNC - 1: Ausencia de blastos en el LCR
- SNC - 2: Blastos en el LCR < 5 leucocitos/ $\mu$ l y/o traumática (>10 eritrocitos/ $\mu$ l) o hemorrágica con blastos.
- SNC - 3: Blastos en LCR > 5 leucocitos/ $\mu$ l y/o Afectación de pares craneales y/o Masa tumoral cerebral o meninges (estudios de imagen).

El Grupo LAL/SEHOP -PETHEMA, recomienda para el caso de SNC 2-3, el LCR deberá de controlarse estrechamente en las siguientes PL terapéuticas hasta que la negativización del LCR.<sup>8</sup> En nuestro caso, según el protocolo que seguimos también se sigue dicha recomendación de PL terapéuticas hasta la negativización del LCR<sup>15,16</sup>.

En caso de compromiso testicular (aumento de volumen testicular no doloroso sin síntomas/signos de inflamación o infección), es indispensable realizar una ecografía<sup>8,15, 16</sup>.

Si hay compromiso testicular inicial, estos pacientes pueden recibir quimioterapia con altas dosis de Metotrexato solamente, obteniéndose una buena respuesta. No está indicado radioterapia testicular.<sup>8</sup> La ecografía se repetirá al finalizar la inducción. De persistir el aumento de tamaño testicular o ante un diagnóstico dudoso, deberá de realizarse biopsia<sup>8</sup>. Si la biopsia es positiva, se recomienda radioterapia testicular y el paciente debe ser considerado en el grupo de alto riesgo. Cabe resaltar que la orquiectomía primaria no está indicada.<sup>8</sup>

El diagnóstico inicial de un paciente con LLA incluye desde una historia clínica detallada con un examen físico exhaustivo que incluya exploración neurológica completa y de otros sitios afectados, así como se deben de realizar estudios complementarios el cual detallamos a continuación:<sup>8,9,12,15</sup>

Además cabe mencionar que algunos exámenes complementarios no se realizan de rutina en nuestro hospital y se reservan para su uso según criterio médico.

- Hemograma completo y constantes corpusculares.
- Perfil de coagulación completo: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina activada (TTPa), fibrinógeno, Dímero D (según presentación clínica).
- Estudios de trombofilia (altamente recomendables según grupo PETHEMA): proteína S, proteína C, niveles de antitrombina III (ATIII), mutación FV Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina.<sup>8</sup>
- Perfil Bioquímico: Perfil hepático, renal, electrolitos, LDH, ácido úrico, urea, calcio, fósforo.

- Estudio Serológico de hepatitis (B, C), CMV, VEB y HIV, rubeola, toxoplasmosis, herpes simple 1 y 2.
- Examen completo de orina.
- Test de embarazo en adolescentes.<sup>8</sup>
- Cultivos de posibles focos infecciosas ante la presencia de fiebre o sospecha de infección.
- Aspirado de médula ósea para diagnóstico. Con celularidad adecuada se realizarán estudio de morfología, inmunofenotipo, citogenética, panel molecular (puede enviarse muestra de sangre periférica).
- Morfología se realiza en Tinción de May-Grunwald-Giemsa, y así clasificar LLA según FAB/OMS.<sup>12</sup> A su vez este estudio también se realiza para control post tratamiento y así evaluar respuesta al tratamiento siendo estos:
  - Remisión completa si es < 5% blastos post tratamiento.
  - No remisión completa si es > 5% blastos post tratamiento.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo: Constituye un estudio fundamental en el proceso diagnóstico de los pacientes con LLA, para determinar estirpe, grado de maduración y la presencia de antígenos pertenecientes a otras estirpes (antígenos mieloides, leucemia bifenotípica), siendo positivo cuando se encuentra  $\geq 20\%$  blastos.<sup>12</sup> a su vez este examen es importante para el monitoreo de la LLA que es la valoración de enfermedad mínima residual (EMR), con dichos resultados guía a los clínicos en relación a la actitud terapéutica.
- Citogenética convencional
- Biología molecular
- Biopsia de médula ósea, se debe de realizar este procedimiento para confirmar el diagnóstico si es imposible obtener una muestra adecuada de Medula ósea.
- Los estudios en sangre periférica (SP), se puede utilizar este tipo de muestra para los diferentes exámenes de ayuda al diagnóstico como

citometría de flujo, citogenética convencional, biología molecular, si existe un número significativo de blastos en sangre periférica<sup>8</sup>.

- Punción lumbar antes de iniciar la prefase citorreductora<sup>8</sup>, para determinar infiltración.
- Examen de Fondo de Ojo para evaluar hemorragias retinianas u otras características patológicas.<sup>9</sup>
- Estudio por imágenes:
  - Radiografía de tórax y/o TAC. (según presentación clínica)
  - Ecografía abdomino-pélvica y testicular según presentación clínica.
  - Ecocardiograma (importante para determinar la fracción de eyección ventricular izquierda FEVI).
  - TAC/RMN Cerebral: según clínica si hay signos-síntomas neurológicos, en pediatría.<sup>8</sup>
  - Radiografía de mano izquierda y de columna lumbar (pediatría).<sup>8</sup>
- Evaluación por odontología, oftalmología, psicología, cardiología y otorrinolaringología.<sup>15</sup> (evaluaciones fundamentales como parte del proceso de desfocalización).
- Estudio de histocompatibilidad (HLA): Al diagnóstico en población adulta y en alto riesgo pediátrico, se debe de realizar previo a la transfusión de concentrado de hematíes o después de 15 días si el producto no fue leucodepletado.<sup>8</sup>, en nuestro medio para realizarse el estudio es mínimo 10 días desde la última trasfusión.

Para nuestro medio en base a la literatura, tenemos ciertas limitantes, ya que algunos estudios se realizan con posteridad al diagnóstico como el estudio de HLA, citogenética y biología molecular, por no contar con dicho estudio en nuestro hospital, y debemos de referir a nuestros pacientes a realizarse dichos exámenes a otro hospital, siendo nuestros inconvenientes detectados falta de reactivos y/o demora en trámites administrativos de aprobación de cartas de aprobación, y además mencionar que el realizar otros estudios son de acuerdo con cada caso clínico, como es el caso del estudio de inmufenotipo de LCR el cual se realizará según criterio médico y/o junta médica.

## 2.2.5 Clasificación de LLA.

El diagnóstico de LLA se realiza por cito morfología de  $\geq 20\%$  de blastos de estirpe linfoide en médula ósea (MO).

A continuación, detallamos la clasificación FAB (Franco-americano-británico), que se basa en los hallazgos morfológicos, luego esta fue sustituida por la clasificación de la OMS (WHO) que incluye los hallazgos de citogenética, inmunofenotipo y molecular y finalmente detallamos la clasificación inmunológica según el grupo EGIL. (Bennet 1976, Bennet 1981, Swerdlow 2009, Campo 2001, Bene 1995).<sup>8,10</sup>

En este estudio se excluye a aquellos pacientes con diagnóstico de leucemia/linfoma de Burkitt (FAB L3) y de estirpe T, por tanto, no son considerados en este estudio.

Así como también detallamos el perfil citogenético – molecular, donde se logran definir los subtipos que son de mucho valor en el pronóstico favorable o desfavorable con relación a la sobrevida del paciente a largo plazo.

El análisis molecular más frecuentemente utilizado a nivel mundial es la reacción en cadena de polimerasa cualitativa (RT-PCR) y FISH por su sensibilidad y precisión para determinar presencia de genes de fusión BCR-ABL1 (p190 – p210), MLL-F4, ETV6-RUNX1 y TCF3-PBX1, así como deleciones o aneuploidías que tienen relevancia en el pronóstico.<sup>9,10</sup>

Clasificación morfológica según FAB de la leucemia linfoblástica aguda.<sup>8,10,11,15</sup>

(Bennett 1976 y 1981)

<i>Clasificación morfológica de las leucemias agudas linfoblásticas según los criterios del grupo FAB</i>			
<i>Rasgos citológicos</i>	<i>L1</i>	<i>L2</i>	<i>L3</i>
Tamaño celular	Predominio de células pequeñas	Predominio de células grandes Tamaño heterogéneo	Células grandes Tamaño heterogéneo
Cromatina	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y en punteado fino
Forma del núcleo	Regular, ocasionalmente hendido o con indentaciones	Irregular Generalmente hendido o indentado	Regular Oval o redondo
Nucleolos	No visibles o pequeños y atenuados	$\geq 1$ ; a menudo prominentes	$\geq 1$ , prominentes
Cantidad de citoplasma	Escasa	Variable, moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera	Variable	Muy intensa
Vacuolización	Variable (habitualmente ausente)	Variable (habitualmente ausente)	Prominente

Fuente: SEHOP/PETHEMA 2013 Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica

Clasificación de la OMS de leucemia/linfoma linfoblástica aguda (World Health Organization) 2008.<sup>10,11,14</sup>

*Clasificación WHO de las neoplasias de precursores linfoides*

Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado

Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes

Leucemia linfoblástica B con t(9;22)(q34;q11,2); BCR-ABL1

Leucemia linfoblástica B con t(v;11q23); reordenamiento del gen MLL

Leucemia linfoblástica B con t(12;21)(p13;q22); ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)

Leucemia linfoblástica B con hiperdiploidía

Leucemia linfoblástica B con hipodiploidía

Leucemia linfoblástica B con t(5;14)(q31;q32); IL3-IgH

Leucemia linfoblástica B con t(1;19)(q23;p13.3)

Leucemia/linfoma linfoblástico T

Fuente: SEHOP/PETHEMA 2013 Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica

Clasificación inmunológica según EGIL (bene 1995).<sup>8,15,17</sup>

Se basa en el inmunofenotipo de la fase de la aparente detención de maduración de la población aberrante (blastos) en comparación con la maduración linfocítica normal.<sup>17</sup>

Es así como podemos evidenciar que la población aberrante (blastos) en una LLA- B son positivas a CD19, CD79a, cCD22, TdT, HLA-DR y atenuado a CD45.

Siendo los marcadores sensibles de linaje de tipo B el CD19 y CD22. A su vez la presencia o ausencia de CD10 es esencial para distinguir dentro del linaje B al subtipo Pro B que es CD10 negativo y el resto de los subtipos son CD10 positivos, como se detalla en el siguiente recuadro.<sup>17</sup>

### Clasificación inmunológica de la LAL según grupo EGIL

LAL de línea B: CD22+ y/ó CD79a+ y/ó CD19+

Pro-B (B-I): TdT+, CD10-, Igcitoplasma-, Igmembrana-, CD38+.

Común (B-II): TdT+, CD10+, Igcitoplasma-, Igmembrana-, CD38+

Pre-B (B-III): TdT+, CD10+/-, Igcitoplasma +, Igmembrana-, CD38+/-

B madura (B-IV): CD20+, TdT-, CD10-, Igcitoplasma-, cadenas ligeras de superficie o citoplasmáticas +, CD38-

LAL de línea T: CD3 de citoplasma +

Pro-T (T-I): CD7+, CD2-, CD5-, CD8-, CD1a-

Pre-T (T-II): CD2+ y/o CD5+ y/o CD8+, CD1a-, CD71+

T cortical: CD1a+, CD3 de superficie + o -, CD71-

T madura: CD3 de superficie+, CD1a-, CD2+, CD5+, CD4/8+

Fuente: SEHOP/PETHEMA 2013 Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica

Criterios para leucemia de fenotipo ambiguo o mixto (MPAL) (Swerdlow 2009).<sup>8,15</sup>

### MIXED PHENOTYPE ACUTE LEUCEMIA, MPAL (WHO 2008)

#### Línea mieloide

MPO\* ó  $\geq 2$  Antígenos de diferenciación monocítica (NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima)

#### Línea linfoide T

CD3c\*\* ó CD3s (raro en MPAL)

#### Línea linfoide B

CD19++ y  $\geq 1$  (expresión intensa): CD79a, CD22c, CD10

ó CD19+  $\geq 2$  (expresión intensa): CD79a, CD22 c, CD10

\*citometría de flujo, inmunohistoquímica o histoquímica

\*\*citometría de flujo: Ac anti-CD3- $\epsilon$ ; inmunohistoquímica: Ac policlonal anti-CD3- $\zeta$ , no específica de célula T

Fuente: SEHOP/PETHEMA 2013 Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica

Cabe resaltar que, en el protocolo usado por el servicio de hematología, se correlaciona el pronóstico de la enfermedad (favorable, desfavorable y muy

desfavorable) en base a los hallazgos de los estudios de citogenética, panel molecular, el cual se describe a continuación:<sup>15</sup>

- Favorable: Hiperdiploidías (51-81 cromosomas) o índice de DNA >1.16, t (12;21) o TEL/AML 1+ y Cariotipo normal
- Desfavorable: Hiperdiploidías 47-50 cromosomas o Índice de DNA 1-1.16, Hipodiploidías 30-45 cromosomas o Índice de DNA 0.6-0.99, casi tetraploidía 82-94 cromosomas. Además de incluyen todas las alteraciones estructurales a excepción de t(12;21), t(9;22) y t(4;11).
- Muy desfavorable: casi haploidías 24-29 cromosomas o Índice DNA < 0.6, t (9;22) o BCR/ABL +, t (4;11) o MLL+.

Y como se puede evidenciar en el cuadro adjunto, en la literatura usada por la sociedad argentina de hematología, se considera en relación al pronóstico como favorable y desfavorable, en la cual se toma en cuenta, los hallazgos citogenéticos, moleculares, estirpe así como la presentación en adultos o niños, el cual se puede correlacionar hallazgos con nuestra clasificación.

Citogenético	Gen/Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños	Pronóstico
Hiperdiploidía	-	B	7%	25%	Favorable
Hipodiploidía / Cariotipo complejo (con más de 4 anomalías)	-	B	2%	1%	Desfavorable
t(9;22)(q34;q11) Cromosoma Philadelphia	BCR-ABL	B (muy raramente T)	25%	3%	Desfavorable
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	B común, pre-B y muy raramente pro-B	2%	22%	Favorable
t(v;11q23), ej: t(4;11) (q21;q23), t(11;19) (q23;p13.3)	MLL	Pro-B	10%	8%	Desfavorable
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	Pre-B	3%	5%	Favorable
t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	B (con hipereosinofilia)	<1%	<1%	Desfavorable
t(8;14)(q24;q32), t(2;8) (p12;q24), t(8;22)(q24;q11)	C-MYC	B	4%	2%	Desfavorable
t(1;14)(p32;q11)	TAL1	T	12%	7%	Desfavorable
t(10;14)(q24;q11)	HOX11	T	8%	1%	Desfavorable
t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2	T	1%	3%	Desfavorable

Fuente: Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Edición 2015.

### 2.2.6 Factores de riesgo<sup>9,15,18</sup>

- Edad: Los niños entre 1 y 10 años son de mejor pronóstico<sup>18</sup>, seguidos de adolescentes y adultos jóvenes, a diferencia que la población de lactantes y adultos > 35 años tienen peor pronóstico.
- Recuento de Leucocitos: El valor pronóstico es claro cuando se comparan los recuentos extremos: < 50.000 y > 300.000 /mm<sup>3</sup>. En el actual protocolo pediátrico el recuento de < 50.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> se considera de riesgo estándar o intermedio, > 50 000 define alto riesgo y >300 000/mm<sup>3</sup> como muy alto riesgo.<sup>9,15,18</sup>
- Fenotipo: Las LLA -B común, está asociado a un mejor pronóstico y las de estirpe T a pronóstico adverso.<sup>9,18</sup>
- Citogenética/molecular: Determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen impacto en el pronóstico y definen los grupos de riesgo al cual cada paciente será asignado según sus hallazgos. (se detallará en grupos de riesgo).
- Respuesta a la inducción: Un marcado y rápido descenso de número de blastos en SP (d+8) y/o MO (d+15) y Respuesta completa al final de inducción van a definir riesgo.<sup>18</sup>
- ERM: Factor de riesgo relevante, en los protocolos de tratamiento pediátrico, se contempla la evaluación al día +14 de inducción y su resultado modifica conducta. Posteriormente en día 33 de la inducción y a la semana 12. Los diferentes protocolos coinciden en realizar evaluación post-inducción (semana 4-5) y post consolidación (semana 11-16); la evaluación posterior queda sujeta a definición del protocolo terapéutico. En el servicio de Hematología del hospital Alberto Sabogal Sologuren el estudio de citometría de flujo es usado en determinadas situaciones, esta medida fue tomada por no contar con una gran disponibilidad del estudio, siendo esta reservada para el diagnóstico, final de inducción IA, IB, y luego es sujeta según criterio médico y/o junta médica.

### 2.2.7 Grupos de Riesgo<sup>8,12,15,16</sup>

Con el estudio inicial, presentación y evolución del paciente, se van a establecer los siguientes grupos:

**Riesgo estándar o intermedio:** Debe cumplir todos los criterios.

- Edad: >1 año y <10 años
- Leucocitos <20 x 10<sup>9</sup>/l (debut según PETHEMA), y <50 x10<sup>9</sup>/l según guía INSNSB y protocolo del Hospital Alberto Sabogal Sologuren.
- Inmunofenotipo no T
- Ausencia de infiltración del SNC y/o testículos.
- Citogenética y panel molecular (al menos un criterio):
  - Hiperdiploidía (51-81 cromosomas), índice de DNA 1,10-1,44 (confirmado por otras técnicas citogenéticas).<sup>15,16</sup>
  - t (12;21) positiva, No t(1;19) No reordenamiento MLL
- Respuesta prednisona positivo: Presencia de <1.000 blastos/mm<sup>3</sup> en día +8 de la fase de Inducción en sangre periférica.
  - Presencia de < 5% de blastos y < 0,1% de EMR en médula ósea en el día +15 Inducción<sup>8</sup> y al final de la inducción IA (4 semanas) < 0.1% e inducción B < 0.001%<sup>15,16</sup>

**Alto riesgo:** Debe presentar cualquier criterio.

- Edad > 10 años (si hay hermano donante compatible ira a trasplante de medula ósea)<sup>15,16</sup>
- LLA - T.<sup>13,14</sup>
- LLA tipo B con leucocitos al debut > 50 000/mm<sup>3</sup>.<sup>15,16</sup>
- Leucemia linfoblástica aguda tipo pre B más t (1;19).<sup>15,16</sup>
- t (4;11) (MLL/AF4)
- Hiperdiploidias 47-50 cromosomas.<sup>15,16</sup>
- Hipodiploidía 30-45 cromosomas.<sup>15,16</sup>
- Casi tetraploidias 82-94 cromosomas<sup>15,16</sup>
- Respuesta prednisona negativa: Recuento de > 1.000 blastos en día +8 de la fase de Inducción en sangre periférica<sup>15,16</sup>
- 5 - 25% de blastos en el aspirado de medula ósea en el día +15 de la Inducción IA.<sup>15,16</sup>

- Afectación extra medular (SNC, testículos).<sup>15,16</sup>
- EMR > 1% en el día +33 de la Inducción IA en médula ósea. <sup>8</sup>
- EMR <1 y >0.1% en la semana 4 y < 0.1% a > 0.001% en semana 12.<sup>15,16</sup>
- ERM > 0,1% antes de la Consolidación, en médula ósea. <sup>8</sup>
- Se incluirán de forma transitoria, los pacientes LLA Ph+, hasta disponer del protocolo internacional COG/EsPhALL Ph+ ALL. <sup>8</sup>

**Muy alto riesgo:** Debe presentar al menos uno de los siguientes criterios:

- Falla a inducción:
  - No remisión completa post inducción IA: MO >5% blastos.
  - Persistencia de enfermedad o aparición de enfermedad extramedular.
  - EMR  $\geq$ 1% semana 4 y > 0.1% en la semana 12<sup>15</sup>
- Respuesta negativa a prednisona (día 8) más:
  - LLA - B + recuento de leucocitos > 100 000 al debut.<sup>15</sup>
  - LLA- T + recuento de leucocitosis > 300 000 al debut
  - Respuesta lenta a inducción >25% blastos en MO día +15 de IA
  - LLA de estirpe Pro B
- Presencia de t (9;22) o BCR/ABL +
- Presencia de t (4;11) o MLL +
- Casi haploidía (24 -29 cromosomas)
- Leucemia infantil (< 1 año)
- Edad mayor o igual a 10 años más recuento de leucocitos al debut > 100 000. <sup>15</sup>

Como podemos evidenciar la estratificación del riesgo está basado en factores clínicos como la edad, el recuento de leucocitos así como la respuesta a la quimioterapia; sin embargo, el identificar las alteraciones genéticas y moleculares, es de gran ayuda para valorar el pronóstico individual y guiar el manejo.<sup>19</sup> Es por tal motivo que este estudio tiene el propósito de describir características clinicoepidemiológicas, así como conocer la estratificación de riesgo en nuestra población admitida y tratada en el Hospital Alberto Sabogal

a su vez precisar el pronóstico favorable o no de la enfermedad con dichos hallazgos.

### **2.2.8 Tratamiento**

Antes de iniciar tratamiento se deberá de informar a los padres o representantes legales de los pros y contras, para posteriormente solicitar su consentimiento informado.<sup>15,16</sup>

Antes de iniciar la quimioterapia se inicia el manejo de soporte adecuado de acuerdo con el estado clínico del paciente (infecciones, desequilibrios metabólicos, manejo y profilaxis de síndrome de lisis tumoral, etc.), todas estas medidas tienen la finalidad de minimizar los efectos tóxicos y/o complicaciones inmediatas del tratamiento.<sup>15,16</sup>

A pesar de los avances en el tratamiento, el pilar de la terapia en la LLA, sigue siendo la quimioterapia con múltiples agentes con vincristina, corticosteroides, antraciclinicos , siendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico para candidatos elegibles.<sup>19</sup>

Se presentan los esquemas de tratamiento según el riesgo en cada paciente.<sup>10</sup>

#### **Riesgo estándar (RE) o Intermedio (RI)<sup>8,15, 16</sup>**

- Inducción IA+ Inducción IB + Consolidación (Bloque I, II, III y I') + intensificación IA, IB + intensificación IIA, IIB + Mantenimiento hasta completar 2 años. Cabe resaltar que en el protocolo de nuestro servicio se consideran 3 bloques en tratamiento de consolidación.<sup>15,16</sup>
- Tratamiento profilaxis SNC.
- Radioterapia SNC al final de la quimioterapia de consolidación o inicio de la quimioterapia de mantenimiento en aquellos pacientes que presentan afectación del SNC al debut.

#### **Alto riesgo (AR)<sup>8,15,16</sup>**

- Inducción IA + Inducción IB + Consolidación (Bloque I, II, III y I') + intensificación IA, IB + intensificación IIA, IIB + Mantenimiento. En nuestro medio se trata con 4 bloques y se considera dosis de metotrexate a 4g/m<sup>2</sup>.<sup>15,16</sup>

- Tratamiento SNC: recibir 17 dosis de terapia triple intratecal (+4 si al diagnóstico se halló como SNC-2 o si LLA estirpe T + leucocitos >100.000/mm<sup>3</sup>).<sup>8</sup>
- Si el paciente presenta SNC-3 al debut, recibirá durante la inducción 5 dosis de Terapia intratecal semanal (+1, +8, +15, +22 y +29) luego continuo protocolo del paciente con SNC-2, y una vez alcanzado la remisión (total 21 dosis).<sup>8</sup>

### **Muy alto riesgo (AR)<sup>8,15,16</sup>**

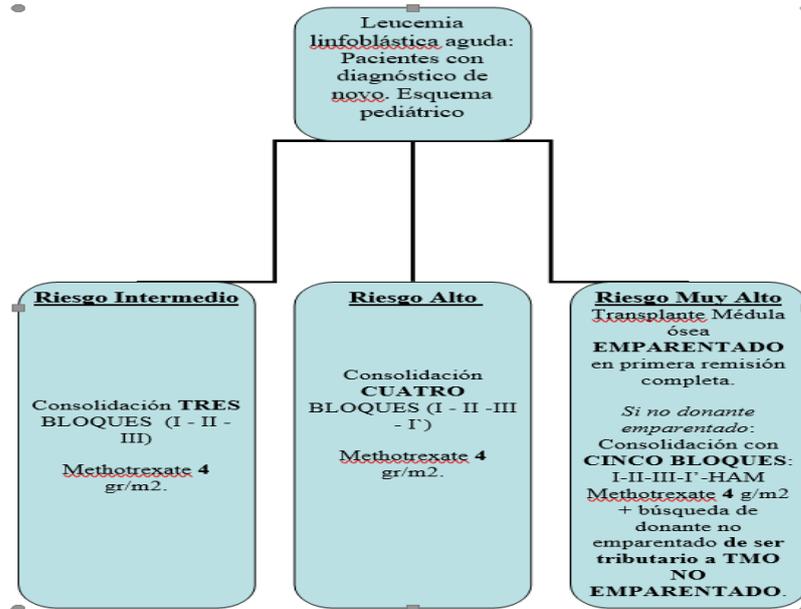
- Inducción IA + Inducción IB + Consolidación (Bloque I, II, III, I', IV) + intensificación IA, IB + Mantenimiento
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos(TPH)

Un punto aparte, es importante hacer mención de aquellos pacientes que padecen de síndrome de Down, el cual predispone a un mayor riesgo de presentar leucemia aguda ya sea de estirpe, como también mieloide.

Es así que aquellos con LLA-B y Síndrome de Down se tratan de acuerdo con los protocolos de tratamiento estándar<sup>20</sup>, pero en algunos casos pueden sufrir modificaciones según la toxicidad que pueda conllevar, es así que en nuestro protocolo del hospital Alberto Sabogal Sologuren se aplica el mismo protocolo a aquellos pacientes con Síndrome de Down, y las modificaciones serán individualizadas en cada caso.

En el estudio de tipo retrospectivo del Grupo de Oncología Infantil Holandés (DCOG) y el grupo de estudio LLA Berlin-Frankfurt-Münster, en 653 pacientes entre el año 1995 a 2004, se encontró que los pacientes con LLA y síndrome de Down presentan una mayor incidencia de recaída a los 8 años en un 26% ± 2% vs 15% y mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) a los 2 años de 7% ± 1% vs 2%, finalmente evidencian que la supervivencia global es de un 74% ± 2% (con S. Down) vs 89% ± 1% (sin S. Down). Concluyendo que la recaída es el principal factor que contribuye a la peor supervivencia en los pacientes con LLA y S. Down, la TRM fue por causas infecciosas, los cuales se incrementaron independientemente de la fase o régimen de tratamiento recibido.<sup>20</sup>

Se adjunta logaritmo de manejo según protocolo usado por el servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren.



Fuente: Protocolo del Hospital Alberto Sabogal Sologuren

A continuación, se detalla el protocolo de tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda.<sup>15, 16</sup>

Aquellos pacientes considerados como de muy alto riesgo son candidatos a Trasplante de medula ósea (TMO) en 1º Remisión completa.

## 1. INDUCCION <sup>15,16</sup>

### Fase Ia:

Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> vía EV por 4 dosis

Prednisona 40 a 60 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 29

Daunorrubicina 30mg/m<sup>2</sup> vía EV por 4 dosis

L- Asparaginasa 6000UI/m<sup>2</sup> vía IM por 8 dosis

### Fase Ib.:

Ciclofosfamida 0.8gr a 1 gr/m<sup>2</sup> vía EV por 2 dosis

ARA- C 75mg/m<sup>2</sup> vía EV por 16 dosis

6- Mercaptopurina 60mg/m<sup>2</sup> vía VO por 7 dosis

**Profilaxis del SNC:** Terapia intratecal (TIT) los días 15,29,45,59

## **TERAPIA CON PREDNISONA**

Se inicia con prednisona o su equivalente a dosis de 60mg/ m<sup>2</sup> al día, durante la primera semana de tratamiento, posteriormente se realiza el recuento absoluto de blastos en el día +7, el cual tendrá valor pronóstico.

- Respuesta positiva: Menos de 1000 blastos/mm<sup>3</sup>.
- Respuesta negativa: Más de 1000 blastos/mm<sup>3</sup>.

La evaluación de médula ósea (MO) se realiza en el día +15, para lo cual se realiza el recuento de blastos en una médula ósea con espículas o sangre medular y se clasificará en según los hallazgos en:

- M1: ≤ 5% blastos
- M2: 6 a 24 % blastos
- M3: ≥ a 25% blastos

Se realiza estudio de MO e Inmunofenotipo en los días 36 (IA) y 75 (IB).

## **2. CONSOLIDACIÓN<sup>15,16</sup>**

Los pacientes clasificados como de muy alto riesgo deben recibir 5 bloques de quimioterapia a altas dosis, a su vez se empleará factor estimulante de colonias (filgrastim) según necesidad (con control de hemograma cada 3 días o según estado clínico), además el intervalo entre los bloques será de 21 días (mínimo).

### **BLOQUE I**

TIT se realizará en el día 1(2 horas previo al inicio de la infusión de MTX).

Metotrexate a dosis de 4gr/m<sup>2</sup> vía EV en el día 1, administrar el 10% de la dosis en 1 hora y el 90% de la dosis en las 23 horas restantes.

Previamente se realizará alcalinización con Dextrosa 5% en AD 1000cc + bicarbonato de sodio al 8.4% 40meq, el cual debe iniciar 24 horas antes de la infusión y retirar 12 horas después al término de la leucovorina).

Además, se debe hacer dosaje de niveles séricos de metotrexate cada 24 horas y regular leucovorina según dichos valores.

Leucovorina 15mg/m<sup>2</sup> vía EV, iniciar 36 horas posterior al inicio de metotrexate por 12 dosis. Es importante mencionar que el uso de la leucovorina dependerá del nivel sérico del MTX.

6- Mercaptopurina  $100\text{mg}/\text{m}^2$  vía VO por 5 dosis

Dexametasona  $20\text{mg}/\text{m}^2$  vía EV por 5 dosis

Vincristina  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  vía EV por 2 dosis

ARAC  $1\text{gr}/\text{m}^2$  /dosis vía EV (en 3 horas) el día 5 cada 12 horas (dos dosis)

L-asparaginasa  $10\ 000\text{UI}/\text{m}^2$  vía IM el día 5, después del 2º ARA-C

G-CSF a  $5\text{ug}/\text{kg}/\text{día}$  por vía SC desde el día 11 o Recuento absoluto de neutrófilos  $< 500$ .

Para las leucemias de estirpe T y de muy alto riesgo:

- La dosis de MTX EV será  $5\text{gr}/\text{m}^2$
- Leucovorina considerar dosis y número según nivel sérico de MTX.

## **BLOQUE 2:**

TIT en el día 1 (2 horas previas al inicio de MTX).

Metotrexate  $4\text{gr}/\text{m}^2$  vía EV en el día 1. Se administrará el 10% de la dosis en 1 hora y el 90% de la dosis en 23 horas.

Alcalinización iniciar 24 horas antes de la infusión de MTX y retirar 12 horas después al término de la leucovorina, dosaje de niveles séricos de MTX cada 24 horas y regular dosis de leucovorina según valores.

Leucovorina a  $15\text{mg}/\text{m}^2$  por vía EV, iniciar 36 horas posterior al inicio de MTX por 12 dosis (dosis regirán según nivel sérico del MTX).

6 Thioguanina  $100\text{mg}/\text{m}^2$  VO por 5 dosis

Dexametasona  $20\text{mg}/\text{m}^2$  vía EV por 5 dosis

Vincristina  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  vía EV por 2 dosis

Daunorubicina  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$  vía EV en infusión de 24 horas en el día 5.

L-asparaginasa  $10\ 000\text{UI}/\text{m}^2$  vía IM Día 5 (dosis máxima  $12\ 500\text{UI}$ )

Ciclofosfamida  $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$  vía EV pasar en 1 hora, los días del 2 al 5.

G-CSF  $5\text{ug}/\text{kg}/\text{día}$  por vía SC Desde el día 11 o con Recuento absoluto de neutrófilos  $< 500$ .

Para las leucemias de estirpe T y de muy alto riesgo:

- Dosis de Metotrexato es  $5\text{gr}/\text{m}^2$ .
- El número de dosis de leucovorina de rescate podrá ampliarse según el según el nivel sérico de metotrexate.

### **BLOQUE 3:**

TIT siendo la dosis según la edad en el Día 5.

Dexametasona 20mg/m<sup>2</sup> al día vía EV del día 1 al 5.

ARA-C 2gr/m<sup>2</sup> cada 12h EV pasar en 3 horas los días 1 y 2

L- asparaginasa 10 000 U/m<sup>2</sup>/día IM en el día 5

Etopósido 100mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas EV pasar en 1 horas por 5 dosis, los días 3,4,5.

G-CSF 5ug/kg/d SC desde el día 11 o RAN < 500

### **HAM**

TIT

Ara-C 1.5g/m<sup>2</sup> cada 12 h EV (pasar en 3 horas) los días 1 al 4 por 8 dosis

Mitoxantrona 10mg/m<sup>2</sup> cada 24 horas por 2 dosis los días 1 y 2

### **BLOQUE I'**

TIT en el Día 1 (aplicar 2 horas previas al inicio de MTX).

Metotrexate 4gr/m<sup>2</sup> EV en el día 1. Se administrará el 10% de la dosis en 1 hora y el 90% restante en infusión de 23 horas.

24 horas previas a MTX, se debe de iniciar alcalinización y retirar 12 horas después al término de la leucovorina, hacer dosaje de niveles de metotrexate cada 24 horas y regular Folinato de Calcio según dichos valores.

Leucovorina a 15mg/m<sup>2</sup> EV, iniciar 36 horas posterior al inicio de MTX por 12 dosis. (considerar número y dosis según el nivel sérico de metotrexate).

6-Mercaptopurina 100mg/m<sup>2</sup> VO del día 1 al 5

Dexametasona 20mg/m<sup>2</sup> EV del día 1 al 5

Vincristina 1.5mg/m<sup>2</sup> EV días 1 y 6

ARA-C 1gr/m<sup>2</sup> /d EV infusión de 3 horas día 5 cada 12 horas.

L-asparaginasa a 10 000UI/m<sup>2</sup> IM Día 5 después del 2º ARA-C

G-CSF 5ug/kg/día SC Desde el día 11 o con RAN < 500.

Para las leucemias a células T y de muy alto riesgo:

- Dosis de MTX será a 5gr/m<sup>2</sup>.
- Uso de Leucovorina por no menos de 72 horas (dosis y número según nivel sérico de MTX).

### 3. PRIMERA INTENSIFICACIÓN<sup>15,16</sup>

Vincristina 1.4mg/m<sup>2</sup> EV 8, 15, 22,29  
Prednisona 40-60mg/m<sup>2</sup> VO 1 al 21 (del 22 a 31 disminuir dosis cada 3 días)  
Doxorrubicina 30mg/m<sup>2</sup> EV 8,15,22,29  
Cardioxane 20 veces la dosis de doxorrubicina, por vía EV ( administrar previo a doxorrubicina).

#### Periodo de descanso del 30 a 35 días.

Ciclofosfamida 0.8 a 1gr/m<sup>2</sup> EV, en dia 36 (Dextrosa 5% 200cc administrara en 90 minutos)  
ARA-C 75mg/m<sup>2</sup> EV los días 38-41 y luego del 45-48  
6-thioguanina 60mg/m<sup>2</sup> VO los días del 36 al 49

Medula ósea debe de realizarse los días 1 y 50

Profilaxis del SNC:

TIT IT 38,45

### 4. PROFILAXIS AL SNC<sup>15,16</sup>:

MTX 20mg/m<sup>2</sup> IT Día 8,15,22,29

Dosis de TIT según edad:

EDAD	MTX	ARA-C	Dexametasona
<1 año	6mg	16mg	2mg/m <sup>2</sup>
1 año	8 mg	20mg	2mg/m <sup>2</sup>
2 años	10 mg	26mg	2mg/m <sup>2</sup>
>3 años	12mg	30mg	2mg/m <sup>2</sup>

### 5. SEGUNDA INTENSIFICACIÓN<sup>15,16</sup>

Vincristina 1.4mg/m<sup>2</sup> EV 8, 15, 22,29

Prednisona	40-60 mg/m <sup>2</sup>	VO	1 al 21 (del 22 a 31 disminuir c/3 días)
Adriamicina	30mg/m <sup>2</sup>	EV	8,15,22,29
Cardioxane	20 Veces dosis de Doxorubicina por vía EV, aplicar previo a adriamicina.		

#### **Periodo del descanso del 30 al 35**

Ciclofosfamida	0.8 a 1gr/m <sup>2</sup>	EV	día 36
ARA-C	75mg/m <sup>2</sup>	EV	38-45, 45-48
6-thioguanina	60mg/m <sup>2</sup>	VO	36 al 49

#### **Profilaxis del SNC:**

TIT	IT	38,45
-----	----	-------

Se realizará estudio de mielograma los días 1 y 50

### **6. MANTENIMIENTO<sup>15,16</sup>**

Se administrará por 65 semanas, en ciclos de 28 días.

6-mercaptopurina 60mg/m<sup>2</sup>/d VO del día 1 al 21 (domingos a viernes)  
 MTX 20 mg/m<sup>2</sup> VO, una vez a la semana (sábados) los días 1,8,15.

Refuerzo (del día 22 al 26) con:

Vincristina 1.4mg/m<sup>2</sup>/día EV día 22  
 prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/día VO del día 22 al 26

Se realizará estudios de mielograma, Inmunofenotipo y TIT cada 3 meses.

### **7. TRATAMIENTO SOBRE SNC<sup>15,16</sup>**

Aquellos pacientes que presenten infiltración inicial en SNC, deberán recibir dosis suplementarias de TIT durante la fase de inducción hasta que los hallazgos en LCR sean negativos.

Los pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos deberán recibir antes al menos 6 dosis de TIT.

Si el tratamiento de acondicionamiento no incluye radioterapia se recomienda la administración de otras 6 dosis post trasplante (de forma mensual, el cual debe iniciar a los 6 meses post).

Si el paciente presenta recaída en sistema nervioso central/Neuroectodermo post consolidación, se debe de iniciar Quimioterapia de Reinducción con V

Drogas + "6 bloques intercalados" (Sandwich). Además, las terapias intratecales deberán ser 1 a 2 veces por semana durante la reinducción con V Drogas hasta que el LCR sea negativo, luego semanal por 4 semanas, finalmente será mensual hasta culminar quimioterapia de Intensificación.

HAM

Bloque I.

HAI.

Bloque II

HA + L-aspar.

Bloque I'

Intensificación 1A /1B

RT craneal 2400 Gy en mayores de 3 años.

Mantenimiento con AMO + TIT cada tres meses.

Si recaída aislada de SNC: QT.

Si recaída medular post QT: Considerar TMO en 2º RC.

### 2.3 Definición de términos básicos

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA): neoplasia hematológica maligna, definida como el hallazgo de >20% blastos en medula ósea de línea linfoide.<sup>12</sup>
- Sangre periférica (SP): sangre que circula por todo el cuerpo, en el cual se puede evidenciar las 3 líneas celulares (glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos).
- Médula ósea (MO): Es el tejido esponjoso que se encuentra en el interior de algunos de los huesos del cuerpo, esta contiene células inmaduras llamadas células madre hematopoyéticas, estas se dividen para dar lugar a todas las células de la sangre, y se transforman en una de las tres clases de células sanguíneas: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.
- Aspirado de medula ósea (AMO): Procedimiento que se realiza para obtener muestra medular, el cual se obtiene de punción en el hueso de región esternal, pretibial, espinas iliacas.
- Respuesta a prednisona: es realizar el recuento absoluto de blastos en el día +8 del inicio de tratamiento. El cual se valora como respuesta positiva y negativa.<sup>8,9,12</sup>
  - Respuesta positiva o buena: Hallazgo de < 1000 blastos absolutos/ul en sangre periférica.
  - Respuesta negativa o mala: Hallazgo de > 1000 blastos absolutos/ul en sangre periférica.
- Remisión completa (RC): Hallazgo de medula ósea con un recuento de < 5% blastos en un mínimo de 200 células analizadas, asociado a recuperación hematológica en SP: Hb >10 g/dl y/o reticulocitos >1%, recuento de neutrófilos > 1 x 10<sup>9</sup>/l y recuento de plaquetas >100 x 10<sup>9</sup>/l.<sup>8</sup>
- Falla a la inducción: no se alcanza la remisión completa al día 33 de inducción de tratamiento.<sup>8</sup>
- Enfermedad mínima residual (EMR): son los niveles de enfermedad residual medidos por citometría de flujo que es un estudio con una alta sensibilidad y/o especificidad en relación con el mielograma. Por lo tanto, los valores hallados en este estudio la EMR será positiva o

negativa de acuerdo con el momento del examen ya sea post Inducción IA o IB (lo que se analizará en el presente estudio).

- Supervivencia global (SG): tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte de cualquier causa o último control realizado.<sup>8</sup>
- Supervivencia libre de enfermedad: tiempo desde el diagnóstico hasta la presentación de un evento (muerte de cualquier etiología, recaída, segunda neoplasia o hasta el último control realizado).<sup>8</sup>

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Hipótesis

La formulación de hipótesis del proyecto de investigación es una Hipótesis Nula:

Si todas las leucemias linfoblásticas agudas infantiles son de alto y muy alto riesgo, entonces existiría un pronóstico desfavorable en los pacientes atendidos en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2014-2016.

### 3.2 Variables y definición operacional

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría	Valores de la categoría	Medio de verificación
Pronostico	Referencia a valorar sobrevida en relación con la enfermedad	Cualitativa politomica		Ordinal		Favorable Desfavorable Muy desfavorable	Historia clínica
Grupos de riesgo	Clasificación de LLA en base a criterios clínicos y no clínicos	Cualitativa politomica		Ordinal		Riesgo estándar Alto riesgo Muy alto riesgo	Historia clínica
Sexo	Genero de cada persona	Cualitativa dicotómica		Nominal		Masculino Femenino	Historia clínica
Procedencia	Lugar de residencia	Cualitativa politomica		Nominal			Historia clínica
Presentación clínica	Síntomas y signos de la enfermedad al debut	Cualitativa politomica		Nominal			Historia clínica
Edad	Edad al debut en años	Cuantitativa discreta	Años	Razón			Historia clínica

Hemograma (conteo de leucocitos)	Descripción de las células en sangre	Cuantitativa discreta	MI/mm <sup>3</sup>	Razón	Muy alto riesgo Alto riesgo Riesgo estándar	>100 000 21 000 – 100 000 < 20 000	Historia clínica
Citogenética y biología molecular	Estudia las alteraciones genéticas en LLA, en relación con el número o estructura anormales y rearrreglos	Cualitativa		Nominal	Muy alto riesgo Alto riesgo Riesgo intermedio	t (4;11), t(9;22), Rearreglo BCR/ABL, MLL Hiperdiploidias Hipodiploidias t(12;21). TEL/AML1, cariotipo normal.	Historia clínica
Fenotipo de leucemia	Determina el linaje de leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa		Nominal	B T	B común, Pre B, Pro B, B madura	Historia clínica
Tratamiento (Respuesta Prednisona)	Valorar respuesta inicio del tratamiento (1ra semana) con conteo de leucocitos	Cuantitativa discreta	Blastos/mm <sup>3</sup>	Intervalo	Positiva Negativa	<1000 blastos/mm <sup>3</sup> >1000 blastos/mm <sup>3</sup>	Historia clínica
Morfología de medula ósea	Recuento de blastos en sangre medular al día 15 de tratamiento	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Intervalo	M1 M2 M3	≤5% blastos 6-24% blastos ≥25%blastos	Historia clínica
Morfología de medula ósea finalizar IA, IB	Recuento de blastos en sangre medular al finalizar tratamiento	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Intervalo	Remisión completa No remisión completa	< 5% blastos > 5% blastos	Historia clínica
Enfermedad mínima residual post inducción IA	Estudio por citometría de flujo de sangre medular al finalizar esquema de tratamiento	Cuantitativa continua	Porcentaje	Razón		< 0.1% <1 a >0.1% ≥ 1%	Historia clínica

Enfermedad mínima residual post inducción IB	Estudio por citometría de flujo de sangre medular al finalizar esquema de tratamiento	Cuantitativa continua	Porcentaje	Razón		< 0.01% <1 a >0.01% ≥1%	Historia clínica
--	---	-----------------------	------------	-------	--	-------------------------------	------------------

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Se realizará en el presente estudio del tipo y diseño: descriptivo, retrospectivo, transversal con la finalidad de alcanzar los objetivos ya antes mencionados.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **4.2.1 Población universo**

Todos los pacientes > 1 año y < 14 años que fueron ingresados al servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda del 2014 al 2016.

#### **4.2.2 Población de estudio**

Todos los pacientes > 1 año y < 14 años que fueron ingresados al servicio de hematología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2014 al 2016.

#### **4.2.3 Tamaño de la población de estudio**

Para determinar el tamaño muestral de este estudio, es necesario poder determinar parámetros y así realizar inferencias a nuestra realidad de todos los pacientes entre > 1 año y < 14 años que fueron ingresados al servicio de hematología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2014 al 2016.

Para ello utilizaremos existen diferentes fórmulas, en este caso se admitirá en este estudio todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda mayores de 1 año y menores de 14 años del periodo del 2014 al 2016 que fueron atendidos en el servicio de Hematología.

### **Muestreo o selección de la muestra**

Para la selección de la muestra es del tipo no probabilístico por conveniencia, realizándose una revisión de las historias clínicas de los pacientes entre > 1 año y < 14 años que fueron ingresados al servicio de hematología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2014 al 2016, teniendo en cuenta variables como forma de

presentación, grupo etéreo, sexo, procedencia, factores de riesgo, hallazgos de laboratorio al debut (hemograma), fenotipo de leucemia, hallazgos en citogenética y biológica molecular, así como valorar la respuesta al tratamiento en día +8,+15 y post inducción con la finalidad de estratificar el riesgo y por consiguiente evaluar el pronóstico de la enfermedad.

#### **4.2.4 Criterios de selección**

##### **4.2.4.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 1 año y menores de 14 años.
- Todos los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda B que fueron admitidos en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren.
- Todo aquel paciente no tratado previamente al debut mayor de 1 año y menor de 14 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

##### **4.2.4.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 1 año y mayores de 14 años.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia no linfoblástica aguda y LLA -B (Burkit).

#### **4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Para la recolección de datos el instrumento a utilizar son las historias clínicas, con la finalidad de obtener información en relación con la forma de presentación al debut, hemograma al debut, grupo etéreo, sexo, procedencia, estirpe de leucemia linfoblástica, hallazgos en la citogenética y biología molecular y con ello valorar la estratificación de riesgo y pronóstico de nuestra población estudio.

Los datos del estudio se consignarán en fichas de registro de datos.

Dentro de las técnicas a desarrollar:

1. Realizar la solicitud de historias clínicas de los pacientes pediátricos de Hospital Alberto Sabogal Sologuren del periodo del 2014 al 2016.

2. Copiar los datos en la ficha de registro de datos.
3. Revisión y elaboración de la base de datos
4. Tabulación y realizar graficas de los datos obtenidos
5. Analizar los resultados.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de información**

Para el procesamiento de los datos se realizará lo siguiente

1. La elaboración de base de datos se realizará en programa Excel.
2. Para el análisis de datos, este se desarrollará con el programa “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versión 22.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Mediante este estudio no existe probabilidad de atentar contra los derechos humanos de cada uno de los pacientes atendidos en el servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, por tal motivo no es necesario consentimiento informado. Ya que mantendremos la confidencialidad y privacidad de la información obtenida de las hispiás clínicas de los pacientes que sean incluidos en este estudio.



<b>RUBRO</b>	<b>DETALLE</b>	<b>MONTO</b>
Asesoría	Metodólogo	500
	Estilo	400
	Estadístico	600
Utilería Papel		150
Tinta		120
Lapiceros		10
Lápices		5
Folder		10
Corrector		5
Borrador		3
Servicios Internet		212
Imprenta		100
Empaste		100
Mantenimiento	Impresora	100
	PC	50
<b>TOTAL</b>		<b>2365</b>

## FUENTES DE INFORMACION

1. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Stephen P. El hambre, MD, y Charles G. Mullighan, MD N Engl J Med 2015; 373: 1541-1552
2. Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Organización Panamericana de la Salud Washington, DC: OPS, 2014.
3. Myriam Campbell B, Myriam Ferreiro C; Juan Tordecilla C, Pilar Joannon S; Carlos Rizzardini L; Natalie Rodríguez Z. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. Rev. chil. pediatr. v.70 n.4 Santiago jul. 1999
4. MsC. Gretel González Gilart, Dr. Sorge Leyn Salmon Gainza, Msc. Nodalys Querol Betancourt, MsC. Niurbis Jiménez Portuondo y MsC. Marielia Sell Lluveras. Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño. MEDISAN vol.15 no.12 Santiago de Cuba dic. 2011
5. López Facundo, N.A., et al. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. Gaceta Mexicana de Oncología, vol. 7, no. 3, 2008, p. 93+. Academic OneFile.
6. Miguel Angel Villasís Keever, Jesús Arias Gómez, Alberto Escamilla Núñez, Jesús Bonilla Rojas. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.69 no.3 México abr./jun. 2012.
7. Armando Quero-Hernández, Reyna Estrada Correa, Iraís Pacheco Pérez, Ulises Reyes Gómez, Rubén M, Álvarez Solís, Marcela Vargas Vallejo. Características clínicas e inmunofenotípicas en un grupo de niños con leucemia aguda linfoblástica. Pediatría de México Vol. 14 Núm. 4 – 2012
8. SEHOP/PETHEMA 2013 Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años)
9. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Edición 2015. Página 363 -394.

10. Drew Provan, Trevor Baglin, Inderjeet Dokal, Johannes De Vos. Manual de Hematología Clínica. 4th ed. Editorial Elsevier. España 2017. P612-614.
11. Rodak MS, Fristma MS, Keohane PhD. Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas. 4th ed. Editorial medica panamericana. España. 2014. P 628-631.
12. Unidad de atención integral especializada - INSNSB Guía de práctica clínica de leucemia linfoblástica aguda. Agosto 2015
13. Manuel Alfredo Ortega Sánchez, \* María Luisa Osnaya Ortega, \*\* José Vicente Rosas Barrientos. Leucemia linfoblástica aguda. Medicina Interna de México. Volumen 23, Núm. 1, enero-febrero, 2007
14. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow, SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. Vol 2 (ed Fourth). Lyon:IARC; 2008.
15. Leucemia linfoblástica aguda: Protocolo de tratamiento pediátrico Hospital Alberto Sabogal Sologuren – Servicio de Hematología. 2014. Página 1-18.
16. Leucemia linfoblástica aguda: Protocolo de tratamiento pediátrico Hospital Edgardo Rebagliati Martins – Servicio de Hematología Pediátrica. 2014. Página 1-15.
17. Mike Leach, Mark Drummond, Allyson Doig. Citometría de Flujo. Práctica en el diagnóstico hematológico. Edición 2015. Editorial Amolca. Venezuela. P 81-84.
18. J.Sans Sabrafen, C. Besses Raebel, J.L. Vives Corrons. Hematología Clínica. Tercera edición. Editorial Mosby/Doyma Libros. 2007. P 320-329.
19. T. Terwilliger and M Abdul-Hay. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer Journal. 2017.7, e577; doi:10.1038/bcj.2017.53.
20. Trudy D. Buitenkamp, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. Blood. 2014.123(1):70-77. Disponible en:  
<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/123/1/70.full.pdf?sso-checked=true>

## ANEXOS

### Anexo 01: Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Hallazgos clínicoepidemiológicos en niños con leucemia linfática aguda Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2014 -2016	¿Cuáles son los hallazgos clínicoepidemiológicos en niños con leucemia linfática aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2014-2016?	Objetivo general	Descriptivo, retrospectivo, transversal no experimental	Población de estudio	Solicitud de historias clínicas de los pacientes pediátricos de Hospital Alberto Sabogal Sologuren
		Conocer los hallazgos clínicoepidemiológicos en niños con leucemia linfática aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2014-2016		Todos los pacientes entre > 1 año y < 14 años que fueron ingresados al servicio de hematología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2014 al 2016.	Copiar los datos en la ficha de registro de datos.
		Objetivos específicos		Procesamiento de datos	Revisión y elaboración de la base de datos
		Describir la forma de presentación clínica, grupo poblacional y estratificación de riesgo más frecuente en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren.		La elaboración de base de datos se realizará en programa Excel.	Tabulación y realizar graficas de los datos obtenidos
		Analizar el hallazgo de laboratorio más frecuente al debut (hemograma) en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren.		Para el análisis de datos, este se desarrollará con el programa "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) versión 22	Análisis de los resultados.
Precisar los riesgos al evaluar forma de presentación clínica al					

		<p>debut, hallazgos de laboratorio, fenotipo de leucemia, Citogenética, Biología molecular, respuesta en sangre periférica en el día +8 de corticoterapia, hallazgos en el estudio de medula osea en el día +15 así como al finalizar cada fase y Enfermedad mínima residual en la Inducción IA, IB.</p>			
		<p>Describir la asociación entre los hallazgos clínicoepidemiológicos y el pronóstico de la enfermedad en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren.</p>			

**Anexo 02: Ficha de recolección de datos**

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS PERSONALES		
NOMBRES Y APELLIDOS		
SEXO	MASCULINO	
	FEMENINO	
PROCEDENCIA		
EDAD		
ESTRATIFICACION DE RIESGO		
GRUPOS DE RIESGO	Estandar	
	Alto riesgo	
	Muy alto riesgo	
EN RELACION A PRONOSTICO		
PRONOSTICO	Favorable	
	Desfavorable	
	Muy desfavorable	
EN RELACION A LA ENFERMEDAD		
CARACTERISTICAS CLINICAS AL DEBUT		
HEMOGRAMA AL DEBUT:	HEMOGLOBINA	
	LEUCOCITOS	
	PLAQUETAS	
INMUNOFENOTIPO DE LEUCEMIA		
B	B COMUN	
	PRE B	
	PRO B	
	B MADURA	
T	PRO T	
	PRE T	
	T CORTICAL	
	T MADURA	
CITOGENETICA		
BIOLOGIA MOLECULAR		
EN RELACION AL TRATAMIENTO		
RESPUESTA A PREDNISONA	POSITIVO	
	NEGATIVO	
ASPIRADO DE MEDULA OSEA 14	<= 5% blastos (M1)	
	6 a 24% blastos (M2)	
	>=25% blastos (M3)	
EMR POST INDUCCION IA	<0,1%	
	< 1 a > 0.1%	
	>=1%	
ASPIRADO DE MEDULA OSEA POST INDUCCION IA	REMISION COMPLETA	
	NO REMISION COMPLETA	
ASPIRADO DE MEDULA OSEA POST INDUCCION IB	REMISION COMPLETA	
	NO REMISION COMPLETA	
EMR POST INDUCCION B	<0,01%	
	< 1 a > 0.01%	
	>=1%	