

**UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA GENERAL**



TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO GENERAL

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Pediatría

Factores relacionados a la sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados por el servicio de hematología, Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2019-2023

AUTORES

López-Jarquín Cindy Maribel

ORCID: orcid.org/0009-0009-1700-8432

Ramírez-García Junior Alberto

ORCID: orcid.org/0009-0009-1383-4278

Tórrez-Morales Marcela Alejandra

ORCID: orcid.org/0009-0002-4739-4935

TUTORA CIENTÍFICA

Dra. Yesly Suyén García López

Especialista en pediatría

Subespecialista en hematología pediátrica

ORCID: orcid.org/0000-0001-7066-3019

TUTORA METODOLÓGICA

Dra. Ivonne Leytón Padilla

MSc. Salud Pública

Máster en enfermedades infecciosas y tropicales

ORCID: orcid.org/0000-0003-0566-460X

REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN

REVISOR Y CORRECTOR DE ESTILO

Dr. Francisco Hiram Otero Pravia

Decano de facultad de ciencias médicas, UNICA

ORCID: orcid.org/0009-0000-5520-536X

REVISOR DE CONTENIDO

Dr. René Alfonso Gutiérrez

Máster en epidemiología

MSc. Salud Pública

ORCID: orcid.org/0000-0002-9806-7419

Julio 2024

Managua, Nicaragua

Dedicatoria

Sin duda, a mi padre José López Guerrero, quien, a pesar de las dificultades, me ha apoyado desde el día uno que decidí escalar mi propio Everest, al estudiar la carrera de medicina.

Cindy Maribel López Jarquín

A mi familia, por supuesto, este logro también es de ustedes.

Junior Alberto Ramírez García

A todos los que verdaderamente me apoyaron en este trayecto.

Marcela Alejandra Tórrez Morales

Agradecimientos

Primeramente, a Dios, por no soltar mi mano desde el inicio de mi carrera, y por supuesto mi familia; su apoyo y paciencia me han dado la fuerza de continuar, levantarme y no rendirme ante las dificultades, ¡gracias!

Cindy Maribel López Jarquín

Agradezco a mis distinguidas tutoras, Dra. Ivonne Leytón Padilla y Dra. Yesly García López por su significativo apoyo durante el desarrollo de este trabajo, puesto que su orientación constante, minuciosa supervisión y adecuada corrección, fortalece el valor científico y brinda realce a nuestra investigación.

A su vez, manifiesto mi gratitud con las autoridades de la facultad de ciencias médicas de la universidad, Dr. René Gutiérrez Aburto y el Dr. Francisco Otero Pravia, quienes han sido docentes fundamentales en mi proceso de formación y que de la misma manera han aportado su conocimiento y asesoría en la ejecución de este trabajo.

Junior Alberto Ramírez García

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a mis tutores de tesis, profesores y compañeros por su enseñanza y colaboración. A mi familia, por su amor y apoyo incondicional, y a mis amigos, por su compañía y palabras de aliento. Finalmente, gracias a las instituciones y personas que participaron en la recolección de datos y en la revisión de este trabajo. A todos, muchas gracias.

Marcela Alejandra Tórrez Morales

Opinión del Tutor

Los factores que intervienen en el pronóstico del paciente con leucemia linfoblástica aguda son diversos. Los factores que directa o indirectamente están involucrados en la supervivencia son: la edad al diagnóstico, el sexo, la cuenta inicial de glóbulos blancos, la respuesta a la prednisona, el inmunofenotipo, la presencia de ciertos cromosomas, el estado de nutrición, la raza y el nivel socioeconómico, entre otros.

Conocer cuáles son los factores relacionados a la sobrevida en la población nicaragüense a través de la tesis presentada por los egresados: López-Jarquín Cindy Maribel, Ramírez-García Junior Alberto y Tórrez-Morales Marcela Alejandra, nos permitirá mejorar nuestras estrategias para gestionar y optimizar la atención y tratamiento en la leucemia linfoblástica aguda, neoplasia hematológica de mayor prevalencia en población pediátrica en Nicaragua y todo el mundo.

Dra. Yesly García López

Especialista en pediatría

Subespecialista en hematología pediátrica

Resumen

Objetivo: Describir los factores relacionados a la sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2019 – 2023.

Metodología: Estudio observacional descriptivo, serie de casos, de corte transversal, contemplado entre los meses de enero a diciembre del año 2019 – 2023, el universo constó de 330 expedientes de los cuales 31 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión planteados.

Resultado: Grupo etario predominante fue la edad de 6 a 10 años (51.6%), predominó el sexo masculino (54.8%) y el estado nutricional eutrófico (67.7%), fueron catalogados como riesgo intermedio el 48.4%. La fiebre fue el signo clínico característico (71.0%). La mayor parte de los pacientes al momento del diagnóstico presentaron un aspirado medular de 50% o más de blastos (51.6%), un promedio de hemoglobina de 7.9 mg/dL, un conteo de glóbulos blancos igual o superior a 50,000/uL (71%), neutrófilos menor a 500/uL (45.2%) y un conteo plaquetario mayor a 40,000/mm³ (58.1%). Al concluir 2 años de tratamiento el 96.8% estaba en remisión. La condición en el año 2023 revela que un 83.9% continuaba en remisión. Se obtuvo alto porcentaje de sobrevida representando el 93.5%. La estimación de sobrevida según Kaplan-Meier fue de 66 meses, con 2 casos de mortalidad a los 46 y 48 meses.

Conclusión: Los factores relacionados para sobrevida son la edad de 6 a 10 años, el estado nutricional eutrófico y captación temprana. Los factores relacionados con mortalidad son la clasificación de riesgo alta, edad de 11 a 15 años, aspirado de médula ósea superior a 50% de blastos y las complicaciones infecciosas.

Palabras clave: Pediatría; Hematología; Leucemia linfoblástica aguda; Sobrevida; Mortalidad; Análisis de supervivencia.

Abstract

Objective: Determine the factors related to 2-year survival in patients with acute lymphoblastic leukemia treated in the hematology service of the Manuel de Jesús Rivera Children's Hospital, 2021 – 2023.

Methodology: Descriptive observational study, series of cases, cross-sectional, contemplated between the months of January to December of the year 2021 - 2023, the universe consisted of 330 files of which 31 files met the proposed inclusion criteria.

Result: The predominant age group was 6 to 10 years old (51.6%), the male sex predominated (54.8%) and the eutrophic nutritional status (67.7%), 48.4% were classified as intermediate risk. Fever was the characteristic clinical sign (71.0%). Most of the patients at the time of diagnosis had a bone marrow aspirate of 50% or more blasts (51.6%), an average hemoglobin of 7.9 mg/dL, a white blood cell count equal to or greater than 50,000/uL (71 %), neutrophils less than 500/uL (45.2%) and a platelet count greater than 40,000/mm³ (58.1%). At the end of 2 years of treatment, 96.8% were in remission. The condition in 2023 reveals that 83.9% remained in remission. A high survival rate was obtained, representing 93.5%. The survival estimate according to Kaplan-Meier was 66 months, with 2 cases of mortality at 46 and 48 months.

Conclusion: The factors related to survival are age from 6 to 10 years, eutrophic nutritional status and early recruitment. Factors related to mortality are high risk classification, age of 11 to 15 years, bone marrow aspirate greater than 50% blasts, and infectious complications.

Key words: Pediatrics; Hematology; Acute lymphoblastic leukemia; Survival; Mortality; Survival analysis.

Siglas y Abreviaturas

AHOPCA	Asociación Hemato-Oncológica Pediátrica de Centro América
AMO	Aspirado medular óseo
AD	Alta dosis
COB	Conteo absoluto de blastos
DAU	Daunorubicina
IT	Intratecal
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MRD	Enfermedad mínima residual
MTX	Metotrexato
PB	Sangre periférica
PPR	Mal responder a la prednisona
SEPR	Encefalopatía posterior reversible
SNC	Sistema nervioso central
RTC	Radioterapia craneal
RS	Riesgo estándar
RI	Riesgo intermedio
RA	Riesgo alto
RC	Remisión completa
VCR	Vincristina
VO	Vía oral

Índice

I.	Introducción.....	1
II.	Antecedentes	2
III.	Justificación	11
IV.	Planteamiento del Problema	12
V.	Objetivos	13
VI.	Marco de Referencia	14
A.	Definición de leucemia linfoblástica aguda	14
B.	Anatomía funcional de la médula.....	14
C.	Características epidemiológicas	15
D.	Fisiopatología	16
E.	Manifestaciones clínicas	18
F.	Estado nutricional.....	19
G.	Características laboratoriales.....	20
H.	Captación.....	20
I.	Clasificación de riesgo.....	21
J.	Esquema terapéutico	22
K.	Evaluación de respuesta al tratamiento	31
L.	Complicaciones	32
M.	Factores relacionados a la sobrevida	38
N.	Factores relacionados con mortalidad	39
VII.	Diseño Metodológico.....	40
A.	Área de estudio.....	40
B.	Tipo de investigación	40
C.	Tiempo estudiado	40
D.	Tiempo de realización de la investigación	41
E.	Variable independiente.....	41
F.	Variable dependiente.....	41
G.	Unidad de análisis	41
H.	Población de estudio.....	41
I.	Universo.....	41
J.	Muestra	41
K.	Variable principal.....	41

L.	Criterios de inclusión y exclusión	41
M.	Variables por objetivo	42
N.	Operacionalización de las variables	43
O.	Cruce de variables	49
P.	Técnica y metodología de obtención de información	51
Q.	Validación del instrumento de recolección	51
R.	Procesamiento de la información	51
S.	Análisis estadístico de la información	52
T.	Limitaciones encontradas en el desarrollo de la investigación	52
U.	Estrategias de intervención que permitieron continuar con la investigación	53
V.	Declaración de intereses	53
W.	Consideraciones éticas	53
VIII.	Resultados y Discusión	54
IX.	Conclusiones	74
X.	Recomendaciones	75
	Lista de Referencias	76
	Anexos	83
	Anexo 1: Instrumento de recolección de información	84
	Anexo 2: Carta de declaración de autoría	86
	Anexo 3: Matriz de resumen de evidencia consultada.....	87
	Anexo 4: Cronograma de trabajo	111
	Anexo 5: Tablas complementarias, pruebas estadísticas y gráficos complementarios.....	113
	Apéndice	115
	Apéndice A: Carta de autorización de solicitud de investigación	116
	Apéndice B: Imágenes	117

I. Introducción

Las leucemias agudas representan un grupo heterogéneo de patologías hematológicas divididas esencialmente en dos tipos: linfoides y mieloides cuyo linaje determina el pronóstico del paciente, influido por factores genéticos, cronológicos y laboratoriales. En cuanto a la leucemia linfoblástica aguda (LLA) que se define como una alteración de la médula ósea caracterizada por la proliferación desordenada y rápida de células linfoides inmaduras que invaden diferentes órganos y tejidos. (Tello-Vera, et al. 2018)

Es necesario señalar que la LLA constituye la neoplasia hematológica de mayor frecuencia en la población pediátrica, así lo establece el National Cancer Institute (NIH, 2022) al exponer que la LLA, es el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en los niños, representa alrededor del 25 % de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años. En los Estados Unidos, la tasa anual de la LLA es de casi 41 casos por millón de personas de 0 a 14 años de edad, y de casi 17 casos por millón de personas de 15 a 19 años. Cada año se diagnostica LLA a cerca de 3100 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos.

En relación con los factores asociados a la sobrevida de los pacientes con LLA, Jiménez et al., (2016) concuerdan en que existe escasa información de los países en desarrollo con respecto a los factores pronósticos de sobrevida. A su vez, explican que factores tales como la desnutrición, presencia de manifestaciones hemorrágicas, mala respuesta al tratamiento, hiperleucocitosis, plaquetopenia y pacientes que provienen de hogares con padres que tienen bajo nivel educativo, presentan un mayor riesgo de mortalidad. Por otra parte, la edad, el sexo y el ingreso financiero familiar, fueron relacionados de forma menos significativa a la mortalidad.

Con base en lo señalado, la presente investigación médico-científica se enfoca en un problema de salud frecuente, como lo es la LLA en pacientes pediátricos y en la descripción de las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio que pueden tener asociación con la sobrevida, por otra parte, se buscó conocer los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes atendidos por el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera de Managua, en los años 2019-2023.

II. Antecedentes

A pesar de que esta patología ha estado en constante estudio durante los últimos años, en especial su abordaje terapéutico, es importante hacer mención de que existen pocos estudios que evalúan los factores relacionados a la supervivencia en niños y adolescentes con LLA. Se realizó una exhaustiva búsqueda de estudios que abordaran la temática expuesta, sin embargo, en cuanto a nivel nacional no se encontraron investigaciones que pudieran incluirse como antecedentes, no obstante, si se encontraron investigaciones sobre este tema a nivel internacional.

Estudios de referencia internacional

Dentro de este marco, en un estudio realizado por Durán (2021), el cual tuvo por objetivo el análisis de las características clínicas, epidemiológicas y biológicas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y su relación con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el Hospital México entre el período 2017 – 2019. Fue un estudio de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo, de pacientes con LLA, diagnosticados y tratados en el Hospital México, desde enero de 2017 a diciembre de 2019.

Su población inicial fue de 101 casos, obtenidos a través del expediente digital único en salud (EDUS) y expediente físico del Hospital México. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 17 pacientes y se obtuvieron datos de 84, los cuales fueron analizados. Los datos recolectados se recopilaron en una base de datos en Excel y se utilizaron tablas y gráficos para el uso de estadística descriptiva, cálculo de incidencias y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se definió como estadísticamente significativo un valor de punto crítico menor a 0,05. (Durán, 2021)

Dentro de sus resultados, se encontró que los 84 pacientes analizados, la edad media fue de 42 años. Los adolescentes y adultos (AYAs) representaron el 44% (37/84), y el resto de los pacientes representó un 56% (47/84). Su género predominante fue el masculino. Con una mediana de seguimiento de 30,2 meses, la supervivencia global (SG) para toda la población fue de 45% a 3 años y la supervivencia libre de progresión (SLP) de 75% a 3 años. El protocolo químico terapéutico más utilizado fue el BERLIN (46/84) en un 54,8%, y presentó la menor SG con un 35% a 3 años.

El AHOPCA presenta una SG y SLP a 3 años de 67% en ambos casos. El protocolo Stock reportó una SG y SLP a 2 años de 67%. En los subgrupos de edad, los AYA tuvieron tanto en SG y SLP a 3 años de 64%. En cuanto a los mayores de 40 años, la SG y SLP a 3 años fue de 39% y los > 55 años obtuvieron una SG y SLP a 3 años de 23%. (Durán, 2021)

Por su parte, la SG y SLP a 3 años para los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) negativa post inducción fue de 60% y 80% respectivamente versus un 33% de SG y SLP en los casos con EMR positiva. Los pacientes valorados a la semana 16 con EMR negativa obtuvieron una SG y SLP de 64% versus un 9% de SG y SLP en los casos con EMR positiva. De los pacientes fallecidos (46/84), 31 pacientes (67%) se encontraban en remisión, siendo la principal causa de muerte fue infecciosa y 15 pacientes (32,6%) se encontraban en recaída. (Durán, 2021)

Concluyendo con que, el uso de protocolos intensivos basados en estrategias pediátricas en pacientes adolescentes y adultos jóvenes demostraron ser eficaces, ya que la SG y SLP son similares a las reportadas en la literatura. Por lo que, se requieren estudios prospectivos a nivel nacional, que permitan evaluar nuevas estrategias de tratamiento, con la finalidad de mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad del mismo. La alta mortalidad relacionada con el tratamiento ocurrió principalmente durante la inducción y fue secundaria a sepsis. Los indicadores de mal pronóstico encontrados en el estudio fueron: la edad, la positividad del CD20, la presencia de EMR positiva posterior a la inducción y a la semana 16, la obesidad. (Durán, 2021)

De la misma forma en un estudio realizado por Castelblanco-Coy (2020) en donde se buscó establecer la sobrevida y los factores asociados en niños con leucemia linfocítica aguda en un centro de referencia de Bogotá, Colombia. Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos de niños con LLA tratados en la Fundación Cardioinfantil 2007-2017. Se estableció la sobrevida global y posteriormente se realizó un análisis con modelo de cohortes para establecer las diferentes variables que la afectaban. Las curvas de sobrevida fueron estimadas con el método Kaplan-Meier.

Como resultado se obtuvo que la edad osciló entre los 4 días y 16 años, con un promedio de 6.60 ± 4.36 años, el sexo más frecuente fue el masculino 56.9% (n=41). Al momento del diagnóstico el recuento leucocitario se encontraba entre 22.000 y 30.000 u/L. La neutropenia febril fue la complicación más frecuente en el 99% (n=68). (Castelblanco-Coy, 2020)

Acerca de la sobrevida a 10 años fue de 73,9%. La LDH al diagnóstico ($P= 0,012$), clasificación del riesgo ($P= 0,013$), tratamiento recibido ($P= 0,009$), no adherencia al tratamiento ($P=0,000$), necesidad de segundo esquema de tratamiento por recaída ($P=0,000$) y en el análisis multivariado, la procedencia ($P=0,037$) la impactaron negativamente. (Castelblanco-Coy, 2020)

La sobrevida global es equiparable con centros de referencia nacionales en cáncer infantil. Se requiere la realización de estudios prospectivos en donde se identifiquen nuevos factores de riesgo que expliquen la falla al tratamiento de la LLA pediátrica y que permitan diseñar protocolos de tratamiento cada vez más específicos y tendientes a mejorar la sobrevida de los pacientes. (Castelblanco-Coy, 2020)

En relación con un artículo realizado por Lepe-Zúñiga et al., (2018), el cual buscó determinar la sobrevida global de pacientes con leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. Fue un estudio descriptivo que incluyó a pacientes diagnosticados con leucemia aguda y tratados en el HEP de 2008 a 2012, sus fuentes primarias de información fueron el Sistema de Información para la Gerencia Hospitalaria del HEP y las bases de datos del laboratorio.

La muestra estuvo constituida por una serie de casos de 210 pacientes de leucemia aguda. Todos ellos recibieron el tratamiento inicial recomendado por los protocolos nacionales o similares. En este estudio, en busca del análisis de sobrevida, realizaron curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para toda la población y para cada variedad de la enfermedad, incluyendo el año de diagnóstico, empleando el programa SPSS (IBM SPSS Statistics v.21; IBM Corporation). Así los resultados, se expresaron como sobrevivencia a 5 años del diagnóstico en porcentaje (porcentaje de pacientes vivos a 5 años del diagnóstico) o como mediana de sobrevida en meses (meses en los que se alcanza el 50% de sobrevida). (Lepe-Zúñiga et al., 2018)

De tal manera que, en sus resultados, se determinó que de los 210 pacientes diagnosticados con leucemia aguda, la mayoría correspondieron a casos de leucemia B (178; 84.8%), 10 (4.8%) a leucemia T y 22 (10.5%) a leucemias mieloides. La relación de sexos fue de 1.3:1 (masculino: femenino) para las leucemias B, 1:1 para las T y 0.8:1 para las mieloides. (Lepe-Zúñiga et al., 2018)

Así mismo, sustentan que todas las variedades de leucemias afectaron más a los pacientes en edad escolar (5 a < 10 años). Sin embargo, las leucemias B afectaron proporcionalmente a más preescolares que las T y las mieloides, y las mieloides afectaron más a escolares y adolescentes que las linfoides (B y T). Las diferencias de sexo y de distribución en grupos de edad de acuerdo con el tipo de leucemia no fueron significativas. (Lepe-Zúñiga et al., 2018)

Otro estudio realizado en Perú por Castro et al., (2018) tuvo por objetivo conocer la supervivencia a cinco años y sus factores asociados, en pacientes pediátricos menores de 14 años tratados con quimioterapia en un hospital peruano de referencia. Fue un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva, que incluyó a los pacientes atendidos por LLA registrados en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Dicho estudio, incluyó pacientes menores de 14 años, con diagnóstico de LLA que recibieron, al menos, una sesión de quimioterapia (QMT) y un control médico posterior, durante el periodo 2000-2013 y excluyeron a aquellos pacientes que no contaban con la totalidad de sus datos y a quienes iniciaron QMT luego del 31 de diciembre del 2013. Así pues definieron la sobrevida global (SG) como el tiempo en meses, transcurrido entre el inicio de la QMT y la presentación del evento muerte. Así mismo, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) la definieron como el tiempo en meses, transcurrido desde el inicio del tratamiento y el desarrollo del evento recaída.

En cuanto al análisis estadístico, las variables categóricas la presentaron en frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), las variables cuantitativas en medidas de tendencia central y de dispersión, incluyendo la mediana y el rango intercuartílico para las variables de distribución no normal. La curva de Kaplan Meier para la descripción de la SG y SLE. Para el análisis bivariado se comparó las curvas de sobrevida a través de la prueba de Log Rank. Para el análisis multivariado el método de riesgos proporcionales de Cox, en el cual construyeron un modelo donde se incluyeron a todas las variables que, en el análisis bivariado presentaron un valor de $p < 0,2$. (Castro et al., 2018)

En lo que respecta a los resultados, exponen que de un total de 450 pacientes, fueron excluidos 102 quedando 348, de los cuales 186 (53,4 %) fueron de sexo femenino. Con relación a la procedencia, 180 pacientes (51,7 %) provenían de Lima y la mayoría (69,2 %) tenían entre 2-9 años. El recuento leucocitario $<10\,000/\text{mm}^3$ se presentó en 150 sujetos (43,1 %), la principal estirpe fue de tipo B (87,9 %). Con relación al cariotipo, el 5,4 % de los pacientes presentaron translocación 9:22 y el 1,4 % presentaron BCR-ABL. Con respecto a la estratificación del riesgo, la mayoría se encuentran en alto y muy alto riesgo (75,2 %), y el resto en riesgo intermedio (24,8 %). (Castro et al., 2018)

Por otra parte, los factores asociados con una menor sobrevida global en el análisis multivariado, fueron la edad al diagnóstico (HR: 1,09; IC95%: 1,03-1,16; $p=0,001$), el recuento leucocitario (HR: 1,01; IC95%: 1,01-1,03; $p=0,004$), la estirpe LLA (HR: 2,15; IC95%: 1,06-4,41; $p=0,035$) y la respuesta a la inducción IA (HR: 3,04; IC95%: 1,47-6,32; $p=0,003$) y el lugar de recaída de la médula ósea (HR: 6,81; IC95%: 4,14-11,21; $p<0,005$).

Por otro lado, en cuanto a los factores asociados a una menor sobrevida libre de enfermedad, en el análisis multivariado fueron la edad (HR: 1,06; IC95%: 1,02-1,10; $p=0,004$), el sexo masculino (HR: 1,43; IC95%: 1,10-1,86; $p=0,007$) y el recuento leucocitario (HR: 1,01; IC95%: 1,002-1,011; $p=0,005$). (Castro et al., 2018)

En otro estudio realizado en Perú por Tello et al., (2018), se realizó un análisis de la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de leucemias agudas en los Hospitales Nacional Almanzor Aguinaga (HNAAA) y Víctor Lazarte de EsSalud (HVL) en el período 2010-2015. Fue un estudio longitudinal, observacional retrospectivo. Se consideraron los diagnósticos de leucemia realizados en el período 2010-2015, obtenidos de la base de datos del Registro Hospitalario de Cáncer y del laboratorio de citometría de flujo del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Para el análisis supervivencia fue estimada a 5 años y se evaluó usando el método de Kaplan-Meier y el análisis paramétrico de Log Rank, con nivel de confianza 95 % y $P<0,05$.

La muestra fue de 262 pacientes con diagnósticos de leucemias agudas; 77 (29,2 %) del Hospital Víctor Lazarte de la ciudad de Trujillo y 185 (70,8 %) del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de la ciudad de Chiclayo, ambos pertenecientes al Seguro Social (EsSalud.) Para el análisis Kaplan-Meier, el período de seguimiento se extendió durante 5 años (media de seguimiento 10,6 meses, DE = 10.97 meses, rango: 0,03- 58,57), y entre aquellas personas que iniciaron el tratamiento se produjeron un total de 106 fallecimientos, mostrando una tasa de supervivencia a los 5 años de 40,5 %. Las curvas de Kaplan-Meier para el análisis global (incluye ambos hospitales) mostraron una media de supervivencia de 0,8 años (IC 95 % = 0,778 -0,999). De tal manera que, la mediana de supervivencia fue de 0,594 años (IC 95 %: 0,473 - 0,716. En relación a los grupos de edad para el caso del HVLE, la supervivencia media decreció en relación a su incremento, a partir del intervalo de 5 a 17 años (Log Rank, P = <0,001). (Tello et al., 2017)

Además, fue posible observar que la supervivencia a 1 año fue del orden del 21 % para los grupos de 0 a 5 años, 41 % para 5 a 17 años, 30 % para mayor de 17 y menor a 46 años y 0,5 % para mayores de 46 años. En relación al sexo, para el caso del hospital de Chiclayo, la supervivencia media es similar en relación al sexo (Log Rank, P=0,850), siendo la supervivencia a 1 año del orden del 30 % para las mujeres y 35 % para los hombres, en relación al sexo para el caso del hospital de Trujillo, la supervivencia media es similar según sexo (Log Rank, P=0,301).

Por otra parte, un artículo de Agramón et al., (2017) que buscaba determinar los factores de riesgo medioambientales relacionados con el desarrollo de LLA en niños. Fue un estudio de casos y controles, analítico y observacional, realizado durante el periodo comprendido de enero de 2016 a mayo de 2017. El ámbito de estudio fueron los factores de riesgo medioambientales asociados a LLA en niños de cero a 16 años que acudieron al Hospital General de Pediatría con Medicina Familiar (HGP/MF).

Siguiendo con su descripción, la población de estudio (casos) fueron pacientes con afiliación al IMSS que se presentaron a consulta en el área de hematología con el diagnóstico de LLA. En cambio, los controles fueron dos personas que tuvieron las mismas características sociodemográficas del caso y que no padecieron la enfermedad, de la misma área geográfica y que se encontraran sanas al interrogatorio. El muestreo fue a conveniencia, se tomó a 100% de los pacientes con diagnóstico de LLA que acudieron en ese periodo, con un total de 17 pacientes, los cuales fueron pareados con dos controles cada uno. (Agramón et al., 2017)

En los resultados de dicho estudio, se reportaron 17 casos de niños con diagnóstico de LLA que acudieron a consulta de hematología en el HGP/MF Núm. 31 del IMSS en Mexicali, B.C. de enero de 2016 a mayo de 2017. En el cual, predominó el sexo masculino con 76.5% versus el sexo femenino con 23.5%, la media de edad fue de 7.49 ± 4.66 . En cuanto al área geográfica 88.2% vivía en zona urbana y 11.8% en zona rural. En lo referente a los antecedentes familiares: la escolaridad de la madre predominó fue secundaria con 58.82%, seguida de primaria con 23.52%, preparatoria con 11.76% y profesional con 5.88%. (Agramón et al., 2017)

El ingreso económico familiar fue de 1,000 - 5,000 pesos mensuales en 35.3% y el de menor frecuencia fue de más de 10,000 pesos. En lo relacionado, a los factores maternos asociados a la exposición durante la gestación, se mencionan las principales, en los cuales 41.17% estuvo expuesta a fuentes de energía como transformadores o plantas de energía eléctrica, 47.05% fumigaciones que se realizaron en parcelas y 47.05% a pesticidas en el hogar. Así pues, al asociar los factores presentados en los casos con diagnóstico de LLA versus controles, el único factor con significancia estadística fue la exposición a campos electromagnéticos con un OR 4.06 (IC 95%: 1.05-15.3) $p \leq 0.05$. (Agramón et al., 2017)

En el estudio de Jiménez et al., (2016) llevado a cabo en Paraguay, el cual tenía por objetivo describir las características sociodemográficas, clínicas y laboratoriales e identificar los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes con LLA internados en el Departamento de Hemato-oncología Pediátrica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción entre los años 2000 al 2012. Fue un estudio retrospectivo, descriptivo y, posteriormente, analítico de casos y controles de las historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA. En el cual, se incluyeron pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico nuevo de LLA confirmada por punción de médula ósea, que no hayan recibido tratamiento previo.

Por su parte, excluyeron los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de LLA que abandonaron su seguimiento en el Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, o con historias clínicas incompletas. Los pacientes fueron clasificados en casos: niños y adolescentes menores de 18 años, portadores de LLA, internados entre los años 2000 y 2012 en el departamento de Hemato-oncología Pediátrica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, fallecidos a consecuencia de su patología de base. (Jiménez et al., 2016)

Fueron evaluados 472 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). El mayor número (n=47) se observó en el 2012 y el menor en el 2001 (n=26). En cuanto a las características socio-demográficas, se observó un leve predominio del sexo masculino (53%). La edad media \pm desviación estándar (DE) fue de $6,1 \pm 4,3$ años con un rango entre 0 a 17 años. El 67% (n=318) de los niños tenía edades entre 1 a 9 años. Con respecto al ingreso familiar, la mayor proporción de las familias no recibía salario mínimo (69%). El 60% (n=283) de los padres tenía nivel educativo primario. (Jiménez et al., 2016)

En relación a los datos laboratoriales, el valor promedio de la hemoglobina fue de $6,8 \pm 2,4$, de los leucocitos 44.984 ± 100.434 y de las plaquetas 83.276 ± 86.083 . Por su parte, no se observó diferencia significativa en el porcentaje de sobrevida entre ambos sexos a lo largo de los 13 años. En general la sobrevida fue mayor en los pacientes entre 1 a 9 años. Las características sociodemográficas que se asociaron significativamente a la sobrevida fueron la edad entre 1 a 9 años ($p=0,005$) y el mejor nivel educativo de los padres ($p=0,01$). El sexo y el ingreso familiar no se relacionaron con la sobrevida. (Jiménez et al., 2016)

Estudios de referencia nacional

En un estudio realizado por Jiménez (2020), en el cual buscó determinar las características clínicas, epidemiológicas e inmunofenotipificación de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en el periodo de 2016 - 2019 en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. En el cual, se revisaron 100 expedientes, cumpliendo todos con los criterios de inclusión.

Donde, en lo referente a las características epidemiológicas se encontró que el sexo masculino tuvo un mayor número de casos con el 54%, mientras tanto el sexo femenino un 46%, por su parte, el 54% de los pacientes se encontraban en las edades de 1 a 6 años, un 25 % en las edades de 7 a 10 años, un 12% correspondía a pacientes de 11 a 15 años, y el 5% a niños menores de 1 año. Así mismo, encontraron que los pacientes en estudio fueron procedentes del departamento de Managua correspondiente a un 26%, seguido de la RAAN con un 12%. A su vez el 55% era procedente de la zona urbana y el 45% de la zona rural. (Jiménez, 2020)

En cuanto a las características clínicas se encontró que al momento del diagnóstico, el 50% había iniciado síntomas hace más de 1 mes, el 32% entre 15 días a 1 mes, y solo el 18% menos de 15 días. A su vez, la presentación clínica que predominó fue la de síndrome anémico con 85 %, seguido en orden descendente por síndrome infeccioso con 47%, síndrome infiltrativo con 35%, y por último el síndrome hemorrágico con 7%. (Jiménez, 2020)

En los exámenes de laboratorios, se observó que el 56% de los pacientes debutó con valores de hemoglobina menor de 7gr/dl, 48% de pacientes presentaron valores de plaquetas mayor de 100,000 mm³, menos de 20,000 u/L en leucocitos y el 29% presentó neutrófilo menor de 1,000 u/L, en cuanto al extendido periférico en busca de blastos, el 68% y el 32% restantes no presentaron blastos. (Jiménez, 2020)

III. Justificación

Implicación práctica y valor teórico

La presente investigación constituye una iniciativa que aborda un tema no estudiado con anterioridad en el país, por lo que permitirá unificar estudios previos de referencia internacional, haciendo posible contrastarlos con los hallazgos surgidos de esta revisión que presenta los aspectos más relevantes sobre LLA y los factores relacionados a la sobrevida.

Hay que mencionar que a pesar de los avances logrados en el tratamiento de la LLA en pacientes pediátricos, aún quedan por contestar numerosas interrogantes de tipo sociodemográfico, clínico y de laboratorio, antes de lograr la meta de proporcionar un abordaje, tratamiento y seguimiento más adecuado para cada paciente afectado. Esta investigación sobre los factores ligados a una mejor sobrevida y el entendimiento de los factores en relación con la mortalidad, aportará datos relevantes sobre las diversas condiciones subyacentes a esta patología.

Relevancia social

Teniendo en cuenta que la LLA es considerada la neoplasia hematológica de mayor frecuencia en la población pediátrica, siendo esta la responsable de millones de muertes infantiles, se deja en evidencia el efecto negativo de esta entidad sobre este grupo etario. Hay que mencionar, además, que a nivel latinoamericano se ha descrito que esta enfermedad es el tipo de leucemia más prevalente. Todo esto confirma la necesidad de estudiar la sobrevida en pacientes con LLA, como una herramienta importante para conocer el estado actual del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Utilidad metodológica

Se pretende que esta investigación se emplee como un marco de referencia que supla interrogantes en la formulación de planes estratégicos dirigidos a encontrar los mecanismos que permitan ejecutar acciones en la identificación de los factores relacionados a la sobrevida en los pacientes diagnosticados con LLA. Más aun ofreciendo la oportunidad de actualizar los protocolos en el abordaje y seguimiento integral de los pacientes con esta enfermedad. A su vez, será posible la detección de factores de riesgo significativamente relacionados con la mortalidad.

IV. Planteamiento del Problema

¿Cuáles son los factores relacionados a sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2019-2023?

V. Objetivos

Objetivo general:

Describir los factores relacionados a la sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2019-2023.

Objetivos específicos:

1. Identificar las características sociodemográficas en la población en estudio.
2. Determinar el abordaje diagnóstico y terapéutico aplicado en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
3. Establecer los factores relacionados a la sobrevida en los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.
4. Conocer los factores relacionados a mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

VI. Marco de Referencia

A. Definición de leucemia linfoblástica aguda

Es una neoplasia maligna de los linfoblastos B o T que se caracteriza por la proliferación descontrolada de linfocitos anormales e inmaduros y sus progenitores que, con el paso del tiempo, produce el reemplazo de elementos de la médula ósea y otros órganos linfoides, bloqueando la hematopoyesis normal, y dando como resultado el patrón de enfermedad típico que la caracteriza (Puckett y Chan, 2022). El mecanismo propuesto para algunos casos de LLA infantil es un proceso conformado por dos pasos, uno de mutación genética y otro de exposición a la infección. Por el contrario, la mayoría de los adultos con ALL no tienen factores de riesgo identificables. (Seiter, 2021)

B. Anatomía funcional de la médula

Etimológicamente, médula significa mielo e indica que está dentro. De tal forma que tenemos médula ósea dentro de los huesos y médula espinal, dentro del canal vertebral. La médula espinal es una masa cilíndroide de tejido nervioso situada dentro del canal vertebral, cranealmente limita con el bulbo, aproximadamente a nivel del foramen magno del hueso occipital, mientras que su límite caudal se sitúa generalmente en la 2ª vértebra lumbar (L2) y termina afinándose para formar el cono medular, que se continúa con un delgado filamento meníngeo, llamado filamento terminal. (Araneda, s.f.)

La médula ósea carece de la rigidez del hueso en el que se encuentra alojada, su consistencia es más la de una sustancia gelatinosa que ocupa completamente los espacios existentes dentro de la red trabecular del hueso, esta constituye alrededor del 4 a 5% del peso corporal total de un individuo. Se pueden reconocer dos tipos de médula en el cuerpo: la médula ósea roja, altamente vascularizada y hematopoyéticamente activa, y la médula ósea amarilla, rica en grasa y con menos centros de producción de células sanguíneas. (Torres y Vélez, 2022)

C. Características epidemiológicas

La LLA es el cáncer más prevalente entre la población pediátrica en los Estados Unidos, representando el 20 % de todos los cánceres diagnosticados en personas menores de 20 años, o encontrándose >3000 casos nuevos cada año. Un análisis realizado por Siegel DA et al (2017) en EEUU que cubrió el 98 % de la población indicó que “la incidencia de LLA pediátrica aumentó durante 2001–2008 en general y para los hispanos, pero luego se mantuvo estable durante 2008–2014”. También mencionaba que las tendencias crecientes de la LLA en la población hispana representaban ≤ 28 % de la población y que estas no proporcionaron estimaciones basadas en los estados.

En el mismo estudio de Siegel et al. (2017) señala que:

Durante 2001–2014, se diagnosticaron un total de 38 136 casos nuevos de LLA pediátrica en los Estados Unidos (Mesa). La incidencia general de ALL fue de 34,0 casos por 1 millón. Las tasas fueron más altas en los niños de 1 a 4 años (75,2 por 1 millón) y fueron más altas en los hombres (38,0) que en las mujeres (29,7). Entre todos los grupos raciales/étnicos, la tasa de incidencia más alta (42,9 por 1 millón) se registró entre los hispanos, seguidos por los blancos no hispanos (34,2 por 1 millón). La incidencia más baja (18,7) ocurrió entre los negros no hispanos. Las tasas de incidencia de LLA pediátrica en el 25% de los condados de EE. UU. Con la situación económica más alta fueron más altas que las tasas en el 25 % de los condados con la situación económica más baja y fueron más altas en las áreas metropolitanas con ≥ 1 millón de personas que en las áreas no metropolitanas. (p. 950)

La LLA es más común en niños con trisomía 21 (síndrome de Down), neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Bloom y ataxia telangiectasia. En cuanto a la edad se encuentra más en niños entre dos y tres años de edad y el pronóstico es peor en niños cuando estos se diagnostican en lactantes menores de un año de edad y en adultos. La asociación del gen MLL en niños en el cromosoma 11q23 también se asocia con un mal pronóstico. La LLA es una enfermedad con baja incidencia en general en los estudios de población, siendo su incidencia de unos 3,3 casos por cada 100.000 niños. (Puckett y Chan, 2022)

Habría que decir también que Seiter (2021), señala que en todo el mundo la incidencia más alta de LLA ocurre en Italia, los Estados Unidos, Suiza y Costa Rica. En Europa en general, la LLA de precursores de células B ha aumentado alrededor de un 1 % cada año.

D. Fisiopatología

Se conoce que en todas las enfermedades neoplásicas, suelen surgir acontecimientos que conllevan a transformaciones malignas de una célula, la cual es multifactorial. Sin embargo, en el caso de la LLA, estos eventos de malignidad ocurren durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Mismos que, Lassaletta (2012) sustenta al citar a Kara y Kelly (2002), asegurando que: “Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna” (p. 109).

Así, dentro de este contexto, la presencia de los blastos leucémicos (células inmaduras) impide la producción de las células normales. Como resultado, cuando se diagnostica un caso de LLA, la cantidad de células sanguíneas sanas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser menor de lo normal. Describiéndolo de otra manera, según Rivera (s.f), como consecuencia de la multiplicación incontrolada de estos linfoblastos ocurre:

1. Una alteración del proceso normal de fabricación del resto de células de la sangre (plaquetas, glóbulos rojos o hematíes y glóbulos blancos o leucocitos), lo cual puede originar, respectivamente, hemorragias, anemia y facilidad para padecer infecciones de cualquier tipo.
2. La infiltración de otros órganos del cuerpo por estas células, lo que hace que su función pueda alterarse y su tamaño aumente. Por ello, puede detectarse sobre todo aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, del bazo y del hígado. (s.p)

Por su parte, debe agregarse que en más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Por lo que se deduce que los factores genéticos tienen un papel importante en la etiología de las leucemias agudas. Así lo sostiene Lassaletta (2012), al citar a Margolin, Steuber, y Poplack (2011) basándose en:

1) existe una estrecha asociación de las LLA y algunas translocaciones cromosómicas, 2) la frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con LA; y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de LA (síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi, etc.). (pp. 518-65)

Así pues, también se debe incluir algunos factores ambientales conocidos, según Quispe (2015) al citar a Hutter (2010) al incluir dentro de las causas de desarrollo de LLA:

La exposición a radiación ionizante (como se llegó a observar en los sobrevivientes de la explosión de las bombas atómicas), agentes químicos como el benceno, la exposición al humo del tabaco, solventes orgánicos y pesticidas que están asociados a un aumento en el riesgo de sufrir leucemia. También infecciones virales que han sido implicados en la patogenia de la leucemia. Así mismo, la misma exposición de los padres contribuye a un mayor riesgo. (pp. 234-41)

E. Manifestaciones clínicas

En lo que refiere a las manifestaciones clínicas, resulta de gran relevancia en los pacientes pediátrico, ya que elevan las sospecha diagnóstica de LLA, basándose en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico, los cuales son muy variados y están derivados del compromiso de la médula ósea, según Vizcaíno et al., (2016), al exponer la siguiente presentación clínica de estos pacientes previos al diagnóstico: “anemia (palidez), trombocitopenia (síndrome purpúrico), neutropenia (fiebre, la mayoría de las veces por infección intercurrente), y la infiltración extramedular leucémica como son adenopatías, hepatoesplenomegalia, dolores óseos, aumento de volumen testicular, compromiso del SNC, entre otros”. (pp. 17-27)

A ello, Dorantes et al., (2012) al mencionar que: “los signos y síntomas reportados en la literatura internacional, incluyen fiebre (en 61% de los pacientes), hemorragias (en 48%), dolor óseo (en 23%), linfadenopatías (en 50%), esplenomegalia (en 63%) y hepatomegalia (en 68%)”. (pp. 518-565)

Los niños con LLA tienen más síntomas osteoarticular que los adultos con el mismo diagnóstico, raramente presentan artritis asimétrica, dolor en columna baja, osteopenia difusa o lesiones líticas de hueso, además presentan dificultad para caminar debido al dolor osteoarticular, debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación (Larson y Anastasi, 2008). Los signos presentes en piel y mucosas son petequias y equimosis. Los órganos como hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados, y el grado de organomegalia tiene mayor importancia en niños que en adultos: en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía. (Ortega Sánchez, et al. 2007)

Así mismo, se debe agregar que la presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Estos pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. A esto, Lassaletta (2012), cita a Goldberg, Silverman, y Levycita (2003) al comentar que “No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica, y tienen una incidencia mayor de afectación del SNC al diagnóstico”. (p. 3616)

F. Estado nutricional

En lo que corresponde al estado nutricional, este debe estar a la par del diagnóstico, puesto que, es una práctica habitual realizar la valoración nutricional infantil del paciente al identificar los problemas de nutrición relacionados con la causa y tiempo de hospitalización, según Catalán, et al., (2010).

Por su parte, es imprescindible mencionar que el Índice de Masa Corporal (IMC) permite valorar el tamaño (crecimiento) y la composición corporal del niño. De tal manera que, al diagnóstico de LLA, se considera peso normal un IMC de entre 18 y 24.9 kg/m² (IMC dentro los percentiles 5 y 85), desnutrición un IMC < 18 kg/m² (IMC < percentil 5) y obesidad un IMC ≥ 25 kg/m² (IMC ≥ a percentil 95), para el género y la edad de acuerdo con los rangos de la OMS. (López, et al., 2015)

En los últimos años se ha dado un creciente interés en el estudio del estado nutricional de los pacientes oncológicos, debido a que los problemas de nutrición por exceso o déficit calórico se presentan como desafío en el área de la salud pública. Por lo que, la valoración nutricional se debe aplicar a todos los pacientes neoplásicos para detectar y prevenir riesgos nutricionales, mediante la intervención adecuada, en el inicio o la progresión de su enfermedad, así lo argumenta García, et al., (2012). Por lo que, los objetivos fundamentales de la intervención nutricional en estos pacientes son evitar la muerte precoz, disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida; así lo sostiene Cáceres, et al., (2016)

G. Características laboratoriales

Ahora bien, posterior a una exhaustiva anamnesis y completa exploración física, se llega a la confirmación de dichas sospechas de LLA, en el cual se suele recurrir de primera línea al hemograma, el cual refleja según Lassaletta (2012) que: “una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos”. (pp. 380–389). Acerca de esto, se puede decir que el pronóstico resulta desfavorable en los pacientes con cuenta leucocitaria más de $50,000/mm^3$ al diagnóstico.

En otro orden cosas, se nos explica que en la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). Así pues, el diagnóstico definitivo de una leucemia aguda se realiza mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea. Acerca de ello, mencionamos que no se debe iniciar un tratamiento definitivo sin haber obtenido una muestra de MO (sólo en los casos en los que esté comprometida la vida del paciente).

H. Captación

Como se ha mencionado anteriormente, el cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente. Sin embargo, se conoce que la mayoría de los niños con cáncer son atendidos al inicio en centros básicos, debido a que los síntomas de la leucemia pueden confundirse con procesos infecciosos y con otras enfermedades generales. “Tal demora, en la remisión de un paciente con cáncer y la iniciación tardía o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte”. (Linares, et al. 2013)

Así pues, el National Cancer Institute (NIH, 2012) establece que es frecuente que la atención inicial esté a cargo del médico general o pediatra quienes, luego de una revisión clínica general y unos exámenes de laboratorio anormales, remiten al niño al centro especializado. Si luego de la evaluación en este sitio se descarta la leucemia, el niño debe continuar manejo o seguimiento por pediatría. Pero, si se confirma la enfermedad maligna el paciente debe ser enviado a un centro especializado donde se cuente con especialistas en cáncer y un grupo multidisciplinario.

Este enfoque de equipo multidisciplinario incorpora la pericia del oncólogo pediatra, los sub especialistas en cirugía pediátrica, radio oncólogos, especialistas en rehabilitación, especialistas en enfermería pediátrica, trabajadores sociales y otros, con el fin de asegurar que los pacientes reciban los tratamientos, cuidados médicos de apoyo y rehabilitación que les permita lograr una supervivencia y calidad de vida óptimas. (Linares, et al. 2013)

I. Clasificación de riesgo

Por lo que se refiere a la estratificación de riesgo de los pacientes pediátricos, la Asociación Hemato-Oncológica Pediátrica de Centro América (AHOPCA, 2016) establece un protocolo de tres grupos de riesgo de acuerdo a las características clínicas y biológicas presentes al momento del diagnóstico, que son utilizados de manera estándar en los pacientes con LLA.

Criterio para riesgo estándar (RS) linaje B

Todos los criterios deben ser cumplidos.

- Buen respondedor a la prednisone (PGR): blastos en sangre periférica día 8 de la inducción $<1000/\mu\text{L}$.
- Edad ≥ 12 meses - < 6 años leucocitos al diagnóstico $< 20,000/\mu\text{L}$.
- SNC-1 y 2
- Médula ósea en M1 o M2 al día 15 y médula ósea en M1 al día 33.
- No haber sido tratado con esteroides en el último mes antes del diagnóstico de LLA. (AHOPCA, 2016)

Criterio para riesgo intermedio (RI) linaje B

Cualquier uno de estos criterios sin presencia de criterio de alto riesgo.

- Edad ≥ 6 años
- Leucocitos al diagnóstico $\geq 20,000/\mu\text{L}$
- Pacientes de RS que recibieron tratamiento de esteroides en el mes previo al diagnóstico. (AHOPCA, 2016)

Criterio para riesgo alto (RA)

Cualquier de estos criterios

- Edad < 1 año
- Linaje T
- Mal respondedor a la prednisona (PPR): blastos en sangre periférica día 8 de la inducción $\geq 1000/\mu\text{L}$ RS y RI con médula ósea en M3 al día 15, Médula ósea M2 ó M3 al día 33.
- Translocación (9;22) o t(4;11) o t(1;19), o SNC-3 Infiltración testicular al diagnóstico Hipodiploidías (< 45 cromosomas). (AHOPCA, 2016)

J. Esquema terapéutico

El tratamiento será de acuerdo al riesgo, basado en las características al diagnóstico de la edad, el recuento de glóbulos blancos, inmunofenotipo B o T, translocaciones, respuesta a la prednisona al día 8, compromiso al sistema nervioso central (SNC), infiltración testicular, hipodiploidías y enfermedad mínima residual (MRD) al día 33 en los países en los que este se realice. (AHOPCA, 2016)

El número de fases de tratamiento, como se señala más adelante, será de acuerdo al grupo de riesgo. Todos los pacientes inician con una Pre-fase con prednisona del día 1 al 8, al final de la cual se evaluará la respuesta temprana en el día 8. La terapia de inducción durará cinco semanas incluyendo los siete días de la PRE-Fase con prednisona. (AHOPCA, 2016)

La terapia de consolidación durará 5 semanas (en los RI y RA). La duración del tratamiento será de 104 semanas para los tres grupos iniciando la cuenta desde el día 1 de la Pre-fase. (AHOPCA, 2016)

Riesgo estándar

PREFASE

Esta fase se inicia rápidamente después de realizar el diagnóstico, simultáneamente se debe conseguir la estabilización metabólica y/o hematológica del paciente. Todos los pacientes deben ser hidratados con suero glucosado 5 % + alcalinización con bicarbonato de sodio (soluciones 1/3 o 1/2 N) y alopurinol. Esta hidratación debe iniciarse desde el momento del diagnóstico y mantenerse durante por lo menos cinco días mientras se resuelva la lisis tumoral.

- Prednisona 60 mg/m²/día, VO, los días 1-7.
- Metotrexate intratecal, dosis de acuerdo a la edad, día 1. (AHOPCA, 2016)

La primera terapia intratecal debe hacerse no más tarde del día 3. No es adecuada la evaluación del estatus del SNC cuando la primera punción lumbar es realizada después del día 3 de la Pre-fase. También esta primera punción lumbar debe ser realizada bajo sedación por un médico experto y debe transfundirse plaquetas cuando estas estén <100,000/ μ l. (AHOPCA, 2016)

Si el conteo de leucocitos en la Pre-fase aumenta claramente se puede considerar como PPR y se puede adelantar la dosis de VCR y 24-48 horas después se puede considerar la aplicación de la DAU. (AHOPCA, 2016)

INDUCCIÓN (fase IA) día 8 a 33. Se inicia inmediatamente después de la Pre-fase.

- Prednisona 60 mg/m²/día, VO días 8-28
 - Vincristina 1.5 mg/m²/día (dosis máxima 2.0 mg), IV días 8, 15, 22 y 29.
 - L-ASP (Pegilada) 10,000 U/m²/día, IM días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33.
 - Daunorubicina 30 mg/m² IV días 8 y 15 o 22 o 29 (dos dosis en total), administrar si se encuentra en buena condición clínica.
 - Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 8, 15, 22 y 29.
 - Leucovorina 5 mg/m² (máx. 5 mg) a las 24h y 30h de la IT días 8 y 22.
- *Adriamicina puede sustituir a Daunorubicina (cuando no hay DAU). (AHOPCA, 2016)

AD MTX

- Metotrexate 1 g/m²/dosis IV infusión de 36 horas, el 10% en 30 minutos y el 90% en 35.5 horas; los días 1, 15, 29 y 43. Leucovorina 15 mg/m²/dosis, IV primera dosis 48 horas después del inicio de metotrexate, horas 48, 54 y 60.
- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO días 1-56.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 1, 15, 29 y 43. (AHOPCA, 2016)

PROTOCOLO III (REINDUCCIÓN)

- Dexametasona 6 mg/m²/día, VO días 1-14.
- Vincristina 1.5 mg/m²/día (dosis máxima 2.0 mg), IV días 1 y 8.
- Adriamicina 30 mg/m²/día, IV días 1 y 8.
- L-ASP (Pegilada) 10,000 U/m²/día, I.M./ IV, días 5, 8, 12 y 15 .
- Ciclofosfamida 500 mg/m²/día, I.V día 22.
- Ara-C 75 mg/m²/día, I.V días 22-25 y 29-32.
- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, V.O días 22-35
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 22 y 29. (*Adicionar día 1 para pacientes con SNC-2). (AHOPCA, 2016)

MANTENIMIENTO (Brandalise modificado, cada 9 semanas)

- 6-Mercaptopurina 100 mg/m²/día, V.O diario por 10 días, iniciar 24 horas después de MTX (semanas 1, 4 y 7)
- Metotrexate 240 mg/m² I.V por 3 horas en infusión continua (el 10% en 30 minutos, el 90% restante en 2 horas y media) el día 1 (semana 1), 22 (semana 4) y 43 (semana 7).
- LCV 5 mg/m²/ VO 36 y 42 horas después del inicio del MTX. .
- Dexametasona 4 mg/m²/die VO en 2 dosis divididas, del día 1 al día 5, cada 9 semanas.
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis máxima 2.0 mg), I.V día 1; cada 9 semanas.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, cada 9 semanas hasta completar 18 dosis en total. (AHOPCA, 2016)

Riesgo intermedio

PREFASE

Esta fase se inicia rápidamente después de confirmar el diagnóstico, simultáneamente se debe conseguir la estabilización metabólica y/o hematológica del paciente.

- Prednisona 60 mg/m²/día, VO los días 1-7.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, día 1. (AHOPCA, 2016)

La primera terapia intratecal debe hacerse no más tarde del día 3. No es adecuada la evaluación del estatus del SNC cuando se realiza la primera punción lumbar después del día 3 de la Pre-Fase. También esta primera punción lumbar debe ser realizada bajo sedación por un médico experto y debe transfundirse plaquetas cuando estas sean <100,000/ μ l. (AHOPCA, 2016)

En caso de hiperleucocitosis (> 50,000/ mm³) se debe ajustar las dosis de Prednisona de acuerdo con este plan:

- Prednisona 20 mg/m²/ día, VO el día 1.
- Prednisona 40 mg/m²/día, VO el día 2.
- Prednisona 60 mg/m²/ día, VO días 3 al 7. (AHOPCA, 2016)

Si el conteo de leucocitos en la Pre-fase aumenta claramente se puede considerar como PPR y se puede adelantar la dosis de VCR seguida de la DAUN 24-48 horas después.

INDUCCIÓN (fase IA) día 8 a 33. Se inicia inmediatamente después de la Pre-fase.

- Prednisona 60 mg/m²/día, VO días 8-28.
- Vincristina 1.5 mg/m²/día (dosis máxima 2.0 mg), I.V días 8, 15, 22 y 29.
- L-ASP (Pegilada) 10,000 U/m²/día, IM días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33.
- Daunorubicina 30 mg/m² IV días 8 y 15.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 8, 15, 22 y 29.
- Leucovorina 5 mg/m² (máx. 5 mg) a las 24h y 30h de la IT días 8 y 22.

*Adriamicina puede sustituir a Daunorubicina (cuando no hay DAU) (AHOPCA, 2016)

CONSOLIDACION (fase IB) día 36 a 64

- Ciclofosfamida 1g/m²/día, IV días 36 y 64.
- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO días 36-63
- Ara-C 75 mg/m²/día, IV días 36-39, 43-46, 50-53, 57-60
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 43 y 57. (AHOPCA, 2016)

AD MTX

- Metotrexate 1 g/m²/dosis IV 10% en 30 minutos y 90% en 35.5 horas, infusión de 36 horas; los días 1, 15, 29 y 43.
- Leucovorin 15 mg/m²/dosis, IV inicia 48 horas después del inicio de metotrexate, horas 48, 54 y 60.
- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO días 1-56.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 1, 15, 29 y 43. (AHOPCA, 2016)

PROTOCOLO III (REINDUCCIÓN) (2 veces)

- Dexametasona 6mg/m²/día, VO días 1-14.
- Vincristina 1.5 mg/m²/día (dosis máxima 2.0 mg), IV días 1 y 8.
- Adriamicina 30 mg/m²/día, IV días 1 y 8.
- L-ASP 10,000 U/m²/día, IM/ IV, días 5, 8, 12 y 15.
- Ciclofosfamida 500 mg/m²/día, IV día 22.
- Ara-C 75 mg/m²/día, IV días 22-25 y 29-32.
- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO días 22-35
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 22 y 29. (adicionar día 1 para pacientes con SNC-2).
(Adicionar día 1 solamente primer Protocolo III para pacientes con SNC-2).
(AHOPCA, 2016)

INTERIM (entre los dos protocolos III) Duración: 6 semanas

- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO diario.
- Metotrexate 20 mg/m²/día, I.V. /IM/VO semanal. (AHOPCA, 2016)

MANTENIMIENTO (Brandalise modificado, cada 9 semanas)

- 6-Mercaptopurina 100 mg/m²/día, VO diario por 10 días, iniciar 24 horas después de MTX (semanas 1, 4 y 7).
- Metotrexate 240 mg/m² IV por 3 horas en infusión continua (el 10% en 30 minutos, el 90% restante en 2 horas y media) el día 1 (semana 1), 22 (semana 4) y 43 (semana 7).
- LCV 5 mg/m²/ VO 36 y 42 horas después del inicio del MTX. .
- Dexametasona 4 mg/m²/día VO en 2 dosis divididas, del día 1 al día 5, cada 9 semanas.
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis máxima 2.0 mg), I.V., día 1; cada 9 semanas.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, cada 9 semanas hasta completar 18 dosis en total. (AHOPCA, 2016)

Riesgo alto

PREFASE

Esta fase se inicia rápidamente después de confirmar el diagnóstico, simultáneamente se debe conseguir la estabilización metabólica y/o hematológica del paciente.

- Prednisona 60 mg/m²/día, VO los días 1-7.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, día 1. (AHOPCA, 2016)

La primera terapia intratecal debe hacerse no más tarde del día 3. No es adecuada la evaluación del estatus del SNC cuando la primera punción lumbar es realizada después del día 3 de la Pre-fase. También esta primera punción lumbar debe ser realizada bajo sedación y debe transfundirse plaquetas cuando estas sean <100,000/ μ l. (AHOPCA, 2016)

En caso de hiperleucocitosis (> 50,000/ mm³) se debe ajustar las dosis de Prednisona de acuerdo con este plan:

- Prednisona 20 mg/m²/ día, VO el día 1.
- Prednisona 40 mg/m²/día, VO el día 2.
- Prednisona 60 mg/m²/ día, VO días 3 al 7. (AHOPCA, 2016)

Si el conteo de leucocitos en la Pre-fase aumenta claramente se puede considerar como PPR y se puede adelantar la dosis de VCR seguida de la DAU 24-48 horas después.

INDUCCIÓN (fase IA) día 8 á 33. Se inicia inmediatamente después de la Pre-fase.

- Prednisona 60 mg/m²/día, VO días 8-28
 - Vincristina 1.5 mg/m²/día (dosis máxima 2.0 mg), IV días 8, 15, 22 y 29.
 - L-ASP (Pegilada) 10,000 U/m²/día, IM días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33.
 - Daunorubicina 30 mg/m² IV días 8, 15, 22 y 29
 - Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 8, 15, 22 y 29.
 - Leucovorina 5 mg/m² (máx. 5 mg) a las 24h y 30h de la IT días 8 y 22
- *Adriamicina puede sustituir a Daunorubicina (cuando no hay DAU). (AHOPCA, 2016)

CONSOLIDACIÓN (fase Ib) día 36 a 64

- Ciclofosfamida 1g/m²/día, IV días 36 y 64.
- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO días 36-63
- Ara-C 75 mg/m²/día, IV días 36-39, 43-46, 50-53, 57-60
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 43 y 57.
- AD MTX
- Metotrexate 1 g/m²/dosis IV el 10% de las dosis en 30 minutos y el 90% en 35.5 horas, infusión de 36 horas; los días 1, 15, 29 y 43.
- Leucovorin 15 mg/m²/dosis, IV inicia 48 horas después del inicio de metotrexate, horas 48, 54 y 60.
- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO días 1-56.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 1, 15, 29 y 43. (AHOPCA, 2016)

PROTOCOLO III (REINDUCCIÓN) (3 veces)

- Dexametasona 6mg/m²/día, VO días 1-14.
- Vincristina 1.5 mg/m²/día (dosis máxima 2.0 mg), IV días 1 y 8.
- Adriamicina 30 mg/m²/día, IV días 1 y 8.
- L-ASP 10,000 U/m²/día, IM / IV días 5, 8, 12 y 15.

- Ciclofosfamida 500 mg/m²/día, IV día 22.
- Ara-C 75 mg/m²/día, IV días 22-25 y 29-32.
- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO días 22-35
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 22 y 29. (adicionar día 1 para pacientes con SNC-2)
- (Adicionar día 1 SOLAMENTE EN PRIMER Protocolo III para pacientes con SNC-2). (AHOPCA, 2016)

RADIOTERAPIA CRANEAL (RTC)

Los pacientes con snc-3 recibirán radioterapia craneal (RTC) después del primer protocolo III, durante la primera interim. Recibirán RTC los pacientes con RA:

- SNC 3
- LLA-T con $\geq 100,000$ leucocitos altos al diagnóstico
- LLA-T con mala respuesta a la prednisona (PPR)
- Resistencia a la inducción IA (= no CR)
- Hipodiploidías (<45 CROMOSOMAS)
- Presencia de t(4;11) o t(9;22).
- Respondedor tardío (= no CR después de fase IA, en remisión después la consolidación). (AHOPCA, 2016)

Después de la radioterapia no debe realizarse ninguna terapia intratecal. Durante la radiación se les dará prednisona VO durante tres semanas y dos dosis de VCR, IV una cada ocho días y se aplicaran dos IT.

La dosis dependerá de la edad del paciente al inicio de la radiación craneal.

- Pacientes con edades ≥ 2 años (los pacientes menores de dos años no reciben Radioterapia) con SNC 3 recibirán 18 Gy.
- Todos los pacientes del RA (excepción los RA de lineaje B con PPR o M3 al día 15) recibirán RTC profiláctica de 12 Gy.
- La radioterapia craneal debe incluir neurocraneo, C1 y C2, espacio retrobulbar y la base craneal completa (incluso la fosa craneal media). En caso de cefalea por RTC se recomienda dar dexametasona a 15mg/M² día.

- Para la radiación es necesario una buena condición general, no contraindicación por patología cerebral:

- Leucocitos $\geq 1000/UL$
- Neutrófilos absolutos $\geq 200/UL$
- Plaquetas $\geq 50,000$

(AHOPCA, 2016)

INTERIM (entre los protocolos III) Duración: 6 semanas

- 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/día, VO diario.
- Metotrexate 20 mg/m²/día, IV / IM. / VO., semanal.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, días 15 y 22. Solamente durante el primer interim simultaneo con la radioterapia. No debe hacerse en el segundo interim.
- Radioterapia 12 a 18 Gy durante el primer interim, para pacientes con SNC-3, LLA-T con >100,000 leucocitos al momento del diagnóstico, LLA-T con mala respuesta a prednisona, hipodiploidias o presencia de t (4;11) o t (9;22). (AHOPCA, 2016)

MANTENIMIENTO (Brandalise modificado, cada 9 semanas)

- 6-Mercaptopurina 100 mg/m²/día, VO diario por 10 días, iniciar 24 horas después de MTX (semanas 1, 4 y 7)
- Metotrexate 240 mg/m² IV en 3 horas en infusión continua (el 10% en 30 minutos, el 90% restante en 2 horas y media) el día 1 (semana 1), 22 (semana 4) y 43 (semana 7).
- LCV 5 mg/m²/ VO 36 y 42 horas después del inicio del MTX.
- Dexametasona 4 mg/m²/día VO en 2 dosis divididas, del día 1 al día 5, cada 9 semanas.
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis máxima 2.0 mg), IV día 1; cada 9 semanas.
- Metotrexate Intratecal, dosis de acuerdo a la edad, cada 9 semanas hasta completar 18 dosis en total. (AHOPCA, 2016)

K. Evaluación de respuesta al tratamiento

En diversas guías se ha estipulado que se debería realizar controles en días específicos luego de haber iniciado tratamiento con el objetivo de evaluar la respuesta del paciente a la medicación empleada y la eficacia de la misma. En Nicaragua se emplea lo orientado en la guía centroamericana AHOPCA (2016) el cual toma en cuenta:

- La evaluación de la respuesta a la prednisona implica el cálculo del conteo absoluto de blastos (CAB) en la sangre periférica (PB) el día 8 después de un régimen de 7 días de prednisona en la pre-fase, junto con una dosis de metotrexato intratecal (MTX IT) administrada el día 1, con o sin alopurinol. La fórmula para determinar el ABC consiste en multiplicar el porcentaje de blastos en la sangre periférica por el recuento absoluto de glóbulos blancos (WBC) por microlitro de sangre periférica. Para clasificar la respuesta a la prednisona el día 8, se establece que una respuesta considerada como buena (PGR) se caracteriza por la presencia de blastos < 1000 por microlitro de sangre, mientras que una respuesta calificada como mala (PPR) se evidencia con blastos iguales o superiores al nivel superior.
- Se procederá a la evaluación de la médula ósea en el día 15, luego de un período de dos semanas de tratamiento con prednisona, una dosis de vincristina, una dosis de asparaginasa y una dosis de metotrexato intratecal en los pacientes clasificados como de riesgo estándar. Se define estatus medular M-1 con niveles $< 5\%$ de blastos, M-2 $\geq 5 - < 25\%$ de blastos y M-3 ≥ 25 de blastos. En cuanto a los pacientes clasificados como de riesgo intermedio y alto riesgo, la evaluación se llevará a cabo después de la administración de una dosis adicional de daunorrubicina. Si, al día 15, se observa que la médula ósea muestra un nivel de infiltración de leucemia $\geq M-3$ en los pacientes de riesgo estándar o riesgo intermedio, se procederá a reclasificarlos dentro del grupo de riesgo alto.
- Al día 33 se evalúa la remisión completa (RC) si se observa menos del 5% de blastos (M-1) con signos de regeneración hematopoyética, ausencia de infiltrados leucémicos en el examen físico y/o estudios de imagen, y sin células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar.

Si no se logra la RC en este día, puede obtenerse con la consolidación del tratamiento y en aquellos pacientes con respuesta tardía se mantienen en el grupo de alto riesgo. Si la médula ósea no muestra remisión, se repite la evaluación en el día 78, y si persiste la falta de remisión, se considera enfermedad resistente.

- Enfermedad Resistente se define como la condición en la que un paciente no logra alcanzar la Remisión Completa (RC) al finalizar la fase de consolidación IB. No obtener RC al concluir la fase IA se considera un criterio de alto riesgo, no constituye un evento en sí mismo.
- Recaída se define como la condición en la que un paciente, después de haber alcanzado la Remisión Completa (RC) en el día 33 o 78 según el régimen de tratamiento, muestra una médula ósea (AMO) con un porcentaje igual o mayor al 25% de blastos (recaída medular) y/o muestra nuevamente signos de leucemia en sitios extramedulares como el líquido cefalorraquídeo (LCR), testículos, entre otros.
- Muerte se define como el fallecimiento de un paciente por cualquier causa, y se clasifica de acuerdo al momento en que ocurre de la siguiente manera: Muerte en Inducción, cuando ocurre durante la fase de inducción; y Muerte en Remisión Completa (RC), cuando sucede después de que el paciente ha alcanzado la RC.
- Abandono se define como la ausencia continua del paciente durante cuatro o más semanas consecutivas durante el tratamiento activo. Cuando el paciente ha completado el tratamiento y deja de asistir a las consultas de seguimiento, se le considera perdido en el seguimiento. (pp. 43 y 44)

L. Complicaciones

Al ser la LLA una enfermedad que implica la transformación maligna, así como la proliferación de células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extra medulares, Lustosa, et al., (2015) establecen que:

Tiende a presentar una serie de complicaciones ligadas a su fisiopatología de la enfermedad como a los diferentes tratamientos que se utilizan para su manejo, dentro de las principales consecuencias que pueden presentarse se encuentran las infecciones, trastornos neurológicos, toxicidad medicamentosa, entre otros. (p. 223)

Complicaciones infecciosas

Dentro de este contexto tanto la patología, así como el tratamiento terapéutico pueden originar neutropenia e inmunosupresión, este y otros factores, como el mal estado nutricional, estadía hospitalaria prolongada, catéteres permanentes, mucositis, entre otros, predisponen al infante a infecciones de una amplia diversidad de organismos, principalmente no pirógenos, como hongos (*Aspergillus* y *Cándida*), mico bacterias, virus o parásitos. (Vásquez et al., 2002).

Cabe resaltar, que los pacientes pediátricos con cáncer y especialmente aquellos con trastornos hematológicos, con frecuencia están gravemente inmunocomprometidos con defectos en los elementos anatómicos y funcionales (humorales y celulares) de la respuesta inmune. Por tal razón, Hanajiri, et al., (2017) sostiene que estas fallas pueden deberse a la alteración mencionada previamente en sí o al tratamiento antineoplásico como es el caso de la neutropenia, los efectos de la irradiación, la inmunosupresión sistémica o el Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH).

Así pues, es importante mencionar que los individuos neutropénicos, generalmente experimentan infecciones bacterianas, fúngicas y virales del SNC. Los parámetros de rutina en el LCR se modifican con frecuencia de forma inespecífica en estos pacientes. La falta de inmunidad de las células T o la actividad de los macrófagos predisponen a la toxoplasmosis cerebral, según Arendt y Maschke (2017). Las técnicas de diagnóstico adecuadas, incluidas la neuroimagen, el examen del LCR y en casos cuidadosamente seleccionados, la biopsia de la masa focal se debe lograr de inmediato en caso de sospecha de infección del SNC.

Complicaciones por toxicidad de medicamentos

Para mayor comprensión, resulta interesante aclarar que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como una respuesta nociva y no intencionada, que se produce con la administración de la dosis de un medicamento, para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o modificar cualquier función fisiológica.

Así pues, enfocándonos en este apartado, las dos manifestaciones comunes de neurotoxicidad debido a fármacos son la meningitis aséptica (también llamada meningitis química o aracnoiditis) y la leucoencefalopatía (LE), además de eventos cerebrovasculares como trombosis sinusal y Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR), estas toxicidades se informan más comúnmente con metotrexato (MTX). Su patogenia no se conoce muy bien, sin embargo, la LE se atribuye a la alteración de la barrera hematoencefálica, especialmente cuando el paciente también recibe radioterapia. (Bhojwani, 2014)

De tal manera que, la irritación meníngea ocurre comúnmente dentro de las 12-24 horas de la administración intratecal. Es una condición auto limitante, pero inusualmente puede progresar a encefalopatía o mielopatía. La LE puede ocurrir incluso después de la administración intravenosa del medicamento, dosis más altas y más ciclos de tratamiento aumentan el riesgo de esta complicación. (Bhojwani, 2014)

Por consiguiente, se menciona que, la neurotoxicidad por MTX puede dividirse en forma aguda, subaguda y tardía, ya sea transitoria o crónica, la administración se asocia con el desarrollo de meningitis química en aproximadamente el 5–40% de los pacientes, generalmente comienza pocas horas después del tratamiento y dura hasta 3 días. Por lo que Froklage et al., (2011) argumenta que:

Esto habitualmente consiste en dolor de cabeza, rigidez en el cuello, fiebre, náuseas, vómitos y letargo, usualmente autolimitados; es más común sin irradiación craneal concomitante. La aracnoiditis adhesiva es la más grave, lo que resulta en tejido cicatrizado que comprime las raíces nerviosas y el suministro de sangre. (p. 766)

Por otra parte, se debe agregar dentro de estos grupos de fármacos con efectos causales por toxicidad, a la Citarabina, el cual, al ser un análogo de nucleótido, se usa con frecuencia en el tratamiento de la leucemia y el linfoma, especialmente en el caso de afectación del SNC y tumores cerebrales. Cuando este se administra por vía intravenosa, la citidina desaminasa hepática la elimina rápidamente, pero esta enzima no está presente en el SNC, por lo que los niveles citotóxicos en el SNC persisten por más tiempo cuando se administra intratecal o intravenosa a dosis altas ($> 3 \text{ g / m}^2$). (Froklage et al., 2011)

Sin embargo, debe administrarse en asociación con corticosteroides para reducir el desarrollo de aracnoiditis, los Ara-C liposomales son similares a los de MTX i.t. A pesar del tratamiento profiláctico con dexametasona, puede desarrollarse meningitis química con náuseas, fiebre, vómitos y dolor de espalda en el 20% de los pacientes. Por lo que Annaloro et al., (2015) agrega que: “las complicaciones más graves son las lesiones de la médula espinal (síndrome de la cola de caballo, paraplejia o tetraplejia) y el papiledema, que ocurren en un promedio de 10 días después de un curso clínico variable”. (p. 770)

Igualmente, se incluye al Blinatumomab, ya que este al ser un anticuerpo biespecífico de células T permite la interacción entre las células T CD3+ normales y las células de la LLA CD19+, lo que conduce a una lisis de las células tumorales. Cabe resaltar que, la neurotoxicidad es bastante común, alcanza el 52% (13% de los eventos neurológicos de grado 3 o 4), pero generalmente es leve y reversible. Además, habitualmente se puede manejar con dexametasona sin interrupción de la perfusión. (Annaloro et al., 2015)

Acerca de ello Topp et al., (2015), argumenta que: “la toxicidad del SNC puede consistir en dolor de cabeza, somnolencia, confusión, afasia, síncope, convulsiones o síntomas cerebelosos como ataxia o temblor con un tiempo medio de inicio de 7 días, los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros”. (p. 766)

En lo que se refiere a la Ifosfamida, este agente alquilante utilizado principalmente en el tratamiento de la LLA recidivante, linfoma, sarcoma y otros tumores sólidos, presenta toxicidad del SNC con una frecuencia (10–40%) con el tratamiento en dosis altas. Este ocurre más comúnmente después de la administración oral en contraste con la vía intravenosa, ocurre con mayor reiteración en un tiempo de infusión corto. Acerca de esto, Filhon et al., (2016) informa que: “los factores de riesgo para desarrollar encefalopatía inducida por ifosfamida (IIE) parecen estar relacionados con la función renal alterada, el metabolismo hepático y como se informó recientemente, con la formulación específica de ifosfamida”. (pp. 766)

Con respecto al síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), cabe mencionar que es una complicación cada vez más reconocida del tratamiento de muchos cánceres pediátricos, el más común es la leucemia, asegurando que la inervación simpática deficiente de la circulación posterior, que lleva a la pérdida de la autorregulación cerebral se ha identificado como una causa de esta afección, la mayoría de las veces el SEPR se observa en pacientes con crisis hipertensiva. Por su parte, los esteroides administrados durante la terapia de inducción de la leucemia a menudo acarrear a una elevación de la presión arterial, se cree que la fuga en el revestimiento endotelial conduce a un edema vasogénico. Las características típicas de presentación son dolor de cabeza, síntomas visuales, convulsiones, sensorio alterado y/o déficit neurológico, junto con la presión arterial elevada. (Kembhavi et al., 2012)

Complicaciones por hemorragia

Como se ha mencionado con anterioridad, la LLA es un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Por consiguiente, es frecuente encontrar signos y síntomas en su examen rutinario, el cual puede conllevar a su diagnóstico. Siendo destacado observar anemia, neutropenia y la trombocitopenia. El cual muestra la grave afección de la médula ósea por las células leucémicas, revelándose en la piel y las mucosas, petequias y equimosis, sangrado nasal frecuente o intenso, las encías sangrantes, hematuria, así como un 33% -43% sangrado por trombocitopenia. (Beutler et al., 2007)

A menudo la trombocitopenia desencadena sangrados graves con cuentas plaquetarias por debajo de 20,000/L. Por tanto, la hemorragia es secundaria a la trombocitopenia por invasión de la médula ósea o coagulopatía por consumo, sobre todo en la leucemia promielocítica. Igualmente se agrega que rara vez hay trombocitosis por arriba de 400,000 plaq/L y es más frecuente en hombres. Es importante mencionar que según Beutler et al. (2007): “En un 3 a 5% se encuentran coagulopatías, sobre todo en quienes manifiestan leucemia linfoblástica aguda de células T, que se relacionan con sangrados”. (pp. 781-92)

Progresión de la enfermedad

Al mencionar progresión de la enfermedad en el contexto de LLA, hacemos referencia a un paciente que se encuentra en un estado terminal e irreversible, el cual reciba o no tratamiento muy probablemente fallecerá en un periodo de tres a seis meses. Así mismo señala esta fase como un proceso evolutivo y final de las enfermedades crónicas cuando se han agotado los recursos disponibles. Se considera que un paciente con leucemia está en fase terminal cuando tiene tres o más recaídas. (Garduño, 2004)

Por lo que es importante agregar que, a pesar de los avances en el tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda, del 10- 15% de los pacientes presentan recaídas. He aquí que Samudio, et al. (2016), aseguran que:

Después de una recaída se puede identificar que el paciente presenta la enfermedad activa lo que significa que, o hay evidencia de que la leucemia aún está presente durante el tratamiento, o que la enfermedad ha recurrido después del tratamiento. Para que el paciente esté en recaída, más del 25% de la médula tiene que estar invadida por células blásticas. (pp. 17-24)

Por tal motivo, he aquí donde el médico tratante de estos pacientes, quien lo han acompañado desde el inicio de su atención médica, tiene la responsabilidad de informar a los familiares su estado actual, donde se enfatice la nula posibilidad de curación y proceder a la atención de cuidados paliativos, destinado a que el niño sufra lo menos posible, facilitando en gran medida el inicio de la participación del servicio de paliativistas. Cuyo objetivo se enfoca en mejorar su calidad de vida, evitando su sufrimiento, y promoviendo la confianza del niño y la de su familia.

M. Factores relacionados a la sobrevida

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico. (Layton-Tovar, 2014)

El sexo también es un factor pronóstico de consideración; las pacientes de sexo femenino tienen un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que pueden presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas. (Layton-Tovar, 2014)

Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo; ya que un recuento de 50,000 células/mm³ es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas. (Layton-Tovar, 2014)

Continuando con los factores en relación con la sobrevida, el National Cancer Institute (NIH, 2022) explica que las niñas con LLA pueden tener una probabilidad ligeramente mayor de ser curadas que los niños, pero como los tratamientos han mejorado en los últimos años, esta diferencia se ha reducido. Por otra parte, los niños con LLA que tienen recuentos de glóbulos blancos muy altos (mayores que 50,000 células por milímetro cúbico) cuando reciben el diagnóstico están en alto riesgo y necesitan un tratamiento más intensivo. A su vez, hacen mención de que los niños de 1 a 9 años con LLA de células B suelen tener mejores tasas de curación. No omiten esclarecer que los niños menores de 1 año y los niños de 10 años o más se consideran pacientes de alto riesgo. El pronóstico de la ALL de células T no resulta afectado mucho por la edad.

N. Factores relacionados con mortalidad

Sobre esto Ortega Aramburu (2006) presenta un resumen de los resultados obtenidos de una búsqueda de estudios que abordan esta línea de investigación, y explica que en estos estudios aparecieron como factores clínicos pronósticos desfavorables los siguientes: edad inferior a un año o superior a 10, sexo masculino, alto número de leucocitos como variable continua con el convenio de considerar las cifras superiores a 50.000 como factor indicativo de alto riesgo, la presencia de grandes visceromegalias, adenomegalias y masa tímica y otras infiltraciones tumorales así como la infiltración del sistema nervioso central. A ellos añadían factores biológicos como los fenotipos T, B maduro y nulo (pro-B) y la existencia de ciertas anomalías cromosómicas tanto cuantitativas como estructurales.

Así mismo, la respuesta temprana al tratamiento se reveló como un importante factor pronóstico, comprobándose una correlación entre la persistencia de blastos en sangre periférica tras 7 días de tratamiento con prednisona y una dosis intratecal de metotrexato o médula ósea a los 14 días y la aparición de recidivas. (Ortega Aramburu, 2006)

Desde otro punto de vista, Lassaletta (2012) plantea que factores tales como la edad y el número de leucocitos han perdido significancia en la valoración de un mal pronóstico:

Factores pronósticos históricamente importantísimos, como la edad y el número de leucocitos al diagnóstico, con los nuevos tratamientos basados en el seguimiento por enfermedad mínima residual, están empezando a ser cuestionados. Los pacientes con una edad inferior a un año continúan teniendo un pronóstico claramente peor que el resto de los pacientes. Algunas anomalías cromosómicas, como la t (9:22) o la t (4:11) presentaban muy mal pronóstico. Actualmente, tras la adición a la quimioterapia de los inhibidores de la tirosín cinasa, como el imatinib, el pronóstico de los pacientes con LLA Phi+ t (9:22) ha mejorado espectacularmente, dejando de ser, en el momento actual, una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas que dura la inducción no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida. (p. 458)

VII. Diseño Metodológico

A. Área de estudio

Ubicación

La presente investigación se llevó a cabo en el servicio de hematología pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, ubicado en el barrio Ariel Darce del distrito 5, en el municipio de Managua del departamento de Managua, Nicaragua. El cual brinda atención especializada de tercer nivel, siendo una unidad de salud de referencia nacional para patologías neoplásicas en edad pediátrica.

Oferta de servicios de salud

Horarios de atención	Consulta externa ofrece atención de lunes a viernes en horario de 07:00 AM – 03:00 PM Sala de emergencias brinda atención todos los días de la semana, funcionando durante las 24 horas del día.
Número de camas	277 camas de hospitalización.
Número de clínicas	8 clínicas en total, divididas en 5 consultorios de atención hematológica, 1 consultorio para odontología pediátrica, 1 consultorio para seguimiento por psicología infantil y 1 consultorio para valoración por servicio social.
Promedio de atenciones mensuales	3000 consultas
Procedimientos médico-quirúrgicos	Entre aspirado y biopsia de medula ósea, así como de intratecales se realizan 200 procedimientos mensuales.

B. Tipo de investigación

Estudio observacional descriptivo, serie de casos, de corte transversal.

C. Tiempo estudiado

Estudio contemplado entre los meses de enero a diciembre del año 2019 – 2023.

D. Tiempo de realización de la investigación

Inicio de recolección de datos tuvo lugar durante el mes de junio 2024.

E. Variable independiente

- Edad
- Grupos etarios
- Sexo
- Peso
- Talla
- Procedencia
- Signos clínicos
- Estado nutricional
- Captación
- Clasificación de riesgo
- Aspirado de medula ósea
- Hemoglobina
- Glóbulos blancos
- Plaquetas
- Neutrófilos
- Esquema terapéutico
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico.
- Tiempo transcurrido hasta el inicio de tratamiento.
- Ciclos de quimioterapia
- Complicaciones

F. Variable dependiente

- Sobrevida
- Respuesta al tratamiento en el día 8.
- Respuesta al tratamiento en el día 15.
- Respuesta al tratamiento en el día 33.
- Respuesta al tratamiento a los 2 años.
- Condición del paciente en 2023
- Mortalidad

G. Unidad de análisis

Pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos por el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo estudiado.

H. Población de estudio

La población estuvo conformada por los pacientes que fueron atendidos en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de estudio, los cuales tienen el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

I. Universo

El universo de estudio fue conformado por 31 pacientes atendidos con leucemia linfoblástica aguda durante los meses de enero a diciembre del año 2019 – 2023.

J. Muestra

La muestra correspondió al 100% del universo, es decir, al total de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Por tanto, no se aplicó estrategia muestral.

K. Variable principal

Sobrevida

L. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
2. Pacientes atendidos en el servicio de hematología en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.
3. Pacientes que recibieron el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda 2 años antes del STOP de tratamiento.
4. Pacientes que alcanzaron el STOP de tratamiento en el año 2021.
5. Pacientes que tengan consulta de seguimiento en el año 2023.
6. Pacientes que tienen expediente clínico completo con letra legible.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no tengan el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
2. Pacientes que no fueron atendidos o no tuvieron seguimiento por parte del servicio de hematología en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.
3. Pacientes que no recibieron el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda 2 años antes del STOP de tratamiento.
4. Pacientes que no alcanzaron el STOP de tratamiento en el año 2021.
5. Pacientes que no tuvieron consulta de seguimiento en el año 2023.
6. Pacientes con expediente clínico incompleto o con letra ilegible.

M. Variables por objetivo

Objetivo 1: Identificar las características sociodemográficas en la población en estudio.

- Edad
- Grupos etarios
- Sexo
- Procedencia
- Peso
- Talla

Objetivo 2: Describir el abordaje diagnóstico y terapéutico aplicado en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

- Signos clínicos
- Estado nutricional
- Captación
- Clasificación de riesgo
- Aspirado de medula ósea
- Hemoglobina
- Glóbulos blancos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- Esquema terapéutico

Objetivo 3: Establecer los factores relacionados a la sobrevida en los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.

- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico.
- Tiempo transcurrido hasta el inicio de tratamiento.
- Ciclos de quimioterapia
- Respuesta al tratamiento en el día 8.
- Respuesta al tratamiento en el día 15.
- Respuesta al tratamiento en el día 33.
- Respuesta al tratamiento a los 2 años.
- Condición del paciente en 2023.

Objetivo 4: Conocer los factores relacionados a mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

- Complicaciones
- Mortalidad
- Sobrevida

N. Operacionalización de las variables

Objetivo No. 1: Identificar las características sociodemográficas en la población en estudio.

Variable	Definición operacional	Indicador	Valor	Tipo	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la fecha.	Información documentada en expediente clínico.	Años	Cuantitativa Discreta	Razón
Grupos etarios	Clasificación de los pacientes en conjuntos determinados por la edad en intervalos de 5 años.	Número de pacientes con LLA según los intervalos de edad.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 a 5 años ▪ 6 a 10 años ▪ 11 a 15 años 	Cualitativa	Ordinal
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en hombre y mujer	Información documentada en expediente clínico.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Masculino ▪ Femenino 	Cualitativa	Nominal
Procedencia	Lugar donde reside habitualmente una persona.	Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urbano ▪ Rural 	Cualitativa	Nominal
Peso	Indicador de la cantidad de masa corporal del individuo.	Información documentada en expediente clínico.	Kilogramos	Cuantitativa Continua	Razón

Talla	Medición corporal tomada desde la parte craneal hasta la parte caudal del individuo.	Información documentada en expediente clínico.	Centímetros	Cuantitativa Continua	Razón
-------	--	--	-------------	-----------------------	-------

Objetivo No. 2: Describir el abordaje diagnóstico y terapéutico aplicado en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Variable	Definición operacional	Indicador	Valor	Tipo	Escala
Signos clínicos	Manifestación objetiva, que puede ser observable y fiable clínicamente por el médico evaluador durante la examinación física.	Examen físico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor óseo ▪ Fiebre ▪ Palidez mucocutánea ▪ Linfadenopatías ▪ Hepatomegalia ▪ Esplenomegalia 	Cualitativa	Nominal
Estado nutricional	Condición nutricional al momento del diagnóstico.	Nota de valoración por nutrición.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bajo peso ▪ Eutrófico ▪ Sobrepeso ▪ Obesidad 	Cualitativa	Ordinal
Captación	Momento realizado el diagnóstico desde el inicio de síntomas.	Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1 mes ▪ > 1 mes 	Cualitativa	Ordinal
Clasificación de riesgo	Tres grupos de riesgo de acuerdo a las características clínicas y biológicas.	Notas de evolución y tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Riesgo estándar ▪ Riesgo intermedio ▪ Riesgo alto 	Cualitativa	Ordinal
Aspirado de médula ósea	Procedimiento por el que se extrae una pequeña muestra de médula ósea.	Reporte de laboratorio	%	Cuantitativa Continua	Razón

Hemoglobina	Proteína de los glóbulos rojos.	Biometría hemática completa	gr/dL	Cuantitativa Continua	Razón
Glóbulos blancos	Son parte del sistema inmunitario, ayudando a combatir enfermedades.	Biometría hemática completa	u/L	Cuantitativa Continua	Razón
Neutrófilos	Célula sanguínea de actividad inmunitaria, ayuda a combatir las infecciones.	Biometría hemática completa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 500 u/L ▪ 500 a 1500 u/L ▪ > 1500 u/L 	Cualitativa	Ordinal
Plaquetas	Fragmentos de los megacariocitos, contribuyen en la coagulación sanguínea.	Biometría hemática completa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <10,000 mm³ ▪ 10,000 a 20,000 mm³ ▪ 20,000 a 40,000 mm³ ▪ >40,000 mm³ 	Cualitativa	Ordinal
Esquema terapéutico	Perfil de tratamiento farmacológico administrado.	Notas de evolución y tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina. ▪ Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina, MTX intratecal, Leucovorina. 	Cualitativa	Nominal

			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisona, Vincristina, L- ASP, Daunorobicina, MTX intratecal, Leucovorina, Ciclofosfamida, 6- Mercaptopurina 		
--	--	--	--	--	--

Objetivo No. 3: Establecer los factores relacionados a la sobrevida de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.

Variable	Definición operacional	Indicador	Valor	Tipo	Escala
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico.	Tiempo de inicio de síntomas hasta el momento que se recibe el diagnóstico.	Información documentada en expediente clínico.	Días	Cuantitativa Discreta	Razón
Tiempo transcurrido hasta el inicio de tratamiento.	Tiempo desde el momento del diagnóstico hasta el inicio de tratamiento.	Información documentada en expediente clínico.	Días	Cuantitativa Discreta	Razón
Ciclos de quimioterapia	Número de ciclos de quimioterapia recibidos por los pacientes.	Notas de evolución y tratamiento.	Número de ciclos	Cuantitativa Discreta	Razón
Respuesta al tratamiento en el día 8.	Conteo de blastos absolutos en sangre periférica en el día 8 de tratamiento.	Biometría hemática completa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1,000 ▪ > 1,000 ▪ No aplica 	Cualitativa	Ordinal

Respuesta al tratamiento en el día 15.	Conteo de blastos absolutos en sangre periférica mediante aspirado medular en el día 15 de tratamiento.	Aspirado medular	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 5% blastos ▪ 5 a 25% blastos ▪ >25% blastos 	Cualitativa	Ordinal
Respuesta al tratamiento en el día 33.	Conteo de blastos absolutos en sangre periférica mediante aspirado medular en el día 33 de tratamiento.	Aspirado medular	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 5% blastos ▪ 5 a 25% blastos ▪ >25% blastos 	Cualitativa	Ordinal
Respuesta al tratamiento a los 2 años.	Evolución clínica posterior a 2 años de tratamiento, momento en que se alcanza el STOP.	Notas de evolución y tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisión ▪ Recaída ▪ Abandono ▪ Fallecimiento 	Cualitativa	Nominal
Condición del paciente en 2023.	Evolución clínica a 2 años de haber finalizado el 1er esquema de tratamiento.	Notas de evolución y tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisión ▪ Recaída en tratamiento ▪ Abandono ▪ Fallecimiento ▪ Recaída-Cuidados paliativos 	Cualitativa	Nominal

Objetivo No. 4: Conocer los factores relacionados a mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Variable	Definición operacional	Indicador	Valor	Tipo	Escala
Complicaciones	Condiciones clínicas derivadas de la LLA o del tratamiento que pueden aumentar la probabilidad de fallecimiento.	Notas de evolución y tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemorragia ▪ Infecciones ▪ Toxicidad del tratamiento. ▪ Progresión de la enfermedad. ▪ Otras 	Cualitativa	Nominal
Mortalidad	Pacientes que fallecieron antes de 2 años de tratamiento.	Cantidad de pacientes con LLA que previo a cumplir 2 años de tratamiento fallecieron.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No 	Cualitativa	Nominal
Sobrevida	Pacientes que permanecen con vida después de 2 años de tratamiento.	Cantidad de pacientes con LLA que posterior a 2 años de tratamiento continúan con vida.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No 	Cualitativa	Nominal

O. Cruce de variables

Univariado

- Edad
- Grupos etarios
- Sexo
- Procedencia
- Peso
- Talla
- Signos clínicos
- Estado nutricional
- Captación
- Clasificación de riesgo
- Aspirado de medula ósea
- Hemoglobina
- Glóbulos blancos
- Plaquetas
- Neutrófilos
- Esquema terapéutico
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico.
- Tiempo transcurrido hasta el inicio de tratamiento.
- Ciclos de quimioterapia
- Respuesta al tratamiento en el día 8.
- Respuesta al tratamiento en el día 15.
- Respuesta al tratamiento en el día 33.
- Respuesta al tratamiento a los 2 años.
- Condición del paciente en 2023.
- Complicaciones
- Mortalidad
- Sobrevida

Bivariado

- Grupos etarios vs Sobrevida
- Sexo vs Sobrevida
- Procedencia vs Sobrevida
- Estado nutricional vs Sobrevida
- Captación vs Sobrevida
- Clasificación de riesgo vs Sobrevida
- Glóbulos blancos vs Sobrevida
- Ciclos de quimioterapia vs Sobrevida
- Complicaciones vs Sobrevida
- Grupos etarios vs Mortalidad
- Sexo vs Mortalidad
- Aspirado medular vs Mortalidad.
- Clasificación de riesgo vs Mortalidad.
- Complicaciones vs Mortalidad

P. Técnica y metodología de obtención de información

Fuente de información

Primaria indirecta: expediente clínico.

Técnica de recolección de información

Se utilizó la técnica de análisis documental mediante la observación y revisión directa del expediente clínico de pacientes con LLA según lo mencionado por Piura (2012) quien detalla que esta técnica abarca la información que se recaude en documentos oficiales, personales, informes, registro, entre otros.

Este estudio se realizó a través de la revisión de expediente clínico para extraer datos como el diagnóstico médico, condición, fecha de ingreso a la sala de hospitalización, peso, talla y constatar signos vitales; de igual manera se revisarán exámenes de laboratorio, todo ello con el fin de extraer datos apegados a los objetivos de investigación planteados.

Q. Validación del instrumento de recolección

Se efectuó la validación del instrumento mediante una prueba piloto con el 5% de la población en estudio.

R. Procesamiento de la información

El equipo investigador realizó un formato que constituye el instrumento de recolección de datos donde se registraron las variables en estudio, luego ésta información fue organizada en una base de datos y se procesará en el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.0 para Microsoft Windows.

S. Análisis estadístico de la información

Estadística descriptiva

En la presente investigación a las variables cuantitativas se les calculó media, y desviación estándar, así mismo, a las variables categóricas fueron representadas en tablas de frecuencia absolutas y relativas. Para establecer asociación estadística entre las variables se realizará un análisis bivariado.

Para el cálculo de la sobrevida se tomará en cuenta el método de Kaplan-Meier.

Método Kaplan-Meier, consiste en un método de límite del producto, donde se calcula la proporción acumulada que sobrevive, para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos, este incorpora la idea del tiempo en que ocurren los eventos. Debido a ello, es especialmente útil en estudios con un número pequeño de pacientes.

La tabla de supervivencia, incluye el tiempo, el estado, la supervivencia acumulada y el error estándar, los eventos acumulados y el número que permanece; la media y mediana del tiempo de supervivencia, con el error estándar.

T. Limitaciones encontradas en el desarrollo de la investigación

Entre las limitaciones del estudio se debe mencionar que existe poca información asociada a esta temática, principalmente en lo que respecta a sobrevida. En otro orden de cosas, hay que señalar, además, que el sistema de registro y estadística no se encontraba actualizado al momento de la recolección de datos, a su vez, no fue posible acceder a los expedientes anteriores de todos los pacientes.

U. Estrategias de intervención que permitieron continuar con la investigación

En cuanto a la escasez de estudios nacionales previos, se dispuso de una serie de artículos de ámbito nacional que describen las características sociodemográficas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, los cuales resultaron de relevancia, por lo que se decidió hacer mención de los mismos e incluirlos en los antecedentes presentados. Por otra parte, en lo que se refiere a la recolección de datos, se descartaron expedientes que no correspondieron a la línea de estudio y se realizó búsqueda exhaustiva de expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

V. Declaración de intereses

Durante el tiempo transcurrido en la realización del presente protocolo de investigación médico-quirúrgica no se ha recibido ningún tipo de financiamiento institucional o privado, por lo que no se declara ningún conflicto de interés. En los anexos se incluyó el formulario correspondiente sobre la divulgación de conflictos de interés.

W. Consideraciones éticas

El presente estudio investigativo tiene como bases fundamentales el respeto a la dignidad y el bienestar de cada uno de los individuos participantes, cabe señalar que en este estudio no se estableció contacto directo con el individuo ya que la fuente de información es primaria indirecta. El equipo de investigación resguardó en todo momento la información facilitada por el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, manteniendo en todo momento los principios éticos y garantizando el cumplimiento de las normas confidencialidad y privacidad referente a cada uno de los datos recolectados en este proceso. La información recolectada solo es de utilidad para fines académicos y científicos.

VIII. Resultados y Discusión

Se realizó un estudio observacional descriptivo, serie de casos, de corte transversal sobre los factores relacionados a la sobrevida en pacientes con leucemias linfoblástica aguda tratados por el servicio de hematología en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, por lo que se procedió a la revisión de 330 expedientes clínicos, de los cuales 31 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión planteados para la investigación, de esta forma, habiendo finalizado el proceso de la recolección de datos y análisis estadístico de la información, se lograron obtener los siguientes resultados.

Tabla 1

Características sociodemográficas de los pacientes con LLA

Variable	F	%	Media	Mediana	DE
Grupo etario			7.8	8	3.55
0 a 5 años	9	29.0			
6 a 10 años	16	51.6			
11 a 15 años	6	19.4			
Sexo					
Femenino	14	45.2			
Masculino	17	54.8			
Procedencia					
Rural	9	29.0			
Urbano	22	71.0			

Nota. Información extraída de expediente clínico

La media de edad fue de 7.8, la desviación estándar de 3.55, siendo el rango de 1.0 a 14 años. En relación a los grupos etarios, el 51.6% (16) de los pacientes en estudio se encontraban en un rango de edad de 6 a 10 años, mientras que el 29.0% (9) en un rango de 0 a 5 años, así mismo un 19.4% (6) restante se encontraba en el rango de 11 a 15 años. Los datos mencionados son similares a los reportados en el estudio de Castro et al., (2018) donde la población que predominó tenía entre 2 a 9 años, en concordancia con esto, en el estudio de Agramón et al., (2017) registraron una media de 7.49 ± 4.66 años, se debe señalar que en la literatura científica como expresa Emadi et al., (2013) que la LLA afecta con mayor frecuencia a los niños de entre 2 y 5 años de edad, por tanto el hallazgo encontrado en este estudio se encuentra acorde a lo descrito internacionalmente.

En cuanto al sexo, el predominante fue el masculino con un 54.8% (17), mientras que el 45.2% (14) restante correspondió al sexo femenino, coincidiendo con el estudio de Castelblanco-Coy (2020) en el cual se pudo observar predominio del sexo masculino en el 56.9%, así mismo, con Agramón et al., (2017) siendo el más frecuente, el masculino con 76.5%, de igual manera, con Jiménez et al., (2016) donde predominó el sexo masculino con 53%. Al respecto se conoce que se ha descrito una mayor prevalencia de LLA en población masculina, sin embargo, se desconoce hasta el momento si hay una asociación o predisposición directa a esta condición.

Otra característica sociodemográfica incluida fue la procedencia, en la cual predominó el sector urbano con un 71.0% (22), mientras que el 29.0% (9) procedía del área rural, este resultado coincide con el estudio de Agramón et al., (2017) que reportó también una mayor frecuencia de casos en el área urbana; esto suele asociarse al hecho de que las personas que habitan en zonas urbanas tienen un mayor acceso a los servicios de salud y por tanto el diagnóstico y seguimiento de la LLA suele ser más accesible que en aquellas personas que proceden de zonas de difícil acceso que limita en algunas ocasiones el traslado de los pacientes a una unidad de salud para recibir tratamiento, generando esto un mayor riesgo de abandono.

Tabla 2

Medidas de tendencia central de variables antropométricas

Medidas	Peso	Talla
Media	28.619	1.23
Mediana	28.000	1.30
Moda	15.0 ^a	1.30
Desviación estándar	12.3211	0.27
Mínimo	12.0	.50
Máximo	59.0	1.63

Nota. Información extraída de expediente clínico

En cuanto a la antropometría se observó un promedio de peso 28.6 kg, siendo el rango predominante el de 12 a 59 kg y una talla promedio de 1.23 m, teniendo una mediana de 1.30, moda de 1.30 y desviación estándar de 0.27.

Tabla 3*Signos clínicos descritos al momento del diagnóstico*

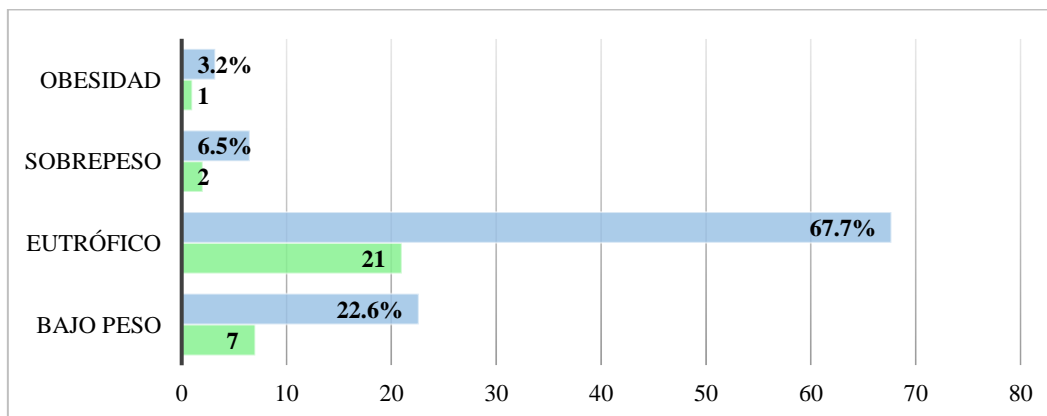
Signos clínicos	F	%
Fiebre	22	71.0
Dolor óseo	19	61.3
Palidez muco-cutánea	18	58.1
Hepatomegalia	15	48.4
Adenopatías	8	25.8
Esplenomegalia	4	12.9
Hematomas	3	9.7
Pérdida de peso	3	9.7
Hemorragia	2	6.5
Dolor abdominal	2	6.5
Pérdida del apetito	1	3.2
Gastroenteritis	1	3.2
Líquido libre en cavidad abdominal	1	3.2

Nota. Información extraída de expediente clínico

En referencia a los signos clínicos, se determinó que el 71.0% (22) correspondían a la presencia de fiebre, seguido del dolor óseo con un 61.3% (19), palidez muco-cutánea con un 58.1% (18), hepatomegalia en un 48.4% (15), adenopatías con un 25.8% (8), esplenomegalia 12.9 % (4), hematomas 9.7% (3), pérdida de peso 9.7% (3), hemorragia 6.5% (2), dolor abdominal 6.5% (2), pérdida de apetito 3.2% (1), gastroenteritis 3.2% (1) y el líquido libre en la cavidad abdominal 3.2% (1). Estos hallazgos son congruentes con lo descrito en el estudio de Castelblanco-Coy, (2020) en el que la fiebre fue la complicación más frecuente en un 99% de la población. Los resultados descritos se encuentran en concordancia con la literatura, puesto que Dorantes et al., (2012) menciona que los signos y síntomas principalmente reportados incluyen fiebre en 61%, dolor óseo en el 23%, esplenomegalia en un 63% y hepatomegalia 68%. Habría que decir también que Vizcaíno et al., (2016) explica que la palidez, hepatoesplenomegalia y dolores óseos integran el cuadro clínico clásico de los pacientes afectados con esta entidad.

Gráfico 1

Estado nutricional de los pacientes al momento del diagnóstico de LLA

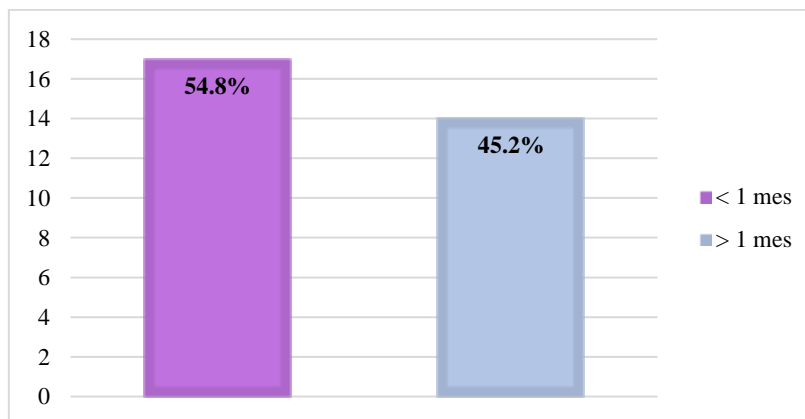


Nota. Fuente tabla 15 (Ver anexos No. 5)

En cuanto al estado nutricional se encontró que el 67.7 % (21) correspondían al estado eutrófico, mientras que el 22.6% (7) al bajo peso, seguido del 6.5% (2) en sobrepeso, y con un 3.2% (1) en pacientes con obesidad, estos hallazgos son parámetros clínicos de interés, pues una alteración del estado nutricional ya sea bajo peso (desnutrición) o sobrepeso (obesidad) pueden influir en el curso de la enfermedad generando un pronóstico adverso si no es controlado adecuadamente. Referente a esto, Cáceres et al., (2016) sostiene que detectar y prevenir riesgos nutricionales en el inicio o la progresión de la enfermedad, es el objetivo fundamental de la intervención nutricional en estos pacientes, puesto que contribuirán de forma crucial en evitar la muerte precoz, disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Gráfico 2

Captación temprana y tardía de los pacientes con LLA

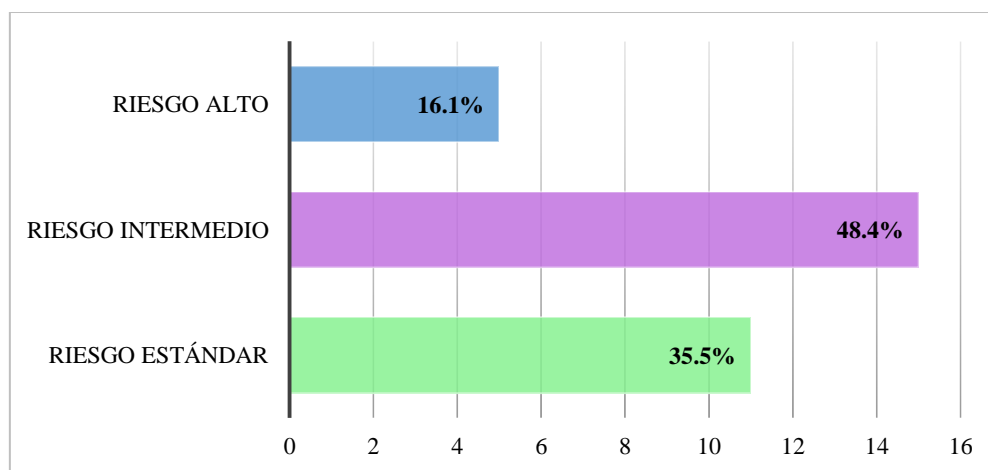


Nota. Fuente tabla 15 (Ver anexos No. 5)

En lo que se refiere a la captación, el 54.8% (17) correspondió a una captación menor a un mes, mientras que el 45.2% (14) a una captación mayor de un mes. La captación de precoz de los pacientes es importante para realizar un adecuado abordaje diagnóstico, así como en la indicación oportuna del tratamiento o el esquema terapéutico, en este estudio se encontró que el 54.8% de los pacientes habían sido captados en un lapso menor de 30 días desde el inicio de los síntomas, mientras que el 45.2% fue diagnosticado un mes después de iniciada la sintomatología, es importante resaltar que entre mayor tiempo transcurra para establecer el diagnóstico mayor es el riesgo de presentar un desenlace desfavorable. (Linares, et al. 2013)

Gráfico 3

Clasificación de riesgo establecido al momento del diagnóstico de LLA

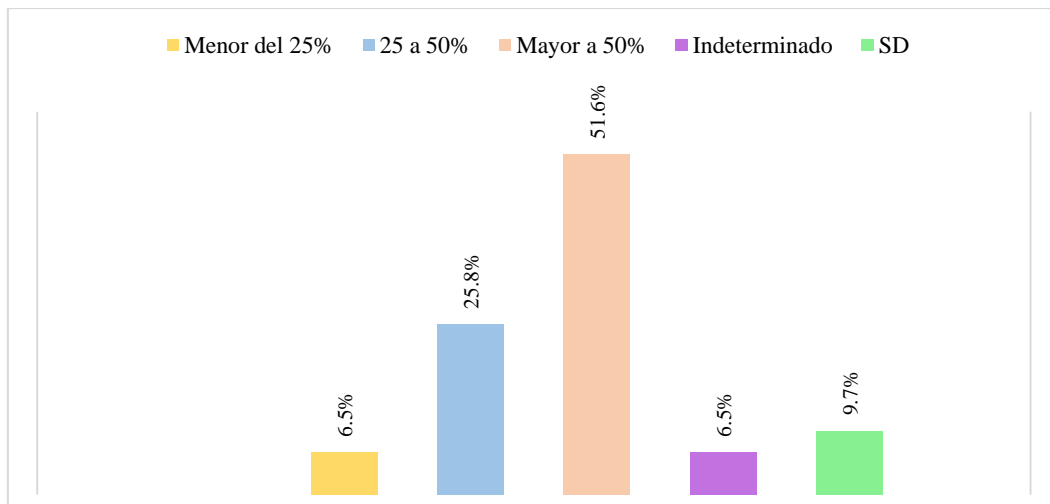


Nota. Fuente tabla 5

En cuanto a la clasificación de riesgo predominó la categoría de riesgo intermedio 48.4% (15), seguido de riesgo estándar 35.5% (11) y en tercer lugar riesgo alto 16.1% (5); este hallazgo difiere del estudio realizado por Castro et al., (2018) donde la mayoría de los pacientes se encuentran entre las categorías de riesgo alto, cabe señalar que estas diferencias en la clasificación acontecen debido a que en otros países, como Perú se aplican protocolos que incluyen pruebas diagnósticas diferentes a las implementadas en el contexto nacional. Establecer esta clasificación de riesgo en los pacientes es de importancia fundamental, ya que orienta acerca del esquema terapéutico idóneo, de acuerdo a las características clínicas identificadas de la población en estudio. (AHOPCA, 2016)

Gráfico 4

Aspirado de médula ósea realizado para efectuar diagnóstico de LLA



Nota. Fuente tabla 5

En este estudio se recopilaron los resultados obtenidos en el aspirado medular realizado al momento del diagnóstico del paciente, en el cual predominó en un 51.6% (16) un resultado mayor al 50% de blastos, seguido de un 25.8% (8) en valores de 25 a 50% de blastos, un 9.7% (3) en expedientes sin datos registrados y un 6.5% (2) tanto en valores menores del 25%, como en resultados indeterminados. La media de aspirado medular fue 64.8%, mediana de 72.5%, una moda de 31.0, y una desviación estándar de 28.9. El aspirado medular constituye el principal medio diagnóstico, Gold estándar para LLA, considerándose patológico mayor de 25%. (AHOPCA 2016)

Tabla 4*Perfil hematológico de los pacientes con LLA al diagnóstico*

Variable	F	%	Media	Mediana	DE
Hemoglobina			9.71	10.2	2.42
Menor de 7 g/dL	4	12.9			
7 a 10 g/dL	11	35.5			
Mayor de 10 g/dL	16	51.6			
Glóbulos blancos			14239.19	7540	23505.43
Igual o mayor de 50 000	22	71			
Menor de 50 000	9	29.0			
Neutrófilos					
< 500 u/L	14	45.2			
500 a 1500 u/L	11	35.5			
> 1500 u/L	6	19.4			
Plaquetas					
< 10,000 mm ³	1	3.2			
10,000 a 20,000 mm ³	6	19.4			
20,000 a 40,000 mm ³	6	19.4			
> 40,000 mm ³	18	58.1			

Nota. Información extraída de expediente clínico

Referente al conteo de hemoglobina, se encontró que el 51.6% (16) correspondía al rango mayor de 10 g/dl, seguido de 35.5% (11) en rango de 7 a 10 g/dl, mientras que el 12.9% (4) al rango menor de 7 g/dl, se obtuvo un promedio de 7.9 g/dL, siendo similar a los descritos por Jiménez et al., (2016) donde el rango promedio fue de $6,8 \pm 2,4$, analizando clínicamente estos resultados se aprecian datos compatibles con cuadro de anemia asociándose esta situación a las manifestaciones clínicas detectadas en este estudio, al encontrarse palidez muco-cutánea.

Con el fin de evaluar los valores de glóbulos blancos, se encontró que el 71% (22) se relacionaba con el rango igual o mayor de 50 000 u/L, mientras que el restante 29.0% (9) al rango menor de 50 000 u/L; en este sentido, conforme al estudio de Castelblanco-Coy (2020) se encontró que al momento del diagnóstico el recuento leucocitario se encontraba entre 22.000 y 30.000 u/L, a su vez, en la investigación de Jiménez et al., (2016) se registraron cifras entre 44.984 ± 100.434 ; este hallazgo adquiere especial relevancia tomando en cuenta que la literatura internacional menciona que el pronóstico resulta desfavorable en los pacientes con cuenta leucocitaria mayor de 50,000/mm³ al diagnóstico. (Lassaletta, 2012)

Se observó ahora que en el conteo de neutrófilos al momento del diagnóstico, el resultado con mayor frecuencia fue el de < 500 u/L, con el 45.2% (14), seguido de los pacientes que reportaron 500 a 1500 u/L representando el 35.5% (11) y los que tuvieron resultados >1500 u/L fueron el 19.4% (6); siendo esto un componente que predispone a infecciones por microorganismo oportunistas, por lo cual la presencia de neutropenia se considera un factor de riesgo para el paciente con LLA, siendo más vulnerable al desarrollo de infecciones.

En relación con el conteo de plaquetas al diagnóstico, se observó que los pacientes con resultados mayores a >40,000 mm³ fueron los que tuvieron mayor frecuencia con 58.1% (18), por otro lado, los que arrojaron resultados entre 10,000 a 20,000 mm³ tuvieron un 19.4% (6), así mismo, los pacientes con un conteo de 20,000 a 40,000 mm³ tuvieron 19.4% (6), a su vez, únicamente un paciente presentó < 10,000 mm³ representado un 3.2% (1); en estudios previos como Jiménez et al., (2016) las cifras de plaquetas mayormente reportadas fueron 83.276 ± 86.083, es importante recordar que con cifras menores a 100 000 mm³ aumenta el riesgo de presentar manifestaciones hemorrágicas como petequias, equimosis, entre otros.

Tabla 5

Clasificación de riesgo, rango de AMO y esquema terapéutico

Variable	F	%	Media	Mediana	DE
Clasificación de riesgo					
Riesgo estándar	11	35.5			
Riesgo intermedio	15	48.4			
Riesgo alto	5	16.1			
Rango de AMO			64.9	72.5	29.0
Menor del 25%	2	6.5			
25 a 50%	8	25.8			
Mayor a 50%	16	51.6			
Indeterminado	2	6.5			
Sin datos	3	9.7			
Esquema terapéutico					
Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina, MTX intratecal, Leucovorina, Ciclofosfamida, 6-Mercaptopurina.	5	16.1			
Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina.	11	35.5			
Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina, MTX intratecal, Leucovorina.	15	48.4			

Nota. Información extraída de expediente clínico

En lo que respecta al esquema terapéutico conocemos que el segundo esquema comprendido por Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina, MTX intratecal, Leucovorina fue el de mayor prevalencia con un 48.4% (15), por otra parte, el primer esquema de Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina se instauró en el 35.5% (11) y el tercer esquema Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina, MTX intratecal, Leucovorina, Ciclofosfamida, 6-Mercaptopurina se instauró en el 16.1% (5); cabe mencionar que las terapias implementadas se relacionan con la clasificación de riesgo establecida al diagnóstico, hay que mencionar, además, que la literatura orienta que estos protocolos permiten alcanzar una mayor sobrevida libre de eventos, disminuir el abandono, y mejorar la adhesión al tratamiento. (AHOPCA 2016)

Tabla 6

Tiempo en días de los síntomas hasta el diagnóstico, tiempo transcurrido hasta el inicio de tratamiento, meses de vida y número de ciclos de quimioterapia recibidos.

	Tiempo transcurrido de los síntomas hasta el diagnóstico (días)	Tiempo transcurrido hasta el inicio de tratamiento (días)	Meses vivos	Ciclos de quimioterapia
Media	12.90	5.19	54.00	7.03
Mediana	3.00	3.00	54.00	7.00
Moda	1.00	2.00	50.00	7.00
DE	17.09	5.82	4.77	0.98
Mínimo	1.00	1.00	46.00	4.00
Máximo	80.00	24.00	68.00	9.00

Nota. Información extraída de expediente clínico

Entre los factores que intervienen en la evolución clínica de la enfermedad se encuentra la celeridad con la que se realiza el diagnóstico, por lo tanto, en este estudio se midió el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica, encontrándose una media de 12.9 días, este es un resultado positivo ya que se logra apreciar que el diagnóstico suele ser precoz, lo cual permitirá la administración temprana del tratamiento farmacológico, en este sentido, fue posible medir el tiempo transcurrido hasta el inicio de tratamiento, obteniéndose una media de 5.1 días, como pudo observarse, este lapso es reducido y esto favorece las posibilidades de mejoría por parte del paciente ya que recibe el tratamiento de forma temprana y por ende oportuna en la mayoría de los casos.

No se omite mencionar la importancia de la administración temprana del esquema establecido para la prevención de infiltración a otros tejidos. Continuando con el número de ciclos de quimioterapia aplicados a la población es estudio, se determinó que la mayor parte de los pacientes recibieron 7 ciclos, significando el 71% (22), seguido de los que recibieron 6 ciclos, con un 12.9% (4), igualmente a los pacientes que se les administraron 9 ciclos con 12.9% (4) y los que recibieron 4 ciclos representando el 3.2 (1).

Tabla 7

Respuesta al tratamiento al día 8, al día 15 y al día 33 de tratamiento.

Variable	F	%
Respuesta al tratamiento día 8		
< 1,000 blastos	18	58.1
Indiferenciado	12	38.7
SD	1	3.2
Respuesta al tratamiento día 15		
< 5% blastos	27	87.1
5 a 25% blastos	3	9.7
SD	1	3.2
Respuesta al tratamiento día 33		
< 5% blastos	30	96.8
SD	1	3.2

Nota. Información extraída de expediente clínico

Para apreciar los resultados del tratamiento aplicado a los pacientes en estudio se valoró la respuesta en el conteo de blastos a los 8, 15 y 33 días; en el día 8 se valora el número de blastos en sangre periférica encontrándose un número <1000 blastos en el 58.1%, significando esto una respuesta favorable al tratamiento en los primeros días de inducción, por otra parte, se puede observar la obtención de un resultado indiferenciado en el 38.7% (12), a su vez, en el 3.2% (1) no se obtuvieron datos.

Al día 15 se observó un conteo de blastos en médula ósea <5% en el 87.1%, siendo esto un dato satisfactorio que orienta a una adecuada respuesta a la terapia, por otro lado, se obtuvo un conteo de 5 a 25% de blastos en un 9.7% (3) y del 3.2% (1) no se obtuvieron datos.

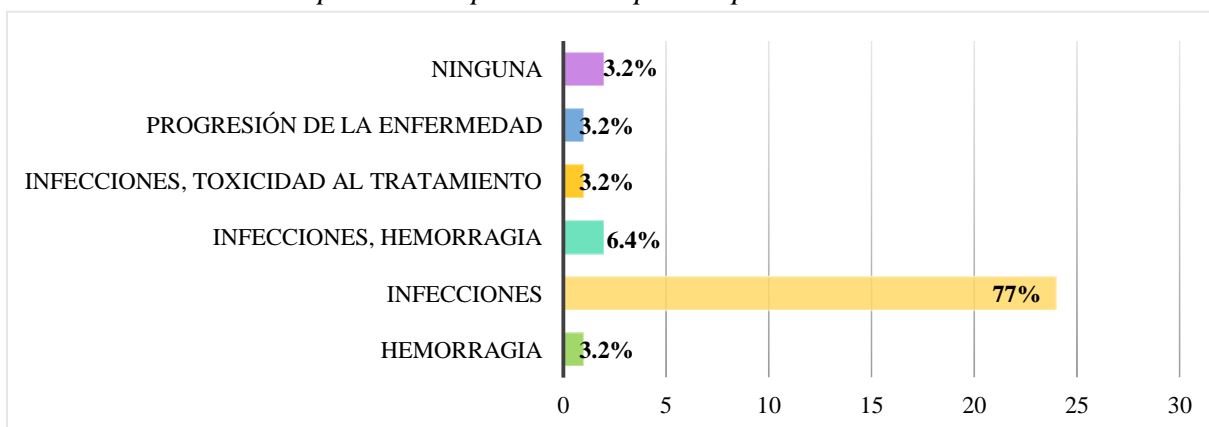
En el día 33 de tratamiento se realiza también un conteo de blastos en médula ósea, en este caso un 96.8% de los pacientes registraron <5% de blastos, siendo evidente una respuesta apropiada que orienta hacia un pronóstico positivo en la población en estudio, en cuanto restante al 3.2% (1) no se recolectaron datos.

Tabla 8*Respuesta al tratamiento a los 2 años (momento del STOP) y condición del paciente en 2023*

Variable	F	%
Respuesta al tratamiento a los 2 años (momento del STOP)		
Recaída	1	3.2
Remisión	30	96.8
Condición del paciente en 2023 (a 2 años de haber finalizado el 1er esquema de tratamiento)		
Fallecido	2	6.5
Recaída-Cuidados paliativos	1	3.2
Recaída-en retratamiento	2	6.5
Remisión	26	83.9

Nota. Información extraída de expediente clínico

En esta investigación se registró que al momento del STOP terapéutico, es decir, al concluir los 2 años continuos de tratamiento, el 96.8% de los pacientes fue clasificado en remisión y solo el 3.2% fue considerado en recaída. Para calcular y conocer la sobrevida de estos pacientes, es necesario conocer la condición clínica de estos 2 años después de haber concluido el esquema terapéutico establecido por el servicio de hematología, a efectos de esta investigación se tomó en cuenta la nota de evolución correspondiente al seguimiento de estos pacientes en el año 2023, encontrándose que el 83.9% estaba catalogado como en remisión, un 6.5% se encontraba en recaída y se encontraba en retratamiento, un 6.5% había fallecido y un 3.2% estaba considerado en recaída recibiendo cuidados paliativos.

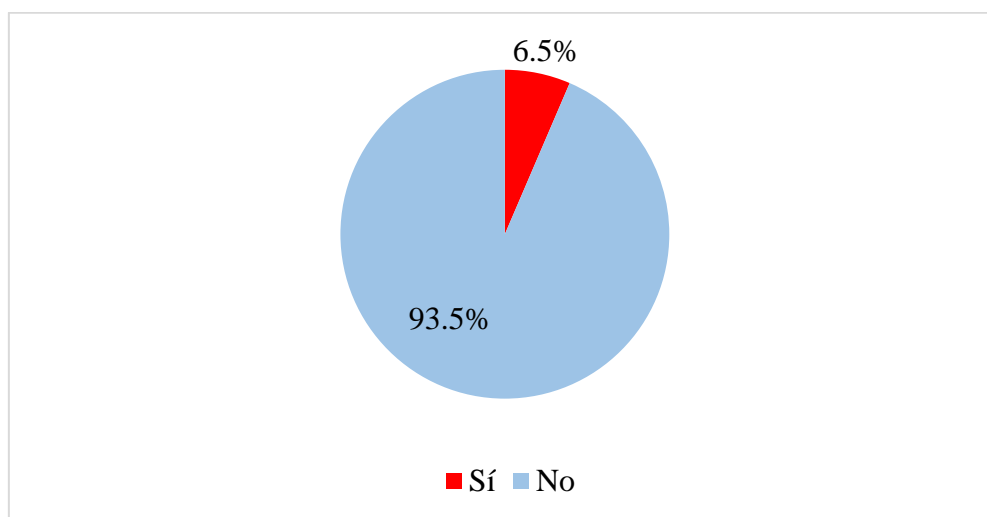
Gráfico 5*Complicaciones presentadas por los pacientes con LLA*

Nota. Fuente tabla 16 (Ver anexos No. 5)

Dentro de los factores que se pueden asociar, se encuentran las complicaciones, en este estudio las infecciones constituyeron la complicación más frecuente, reportándose de forma aislada en el 77.1% (24), seguido de aquellos que no tuvieron ninguna complicación siendo el 6.4% (2), igualmente con los que tuvieron infecciones y hemorragias 6.4% (2), continuando con los pacientes que cursaron con progresión de la enfermedad 3.2% (1) y toxicidad al tratamiento 3.2% (1). Habría que decir también que tanto la patología, así como el tratamiento pueden originar inmunosupresión, este y otros factores, como el mal estado nutricional, estadía hospitalaria prolongada, catéteres permanentes, entre otros, predisponen al infante a infecciones de una amplia diversidad de organismos, como hongos, mico bacterias, virus o parásitos. (Vásquez et al., 2002).

Gráfico 6

Mortalidad a los 2 años de haber finalizado tratamiento

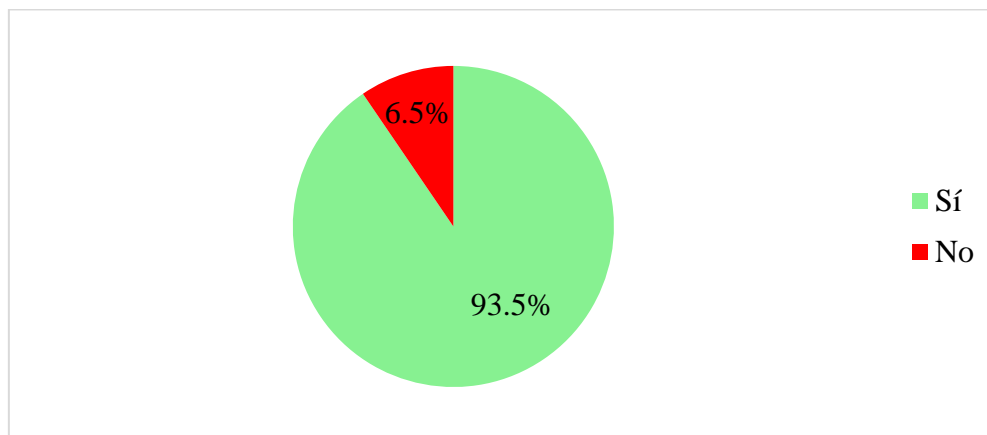


Nota. Fuente tabla 16 (Ver anexos No. 5)

En lo que respecta a la mortalidad a 2 años de haber finalizado tratamiento se pudo determinar que la mayor parte de los pacientes aún continuaban con vida, representado el 93.5% (29), el restante 6.5% (2) falleció.

Gráfico 7

Sobrevida a los 2 años de haber finalizado tratamiento



Nota. Fuente tabla 16 (Ver anexos No. 5)

Como se mencionó previamente, se obtuvo un alto porcentaje de sobrevida en los pacientes en estudio, representado por 93.5% de los pacientes que aún permanecen con vida a los 2 años posteriores de la finalización del primer esquema terapéutico indicado, esto se considera un indicador altamente positivo en el manejo que reciben los pacientes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

Tabla 9

Grupos etarios, sexo y procedencia según sobrevida.

Variable	Sobrevida			
	SÍ	%	No	%
Grupos etarios				
0 a 5 años	9	29.0%	0	0.0%
6 a 10 años	16	51.6%	0	0.0%
11 a 15 años	4	12.9%	2	6.5%
Sexo				
Femenino	13	41.9%	1	3.2%
Masculino	16	51.6%	1	3.2%
Procedencia				
Rural	9	29.0%	0	0.0%
Urbano	20	64.5%	2	6.5%

Nota. Información extraída de expediente clínico

Al analizar la sobrevida con las características sociodemográficas en estudio se observó que la mayoría de los pacientes que sobrevivieron se encontraban en el rango etario de 6 a 10 años, mientras que los 2 pacientes que fallecieron pertenecían al grupo etario de 11 a 15 años.

En cuanto al sexo no se encontró diferencias significativas siendo uno de los fallecidos del sexo femenino y otro del sexo masculino. En cuanto a la procedencia, es pertinente señalar que ambos fallecidos procedían del casco urbano y el 100% de los pacientes del área rural aún permanecen con vida.

Tabla 10

Captación, estado nutricional, clasificación de riesgo según sobrevida.

Variable	Sobrevida			
	Sí	%	No	%
Captación				
< 1 mes	0.16	51.61%	1	3.23%
> 1 mes	13	41.94%	1	3.23%
Estado nutricional				
Bajo peso	7	22.6%	0	0.0%
Eutrófico	20	64.5%	1	3.2%
Sobrepeso	2	6.5%	0	0.0%
Obesidad	0	0.0%	1	3.2%
Clasificación de riesgo				
Riesgo estándar	11	35.50%	0	0.00%
Riesgo intermedio	14	45.50%	1	3.20%
Riesgo alto	4	12.90%	1	3.20%

Nota. Información extraída de expediente clínico

Al asociar la sobrevida con el estado nutricional, la mayoría de los pacientes vivos se encuentra en la categoría de eutrófico, y uno de los casos fallecidos presentaba obesidad. Sobre esto, Durán (2021) en su estudio concuerda con que uno de los indicadores para mal pronóstico es la obesidad.

En cuanto a la captación como se expresó anteriormente la mayoría de los pacientes fue captada en un lapso menor de 30 días, sin embargo, de los pacientes fallecidos, uno reportó captación precoz y el otro fue diagnosticado un mes después de haber iniciado con la sintomatología. No obstante, en cuanto a la clasificación de riesgo, se observó que los pacientes fallecidos correspondían a una clasificación de riesgo intermedio y alto, respectivamente. Es importante señalar que entre más alta es la clasificación de riesgo, mayor es la probabilidad de fallecimiento del paciente.

Tabla 11

Conteo de glóbulos blancos, ciclos de quimioterapia y complicaciones presentadas según sobrevida

Sobrevida				
Variable	Sí	%	No	%
Glóbulos blancos				
<50000	7	22.7%	1	3.2%
>50000	22	70.9%	1	3.2%
Ciclos de quimioterapia				
4	1	3.2%	0	0
6	4	12.9%	0	0.00%
7	21	67.7%	1	3.20%
9	3	9.7%	1	3.20%
Complicaciones				
Hemorragia	1	3.2%	0	0%
Infecciones	22	71.0%	2	6.4%
Infecciones y hemorragia	2	6.4%	0	0%
Infecciones y toxicidad al tratamiento	1	3.2%	0	0%
Progresión de la enfermedad	1	3.20%	0	0%
Ninguna	2	6.40%	0	0%

Nota. Información extraída de expediente clínico

En cuanto a los glóbulos blancos y la sobrevida se encontró igual proporción de fallecidos entre los que reportaron <50 000 u/L o cifras o >50 000 u/L. En relación a los ciclos de quimioterapia los pacientes fallecidos presentaron entre 7 y 9 ciclos, esto no concuerda con el resultado esperado de acuerdo con los protocolos de manejo establecidos internacionalmente, entre las posibles situaciones que se pueden asociar a un desenlace fatal de los pacientes se encuentran las complicaciones, siendo las de tipo infeccioso las más prevalentes y reportadas en los 2 casos de mortalidad.

Tabla 12*Grupos etarios de los pacientes y sexo según mortalidad*

Mortalidad				
	Sí	%	No	%
Grupos etarios				
0-5 años	0	0%	9	29.00%
6-10 años	0	0%	16	51.60%
11-15 años	2	6.50%	4	19.40%
Sexo				
Femenino	1	3.20%	13	41.90%
Masculino	1	3.20%	16	51.60%

Nota. Información extraída de expediente clínico

Con el fin de evaluar los grupos etarios según mortalidad, se encontró que los pacientes de 0 a 5 años continuaban con vida, significando el 29.0% (9). De igual manera el grupo de 6 a 10 años no se vio relacionado con mortalidad, figurando como el 51.6% (16). Sin embargo, el grupo de 11 a 15 años sí presentaron mortalidad, representando el 6.5% (2), mientras que un 12.9% (4) de este mismo grupo no tuvo mortalidad.

De manera semejante se determinó la correlación entre el sexo de los pacientes con LLA según mortalidad, encontrándose que el sexo femenino no presentó mortalidad, constituyendo el 41.9% (13), por otro lado, el 3.2% (1) si tuvo mortalidad. En relación parecida los de sexo masculino no presentaron mortalidad siendo el 51.6% (16), mientras que en el 3.2% (1) si hubo mortalidad.

Tabla 13

Glóbulos blancos, aspirado de médula ósea y clasificación de riesgo según mortalidad

Variable	Mortalidad			
	Sí	%	No	%
Glóbulos blancos				
Menor de 50 000 u/L	1	3.2%	7	22.6%
Igual o mayor de 50 000 u/LL	1	3.2%	21	70.9%
Aspirado de médula ósea				
<25%	0	0%	2	6.50%
25% a50%	0	0%	8	25.80%
>50%	2	6.50%	14	45.2
Indeterminada	0	0%	2	6.50%
Sin datos	0	0%	3	9.70%
Clasificación de riesgo				
Riesgo estándar	0	0%	11	35.50%
Riesgo intermedio	1	3.20%	14	45.20%
Riesgo alto	1	3.20%	4	12.90%
Complicaciones				
Hemorragia	0	0.0%	1	3.2%
Infecciones	2	6.5%	22	71.0%
Infecciones, hemorragias	0	0.0%	2	6.5%
Infecciones, toxicidad al tratamiento	0	0.0%	1	3.2%
Progresión de la enfermedad	0	0.0%	1	3.2%
Ninguna	0	0.0%	2	6.5%

Nota. Información extraída de expediente clínico

Con la finalidad de conocer el conteo de glóbulos blancos según mortalidad, se pudo observar que los pacientes con rangos menores de 50 000 u/L sí tuvieron mortalidad, siendo el 3.2% (1) y el 22.7% (7) no tuvo mortalidad. Los que tenían rangos iguales o mayores de 50 000 u/L igualmente presentaron mortalidad 3.2% (1) y en el 70.9% (21) no se observó este efecto.

En lo que respecta al rango de aspirado medular óseo según mortalidad al tratamiento en el día 33, se pudo ver que los pacientes con un AMO menor del 25% no presentaron mortalidad 6.5% (2). A su vez, los que tuvieron 25 a 50% inicial, posteriormente no tuvieron mortalidad 25.8% (8).

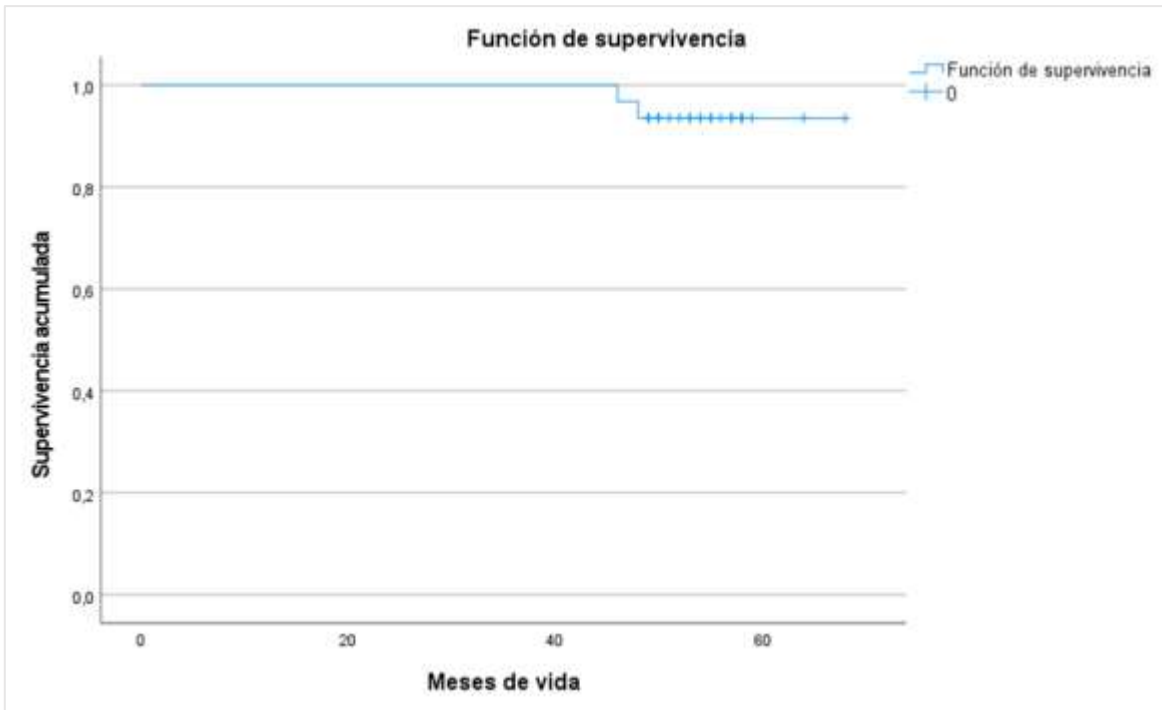
Por otra parte, los que iniciaron con un valor mayor a 50% finalizaron en mortalidad, siendo el 6.5% (2), el 45.2% (14) no tuvieron mortalidad. Siguiendo con los pacientes cuyo AMO inicial fue indeterminado, en el 6.5% (2) no hubo mortalidad y en los pacientes que no se logró obtener datos iniciales se observó que el 9.7% (3) no tuvo mortalidad.

De acuerdo con la clasificación de riesgo según mortalidad es posible ver que los pacientes con riesgo estándar no presentaron mortalidad, siendo el 35.5% (11). El grupo clasificado como de riesgo intermedio si tuvo mortalidad siendo el 3.2% (1), a la vez, en el 45.2% (4) no se observó mortalidad. En el grupo de riesgo alto el 3.2% (1) presentó mortalidad y el 12.9% (4) no tuvo interacción con este efecto.

Ahora abordamos las complicaciones presentadas por los pacientes según mortalidad, se encontró que las infecciones fueron las mayormente relacionadas con mortalidad 6.5% (2) y el 71.0% (22) no tuvo relación con este efecto. Ahora bien, los pacientes que tuvieron infecciones y hemorragias tampoco presentaron mortalidad 6.5% (2), los que cursaron con infecciones y toxicidad al tratamiento no tuvieron mortalidad 3.2% (1), en los que hubo progresión de la enfermedad no se observó mortalidad 3.2% (1) y los pacientes que no tuvieron complicaciones, en los cuales tampoco hubo mortalidad significaron el 6.5% (2).

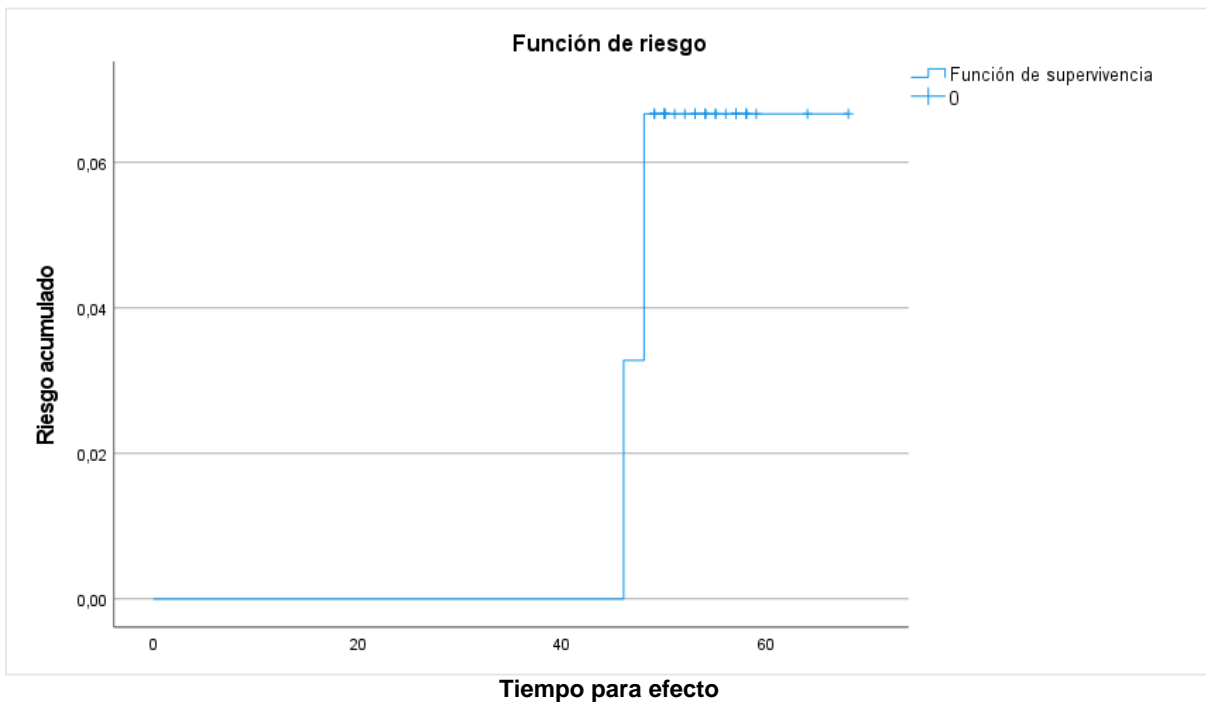
Gráfico 8 A

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier



Nota. Fuente tabla 17 (Ver anexos No. 5)

Gráfico 8 B



Nota. Fuente tabla 17 (Ver anexos No. 5)

Al realizar el cálculo de supervivencia y la curva de Kaplan-Meier, se observó una estimación de supervivencia de 66 meses, reportándose 2 casos de mortalidad a los 46 y 48 meses, estos resultados son positivos y establecen un parámetro epidemiológico acorde a lo esperado y permite establecer indicadores de éxito terapéutico del servicio en estudio.

Tabla 14

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia.

Media^a			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
66,645	,928	64,827	68,463

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Nota. Información extraída de expediente clínico

Se realizó un análisis de supervivencia de 31 casos, se obtuvieron 2 fallecimientos con una estimación correspondiente de 66.64 meses, teniendo un intervalo de confianza de 64.82 a 68.46. Posteriormente, no se registraron más eventos de muerte, y todos los casos restantes sobrevivieron hasta el final del estudio, alcanzando los 68 meses.

IX. Conclusiones

1. En relación con los resultados sociodemográficos y antropométricos, la media de edad de los pacientes fue de 7.5 años, con un predominio del grupo etario de 6 a 10 años (51.6%). Así mismo, la mayoría de los participantes eran varones (54.8%). El promedio de peso fue de 28.6 kg, con el estado nutricional eutrófico predominando (67.7%). Finalmente, el 71% de los pacientes procedía del sector urbano.
2. Los signos clínicos característicos presentados fueron fiebre (71.0%) y dolor óseo (61.3%), en cuanto al diagnóstico, se observó que fue establecido en un lapso menor de 30 días (54.8%), con una predominancia de la categoría de riesgo intermedio (48.4%). En relación con los resultados de laboratorio, se encontraron como hallazgos principales la presencia de 50% o más de blastos al ingreso (51.6%), un promedio de hemoglobina de 7.9 mg/dL, un conteo de glóbulos blancos con cifras iguales o superiores a 50,000/uL (71%), un predominio de neutrófilos menor a 500/uL (45.2%), y un conteo plaquetario con mayor frecuencia en la categoría mayor a 40,000/mm³ (58.1%). El segundo esquema terapéutico fue el más utilizado, incluyó principalmente Prednisona, Vincristina, L-ASP, entre otros (48.4%).
3. Los factores relacionados para sobrevida son la edad de 6 a 10 años, el estado nutricional eutrófico y captación temprana. Por otra parte, la media de tiempo hasta la confirmación diagnóstica fue de 12.9 días, lo cual permitió un tratamiento temprano y oportuno. Además, el 71% de los pacientes recibió 7 ciclos de quimioterapia. Se valoró la respuesta en el conteo de blastos, encontrándose que al día 8, el 58.1% de los pacientes reportaban menos de 1,000 blastos en periferia; al día 15, el 87.1% alcanzaban menos de 5% de blastos; y al día 33, el 96.8% obtuvieron menos de 5% de blastos. Al finalizar los 2 años de tratamiento, el 96.8% de los pacientes fue clasificado en remisión, indicando una respuesta favorable al tratamiento; respecto al seguimiento en el año 2023, el 83.9% continuaba en remisión.
4. Los factores relacionados para mortalidad son la clasificación de riesgo alta, edad de 11 a 15 años, aspirado de médula ósea superior a 50% de blastos y las complicaciones infecciosas. En cuanto a la mortalidad a 2 años de haber finalizado tratamiento se pudo determinar que la mayor parte de los pacientes aún continuaban con vida (93.5%). La estimación de sobrevida según Kaplan-Meier fue de 66 meses, con 2 casos de mortalidad a los 46 y 48 meses.

X. Recomendaciones

Al Ministerio de Salud (MINSA)

1. Fortalecer los procesos de capacitación, en médicos de atención primaria, en busca de patologías como la LLA, para lograr un alto porcentaje de captación temprana, que favorecerá un buen pronóstico en la población de estudio.
2. Se recomienda al MINSA la actualización de un protocolo de atención para enfermedades hematooncológicas con el propósito de estandarizar la atención en todos los niveles.

Al Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera

1. Continuar garantizando los insumos médicos relacionados al manejo diagnóstico y terapéutico temprano, en pacientes con LLA, en busca de una respuesta positiva a la sobrevida.
2. Promover la digitalización del expediente clínico, así como la creación de una base de datos de todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, para el seguimiento continuo y futuras investigaciones relacionadas al tema.

A la Universidad Católica Redemptoris Mater (UNICA):

1. Fomentar la continuación y desarrollo del presente estudio a las futuras generaciones, tomando en cuenta un período de recolección de datos más amplio para la valoración de sobrevida.
2. Incorporar en el plan académico del bloque de pediatría, temáticas de hematología pediátrica, con el objetivo de brindar mayor conocimiento y manejo de la práctica clínica hospitalaria.

Lista de Referencias

- Agramón, R. Haro, M., León, R. y Barreras, A. (2017). Factores de riesgo medioambientales asociados a leucemia linfoblástica aguda en niños. Casos y controles. El residente, Órgano Oficial del Instituto Científico Pfizer. <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2017/rr173b.pdf>
- Asociación Hemato-Oncológica Pediátrica de Centro América. (AHOPCA LLA-2016). Protocolo Centroamericano para el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños Recién Diagnosticados. Fundación Amigos contra el Cáncer infantil. Santo Domingo, República Dominicana.
- Araneda J. (s.f.). Anatomía Macroscópica de la Médula Espinal y sus Envoltorios: med.ufro https://www.med.ufro.cl/neuroanatomia/archivos/aportes/machado_4_anatomia_medula.pdf
- Arendt, G. y Maschke, M. (2017). Opportunistic Infections of the Central Nervous System in Patients with Iatrogenic Immunosuppression. Neurology International Open. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-118924>
- Annaloro, C. Costa, A. Fracchiolla, N. Mometto, G. Artuso, S. y Saporiti, G. (2015). Severe fludarabine neurotoxicity after reduced intensity conditioning regimen to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report. Clinical Case Reports. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccr3.308>
- Beutler, E. Lichtman, M. Coller, B. y Kipps, T. (2007). Williams Hematology. (6th ed.). New York: McGraw-Hill. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim071e.pdf>
- Bhojwani, D. Sabin, N. Pei, D. Yang, J. Khan, R. y Panetta, J. (2014). Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Oncology. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3948096/>

- Castelblanco-Coy, L. J. (2020). Sobrevida y factores asociados en niños con leucemia linfocítica aguda en un centro de referencia en Bogotá. Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/items/93abd7f5-b304-43d2-b5ff-9663f42ba139>
- Castro, S. Ronceros Salas, L. Vega, S. Moreno, M y Soto, A. (2018). Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Lima, Perú: Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2947/3119>
- Catalán, N. Egea, N. Gutiérrez, A. Lambruschini, N. Castejón, y Meavilla, S. (2010). Valoración nutricional en el paciente oncológico pediátrico. ScienceDirect. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3356219>
- Cáceres, H. Neningen, E. Yanet, A. y Barreto, J. (2016). Intervención nutricional en el paciente con cáncer. Scielo. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000100006
- Dorantes, E. Zapata, M. Miranda, A. Medina, A. Reyes, A. Peña, H. Cortés, G. Muñoz, O. y Garduño, J. (2012). Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. México: Boletín médico del Hospital Infantil de México. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300005
- Durán, A. (2021). Análisis de las características clínicas, epidemiológicas y biológicas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y su relación con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el Hospital México entre el período 2017 – 2019. Kerwa repositorio. <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/items/65fa5b9a-62d2-405a-91b5-95b56a6d8959>
- Emadi, A. y York Law, J. (2023). Leucemia linfoblástica aguda (LLA). Manual MSD, versión para profesionales. Merck & Co. <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-mieloide-aguda-lma>

- Filhon, B. Lacarra, B. Hervouet, C. Jaffray, M. Schneider, P. Vannier, J. (2016). Ifosfamide-induced encephalopathy due to a novel formulation of ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer*.
https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_6_2019/15_leucemia_aguda.pdf
- Froklage, F. Reijneveld, J. y Heimans, J. (2011). Central neurotoxicity in cancer chemotherapy: pharmacogenetic insights. *Pharmacogenomics*.
<https://www.redalyc.org/journal/559/55964142016/html/>
- Garduño, E. (2004). Cuidados paliativos en niños. Atención a pacientes con enfermedad terminal. *Acta Pediatr Méx*.
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000300011
- García, P. Parejo, J. Aliaga, A. Pachón, J. Serrano, P. y Pereira, J. (2012). Nutrición y cáncer. *Redalyc*. <https://www.redalyc.org/pdf/3092/309226797003.pdf>
- Gómez, C. Segura, A. Pájaro, D. y Mesa, M. (2020). Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. *Revista Universidad y Salud*.
<http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v22n2/2389-7066-reus-22-02-112.pdf>
- Hanajiri, R. Kobayashi, T. Yoshioka, K. Watanabe, D. Watakabe, K. y Murata, Y. (2017). Central nervous system infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*.
<https://doi.org/10.3390/cancers16040723>
- Jiménez, D. K. (2020). Características clínicas-epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de 01 de enero 2016 – 01 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Managua, Nicaragua.
<https://www.minsa.gob.ni/sites/default/files/2022-10/Caracter%20C3%ADsticas%20Cl%20C3%ADnicas-Epidemiol%20B3gicas%20e%20inmunofenot%20C3%ADpicas%20de%20los%20pacientes%20con.pdf>

- Jiménez, A. Samudio M. y Caniza, M. (2016). Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. Asunción, Paraguay: PEDIATRIA, Órgano Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría. <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/3/3>
- Kembhavi, S. Somvanshi, S. Banavali, S. Kurkure, P. y Arora, B. (2012). Pictorial essay: Acute neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. Indian J Radiol Imaging. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498649/>
- Ladines, W. Santoyo, A. Rozen, E. Olarte, I. Martínez, A. Castellanos, H. Collazo, J. y Ramos, C. (2016). Edad y recuento leucocitario como factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda. Universidad del Magdalena. <https://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/1720/1195>
- Larson, R. Anastasi, J. (2008). Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification. SpringerLink. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-72304-2_7?error=cookies_not_supported&code=796b2697-943a-4ab6-af7f-16a471c29f87
- Lassaletta, A. (2012). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. Madrid, España: Revista Pediatría integral. <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda/>
- Layton-Tovar, C. (2015). Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. Medicina e Investigación, 3(1), 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.mei.2015.02.008>
- Lepez-Zúñiga, J. (2018). Sobrevida global de pacientes con leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. <https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v75n6/1665-1146-bmim-75-06-338.pdf>

- López, F. Isidoro, R. Rodríguez, C. y Jaimes, Y. (2015). Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México. ScienceDirect.
<https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2015/vol14/no5/3.pdf>
- Linares, A. Torres, A. y Molina, H. (2013). Guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Bogotá. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias.
https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Leucemia.pdf
- Lustosa, D. Almeida, F. Cavalcante, F. y Oliveira, M. (2016). Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.
https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_6_2019/15_leucemia_aguda.pdf
- National Cancer Institute. (NIH, 2022). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Department of Health Human Services.
<https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
- National Cancer Institute. (NIH, 2012). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Department of Health Human Services.
<https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
- Ortega, M. Osnaya, M. y Rosas, J. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. Medicina Interna de México. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim071e.pdf>
- Puckett, Y. Chan, O. (2022). Leucemia linfocítica aguda. Treasure Island (FL): StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
- Rendón, M. Reyes, N. Villasís, M. Serrano, J. y Escamilla, A. (2012). Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. México: El Boletín médico del Hospital Infantil de México.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300002

- Reyes, A. Miranda, A. Ruíz, J. Manuell, G. Dorantes, E. Zapata, M. Muñoz, O. y Garduño Espinosa, J. (2012). Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular. México: El Boletín médico del Hospital Infantil de México. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300006
- Ribera, J. (s.f). Leucemia linfoblastica aguda. Barcelona, España: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH). <https://www.geth.es/pacientes/hemopatias/leucemia-linfoblastica-aguda>
- Samudio, A. Samudio, M. Caniza, M. (2016). Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. Pediatría Asunción. <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/factores-asociados-a-recaiacutedas-en-leucemia-linfoblaacutestica-aguda-tratados-en-nintildeos-del-hospital-escuela.pdf>
- Seiter, K. (2021). Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/207631-overview#a1>
- Siegel, D. Henley, S. Li, J. Pollack, L. Van, E. White, A. (2017) Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — United States, 2001–2014. MMWR Morb Mortal Wkly Report. Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/pdfs/mm6636a3.pdf>
- Tello-Vera, S. Colchado-Vásquez, J. Carpio-Vásquez, W. Rodríguez-Gueorguiev, N. y Díaz-Vélez, C. (2018). Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. Revista Venezolana de Oncología. <https://www.redalyc.org/journal/3756/375653993006/>
- Topp, M. Gökbüget, N. Stein, A. Zugmaier, G. O'Brien, S. y Bargou, R. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_6_2019/15_leucemia_aguda.pdf

- Torres, A. y Vélez, J. (2022). Médula ósea (histología). Kenhub. <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/histologia-de-la-medula-osea>
- Quispe, E. (2015). La patogénesis de la leucemia. Una revisión. Perú: Revista cuerpo médico. HNAAA. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1051782/rcm-v8-n2-2015_pag94-97.pdf
- Valsecchi, M., Tognoni, G., Bonilla. M., Moreno, N., Báez, F. y Pacheco C. (2004). El cáncer en niños en Centroamérica y el Caribe. Revista Panamericana de Salud Pública. <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2004.v15n6/426-427/es>
- Vázquez, E. Lucaya, J. Castellote, A. Piqueras, J. Sainz, P. Olivé, T. (2002). Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis. RadioGraphics. <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/rg.226025029?journalCode=radiographics>
- Vizcaíno, M., Lopera, J., Martínez, I., Reyes, I. y Linares, A. (2016). Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Colombia: Revista colombiana de cancerología, ELSEVIER. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-guia-atencion-integral-deteccion-oportuna-S0123901515000918>

Anexos

UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Objetivo: Describir los factores relacionados a la sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados por el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2019-2023.

Finalización del tratamiento en el año 2021 (Registrar mes de STOP): _____

Tiene una consulta de seguimiento por LLA en el año 2023:

Sí No

Año de diagnóstico: _____

Número de expediente: _____

1. Identificar las características sociodemográficas en la población en estudio.

1.1 Edad: _____

1.2 Grupos etarios: 0 a 5 años 6 a 10 años 11 a 15 años

1.3 Sexo: Masculino Femenino

1.4 Procedencia: Urbano Rural

1.5 Peso: _____

1.6 Talla: _____

2. Determinar el abordaje diagnóstico y terapéutico aplicado en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

2.1 Signos clínicos:

Dolor óseo Fiebre Palidez muco-cutánea Hematomas Linfadenopatías
 Hepatomegalia Esplenomegalia

2.2 Estado nutricional:

Desnutrición Eutrófico Sobrepeso

2.3 Captación:

< 1 mes > 1 mes

2.4 Clasificación de riesgo:

Riesgo estándar Riesgo intermedio Riesgo alto

2.5 Aspirado de medula ósea: _____%

2.6 Hemoglobina: _____ gr/dL

2.7 Glóbulos blancos: _____ u/L

2.8 Neutrófilos:

< 500 u/L 500 a 1500 u/L > 1500 u/L

2.9 Plaquetas:

< 10,000 mm³ 10,000 a 20,000 mm³ 20,000 a 40,000 mm³ > 40,000 mm³

2.10 Esquema terapéutico:

- Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina, entre otros.
- Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina, MTX intratecal, Leucovorina, entre otros.
- Prednisona, Vincristina, L-ASP, Daunorubicina, MTX intratecal, Leucovorina, Ciclofosfamida, 6-Mercaptopurina, entre otros.

3. Establecer los factores relacionados a la sobrevida de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.

3.1 Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (Días): _____

3.2 Tiempo transcurrido hasta el inicio de tratamiento (Días): _____

3.3 Ciclos de quimioterapia: _____

3.4 Respuesta al tratamiento en el día 8:

< 1,000 blastos > 1,000 blastos No aplica

3.5 Respuesta al tratamiento en el día 15:

< 5% blastos 5 a 25% blastos > 25% blastos

3.6 Respuesta al tratamiento en el día 33:

< 5% blastos 5 a 25% blastos > 25% blastos

3.7 Respuesta al tratamiento a los 2 años (al momento del STOP):

Remisión Recaída Abandono Fallecimiento

3.8 Condición del paciente en 2023 (a 2 años de haber finalizado el 1er esquema de tratamiento):

Remisión Recaída en retratamiento Abandono Fallecimiento
 Recaída-Cuidados paliativos

4. Conocer los factores relacionados a mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

4.1 Complicaciones:

Hemorragia Infecciones Toxicidad del tratamiento Progresión de la enfermedad
Otras: _____

4.2 Mortalidad;

Sí No

4.3 Sobrevida:

Sí No

Anexo 2: Carta de declaración de autoría

DECLARACIÓN DE AUTORIA Y CESIÓN DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Nosotros, López-Jarquín Cindy Maribel, Ramírez-García Junior Alberto y Tórrez-Morales Marcela Alejandra, con número de carné 20180694, 20180522 y 20180160, egresados de la Carrera de Medicina General, declaro que:

El contenido del presente documento es un reflejo de mi trabajo personal, y toda la información que se presenta está libre de derechos de autor, por lo que, ante cualquier notificación de plagio, copia o falta a la fuente original, me hago responsable de cualquier litigio o reclamación relacionada con derechos de propiedad intelectual, exonerando de toda responsabilidad a la Universidad Católica Redemptoris Mater (UNICA).

Así mismo, autorizo a UNICA por este medio, publicar la versión aprobada de nuestro trabajo de investigación, bajo el título **Factores relacionados a la sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados por el servicio de hematología, Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, 2019-2023** en el campus virtual y en otros espacios de divulgación, bajo la licencia Atribución-No Comercial-Sin derivados, irrevocable y universal para autorizar los depósitos y difundir los contenidos de forma libre e inmediata.

Todo esto lo hago desde mi libertad y deseo de contribuir a aumentar la producción científica. Para constancia de lo expuesto anteriormente, se firma la presente declaración en la ciudad de Managua, Nicaragua a los 04 días del mes julio del 2024.

Atentamente,

López-Jarquín Cindy Maribel

Correo electrónico: clopez21@unica.edu.ni

Firma



Ramírez-García Junior Alberto

Correo electrónico: jramirez14@unica.edu.ni

Firma



Tórrez-Morales Marcela Alejandra

Correo electrónico: mtorrez6@unica.edu.ni

Firma



Anexo 3: Matriz de resumen de evidencia consultada

No	Título de la investigación	Año	Referencia bibliográfica	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones
1	Factores de riesgo medioambientales asociados a leucemia linfoblástica aguda en niños.	2017	Agramón, R. Haro, M., León, R. y Barreras, A. (2017). Factores de riesgo medioambientales asociados a leucemia linfoblástica aguda en niños. Casos y controles. El residente, Órgano Oficial del Instituto Científico Pfizer. https://www.mediagraphic.com/pdfs/residente/rr-2017/rr173b.pdf	Determinar los factores de riesgo medio ambientales asociados a LLA en niños.	Estudio de casos y controles, analítico y transversal en el periodo de enero de 2016 a mayo de 2017.	Fueron 17 casos y 34 controles, predominó el sexo masculino, la media de edad fue de 7.29, el factor de riesgo medio ambiental con significancia estadística fue la exposición a campos electromagnéticos con un OR 4.06 (IC: 95%: 1.05-15.3) $p \leq 0.05$.	El factor medio ambiental de riesgo de LLA fue la exposición a campos electromagnéticos.
2	Protocolo Centroamericano para el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños Recién Diagnosticados.	2016	Asociación Hemato-Oncológica Pediátrica de Centro América. (AHOPCA LLA-2016). Protocolo Centroamericano para el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños Recién Diagnosticados. Santo Domingo, República Dominicana.	Alcanzar una mayor sobrevivida libre de eventos comparado con los resultados del protocolo AHOPCA LLA 2008 en los pacientes recién diagnosticados con LLA en Centro.	Guía clínica de abordaje diagnóstico y terapéutico	No corresponde	El nuevo protocolo AHOPCA LLA 2015, para mejorar SLE, disminuir el abandono, y mejorar la adhesión al tratamiento tiene tres intervenciones principales.

3	Anatomía Macroscópica de la Médula Espinal y sus Envoltorios.	S.F	Araneda J. (s.f.). Anatomía Macroscópica de la Médula Espinal y sus Envoltorios: https://www.med.ufro.cl/neuroanatomia/archivos/aportes/machado_4_a_natomia_medula.pdf	Ser una comunidad de formación, especialización y perfeccionamiento continuo de recursos didácticos.	Plataforma de educación en temas de anatomía.	No corresponde	No corresponde
4	Opportunistic Infections of the Central Nervous System in Patients with Iatrogenic Immunosuppression.	2017	Arendt, G. y Maschke, M. (2017). Opportunistic Infections of the Central Nervous.. https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-118924	No corresponde	Artículo de revisión, publicación y consulta.	Con un 4-29%, las infecciones oportunistas no son complicaciones raras en pacientes iatrogénicamente inmunosuprimidos/inmunomodulados.	Se trata de afecciones que ponen en peligro la vida, especialmente en una fase avanzada. Es obligatorio establecer el diagnóstico lo antes posible.
5	Severe fludarabine neurotoxicity after reduced intensity conditioning regimen to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	2015	Annaloro, C. Costa, A. Fracchiolla, N. Mometto, G. Artuso, S. y Saporiti, G. (2015). Severe fludarabine neurotoxicity after reduced intensity conditioning regimen to allogeneic hematopoietic. onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccr3.308	Presentar un caso de neurotoxicidad grave e irreversible en un paciente con mielofibrosis sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas después de un acondicionamiento.	Artículo de revisión de casos clínicos.	Se logró una mejora significativa en la GvHD intestinal mediante la adición del agente anti-TNF infliximab, mientras que la GvHD hepática mostró un curso implacable y lentamente progresivo.	El caso de nuestro paciente refuerza la opinión de que la ATL puede ser la contraparte en la resonancia magnética de la neurotoxicidad grave por fludarabina, que rara vez se observa después del tratamiento.

6	Williams Hematology.	2007	Beutler, E. Lichtman, M. Coller, B. y Kipps, T. (2007). Williams Hematology. (6th ed.). New York: McGraw-Hill. https://www.medicographic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim071e.pdf	Revisión de los puntos básicos del manejo de las leucemias linfoblásticas de manifestación aguda por la aparición de blastomas en el tejido hematopoyético.	Artículo de revisión sobre protocolos de abordaje diagnóstico y tratamiento.	No corresponde	La aparición del cromosoma Filadelfia se ha determinado como factor de mal pronóstico. En la mayoría de los casos esta enfermedad lleva a la muerte al paciente.
7	Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	2014	Bhojwani, D. Sabin, N. Pei, D. Yang, J. Khan, R. y Panetta, J. (2014). Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Oncology. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3948096/	Buscamos identificar factores de riesgo clínicos, farmacocinéticos y genéticos para estas toxicidades relacionadas con el MTX durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.	Modelo de regresión logística para, y se realizó un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) para identificar polimorfismos de la línea germinal para su asociación con neurotoxicidades.	14 pacientes (3,8%) desarrollaron neurotoxicidad clínica relacionada con MTX. De 13 pacientes sometidos nuevamente a tratamiento con MTX intratecal y/o en dosis altas, 12 no experimentaron recurrencia de neurotoxicidad.	La neurotoxicidad clínica relacionada con el MTX es transitoria y la mayoría de los pacientes pueden recibir MTX posteriormente sin que se produzcan recurrencias de los síntomas agudos o subagudos.
8	Sobrevida y factores asociados en niños con Leucemia Linfocítica Aguda en un centro de referencia de Bogotá	2020	Castelblanco-Coy, L. J. (2020). Sobrevida y factores asociados en LLA. repository.urosario.edu.co/items/93abd7f5-b304-43d2-b5ff-9663f42ba139	Establecer la sobrevida global y analizar los factores que inciden en la misma.	Estudio descriptivo de serie de casos.	Sobrevida a 10 años fue de 73,9%.	La sobrevida global es equiparable con centros de referencia nacionales en cáncer infantil.

9	Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.	2018	Castro, S. Ronceros Salas, L. Vega, S. Moreno, M y Soto, A. (2018). Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Lima, Perú: Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2947/3119	Conocer la supervivencia a los cinco años y sus factores asociados, en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en Perú.	Se estudió una cohorte retrospectiva sobre pacientes con LLA tratados con quimioterapia en un hospital peruano por 13 años.	Factores asociados a menor supervida global fueron recuento leucocitario al diagnóstico (HR: 1,01; IC95 %: 1,01-1,03), edad al diagnóstico (HR: 1,09; IC95 %: 1,03-1,16), recaída en médula ósea (HR: 6,81; IC95 %: 4,14-11,21) y falla a la inducción (HR: 3,04; IC95 %: 1,47-6,32). Factores asociados a menor supervida libre de enfermedad: género masculino (HR: 1,43; IC95 %: 1,10-1,86), edad al diagnóstico (HR: 1,06; IC95 %: 1,02-1,10) y leucocitos al diagnóstico (HR: 1,01; IC95 %: 1,002-1,011).	Las variables asociadas a la disminución de ambas sobrevividas fueron la edad y el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, por lo que se deben mejorar el proceso de diagnóstico de esta enfermedad.
---	--	------	--	--	---	--	---

10	Valoración nutricional en el paciente oncológico pediátrico.	2010	Catalán, N. Egea, N. Gutiérrez, A. Lambruschini, N. Castejón, y Meavilla, S. (2010). Valoración nutricional en el paciente oncológico pediátrico. ScienceDirect. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3356219	No corresponde	No corresponde	No corresponde	Es necesario realizar una valoración del estado nutricional, conocer los síntomas asociados y el grado de riesgo del tratamiento antineoplásico o para poder calcular las necesidades nutricionales.
11	Intervención nutricional en el paciente con cáncer.	2016	Cáceres, H. Neninger, E. Yanet, A. y Barreto, J. (2016). Intervención nutricional en el paciente con cáncer. Scielo. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000100006	No corresponde	No corresponde	No corresponde	Dentro de los factores pronósticos como el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad y el estado general del enfermo, la pérdida involuntaria de peso es el factor potencialmente más sensible a la intervención terapéutica.

12	Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace.	2012	Dorantes, E. Zapata, M. Miranda, A. Medina, A. Reyes, A. Peña, H. Cortés, G. Muñoz, O. y Garduño, J. (2012). Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. México www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-1146201200030005	Este trabajo tuvo como objetivo caracterizar los hallazgos al diagnóstico de una muestra de pacientes mexicanos e identificar las diferencias clínicas de acuerdo con la mortalidad cruda.	Se revisaron 391 expedientes de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en nueve hospitales afiliados al Seguro Popular en la República Mexicana.	La mayor proporción de blastos en sangre periférica se observó en el grupo de los fallecidos (28.3 vs 40.7, p=0.030). El 86.4% de la muestra contaba con inmunofenotipo y 11.2% tenía estudio citogenético. En cuanto al riesgo, 148 pacientes se clasificaron como de riesgo habitual y 230 como de alto riesgo.	Caracterizar la población de niños con leucemia linfoblástica aguda permite a los sistemas de salud conocer sus peculiaridades e implementar acciones específicas para mejorar la atención, como el desarrollo de estrategias para realizar los inmunofenotipos y la citogenética.
13	Análisis de las características clínicas, epidemiológicas y biológicas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y su relación con la sobrevida libre de progresión y sobrevida global.	2021	Durán, A. (2021). Análisis de las características clínicas, epidemiológicas y biológicas de los pacientes con LLA y su relación con la supervivencia. Kerwa repositorio. www.kerwa.ucr.ac.cr/items/65fa5b9a-62d2-405a-91b5-95b56a6d8959	No corresponde	Tipo retrospectivo, observacional y descriptivo	La sobrevida global (SG) para toda la población fue de 45% a 3 años y la sobrevida libre de progresión (SLP) de 75% a 3 años. De los pacientes fallecidos (46/84), 31 pacientes (67%) se encontraban en remisión.	La baja SG encontrada en el estudio, es similar a descrita en revisiones internacionales. La alta mortalidad relacionada a tratamiento, ocurrió principalmente durante la inducción y fue secundaria a sepsis.

14	Nicaragua lucha para prevenir cáncer infantil.	2018	FRANCE 28. (2018). Nicaragua lucha para prevenir cáncer infantil. Web. Managua (AFP). https://www.france24.com/es/20180217-nicaragua-lucha-para-prevenir-cancer-infantil	No corresponde	Plataforma de telecomunicaciones	No corresponde	El cáncer fue el año pasado la principal causa de muerte por enfermedad en Nicaragua, superando ligeramente por primera vez a los infartos.
15	Ifosfamide-induced encephalopathy due to a novel formulation of ifosfamide	2016	Filhon, B. Lacarra, B. Hervouet, C. Jaffray, M. Schneider, P. Vannier, J. (2016). Ifosfamide-induced encephalopathy due to a novel formulation of ifosfamide. https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_6_2019/15_leucemia_aguda.pdf	No corresponde	Artículo de revisión de consulta y científica.	No corresponde	La incidencia de la LLA infantil es de 3 a 4 casos por cada 100.000 en los menores de 15 años, estudios en la población pediátrica han identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de casos de LLA.
16	Central neurotoxicity in cancer chemotherapy: pharmacogenetic insights	2011	Froklage, F. Reijneveld, J. y Heimans, J. (2011). Central neurotoxicity in cancer chemotherapy www.redalyc.org/journal/559/55964142016/html/	No corresponde	Plataforma de consulta y publicación médica.	No corresponde	Complicaciones por medicamento principalmente: metotrexato, fludarabina, citarabina, blinatumoma b e ifosfamida.

17	Cuidados paliativos en niños. Atención a pacientes con enfermedad terminal.	2004	Garduño, E. (2004). Cuidados paliativos en niños. Atención a pacientes con enfermedad terminal. Acta Pediatr Méx. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_artext&pid=S1665-11462010000300011	No corresponde	Artículo de revisión científica.	No corresponde	Se presentan los conceptos generales sobre la fase terminal de las enfermedades en los niños, el abordaje terapéutico que se realiza en una institución de tercer nivel de atención.
18	Nutrición y cáncer	2012	García, P. Parejo, J. Aliaga, A. Pachón, J. Serrano, P. y Pereira, J. (2012). Nutrición y cáncer. Redalyc. https://www.redalyc.org/pdf/3092/309226797003.pdf	No corresponde	No corresponde	No corresponde	Causas de desnutrición en el paciente neoplásico: a) relacionadas con el tumor, b) con el paciente o c) con los tratamientos oncológicos.
19	Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfoide aguda en pacientes con cáncer pediátrico.	2020	Gómez, C. Segura, A. Pájaro, D. y Mesa, M. (2020). Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfoide aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. Revista Universidad y Salud. http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v22n2/2389-7066-reus-22-02-112.pdf	Identificar la incidencia de leucemia linfoide aguda y su asociación con determinantes demográficos en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia, 2017.	Estudio tipo observacional y descriptivo, de corte transversal, retrospectivo con intención analítica, sobre la incidencia de leucemia linfoide aguda (LLA).	Las variables asociadas a LLA son: ser hombre (RPa: 1,02 IC95%: 0,52 - 2,02), residencia rural (RPa: 1,59 IC95%: 0,55 - 4,56), afiliación al régimen subsidiado (RPa: 1,41 IC95%: 0,68 - 2,92), edad \geq 9 años (RPa: 0,76 IC95%: 0,38 - 1,50).	Ser hombre, vivir en zona rural y estar afiliado al régimen subsidiado, está relacionado con la incidencia de leucemia linfoide aguda.

20	Central nervous system infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.	2017	Hanajiri, R. Kobayashi, T. Yoshioka, K. Watanabe, D. Watakabe, K. y Murata, Y. (2017). Central nervous system infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387616300632	Curso clínico de 17 casos de infección del SNC entre 353 receptores de trasplantes alogénicos durante los 6 años anteriores en una sola institución y revisar sus resultados clínicos.	La revista con definición básica, así como la caracterización de la enfermedad, y el trasplante de médula ósea.	Características de estos 353 pacientes. De estos pacientes, 17 finalmente desarrollaron infección del SNC en una mediana de 38 días (rango, 10 a 1028 días) después del alo-TCMH. La mediana de edad en el momento de la infección del SNC fue de 43 años (rango, 25 a 64 años) y nueve pacientes eran hombres (53%).	En nuestra serie, el 4,8% de los receptores de alo-TCMH desarrollaron infección del SNC en una mediana de 38 días después del trasplante. La incidencia de infección del SNC varía del 0,8% al 15%, con la discrepancia en estas incidencias. Posiblemente debido a diferencias en el diseño del estudio, la población de pacientes de los estudios, la definición de infección del SNC o las estrategias profilácticas para las infecciones.
----	---	------	--	--	---	---	---

21	Características clínicas-epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de 01 de enero 2016 – 01 de enero 2019 en el servicio de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.	2020	Jiménez, D. K. (2020). Características clínicas-epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. https://acortar.link/FNzKjB	Determinar las características clínicas, epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda.	Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.	Sexo masculino con el 54%. El 58% de los niños pertenecían al grupo etario de 1-6 años, seguidos de los de 7-10 años con 25%. El síndrome anémico fue el que se presentó con mayor frecuencia con 81%.	Gran parte de es de Managua, raza mestiza, con predominio del sexo masculino, y en edades de diagnóstico entre 1 a 6 años. La clasificación inmunofenotípica que predominó fue al LLA BII común.
22	Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.	2016	Angélica Jiménez de Samudio, Margarita Samudio, Miguela A. Caniza. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. Recibido: 17/09/2015; Aceptado: 28/01/2016. https://www.revisitaspp.org/index.php/pediatria/articulo/view/3/3	Describir las características sociodemográficas, clínicas y laboratoriales e identificar los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes con LLA.	Artículo de revista que define la enfermedad e informa los factores de riesgo asociado a la sobrevida en un grupo de pacientes en estudio	Se incluyeron 472 pacientes con LLA, edad media \pm DE de 6,1 \pm 4,3 años, sexo masculino (53%), la mayoría (84,3%) consultó por síndrome anémico. La mortalidad global fue de 41,7% (197/472) con una reducción significativa de 74% en el año 2000 a 14,9% en el año 2012.	La mayoría de las características de los pacientes coinciden con las encontradas por otros autores. La mortalidad en este grupo de pacientes se ha reducido en forma significativa.

23	Pictorial essay: Acute neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia.	2012	Seema A. Kembhavi, Snehal Somvanshi, Shripad Banavali, Purna Kurkure, y Brijesh Arora. Pictorial essay: Acute neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. (2012) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498649/	Resaltar la fisiopatología y las características imagenológicas (con ejemplos apropiados) de estas complicaciones y proponer un algoritmo diagnóstico basado en resonancia magnética.	Artículo de revista que describe a la LLA infantil, fisiopatología, así como sus características imagenológicas.	No corresponde	Creemos que el diagnóstico correcto necesita aportaciones del médico tratante (con respecto a los signos/síntomas, fase del tratamiento, medicamentos utilizados, etc.) y un radiólogo dedicado a leer las exploraciones
24	Edad y recuento leucocitario como factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda	2016	Ladines-Castro, Santoyo-Sánchez, Rozen-Fuller, Olarte-Carrillo, Martínez-Tovar, Castellanos-Sinco, Collazo-Jaloma y Omar Ramos-Peñañiel. Edad y recuento leucocitario como factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda. Recibido en octubre 26 de 2015 Aceptado en abril 11 de 2016. https://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazar/article/view/1720/1195	Establecer la cifra de corte de leucocitos y edad con implicación pronóstica en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Artículo de revista que define y caracteriza la clínica de la LLA, así como los resultados de cifras de corte de leucocitos y edad en un grupo de pacientes estudiados.	Se estudiaron 255 pacientes. La SLE disminuyó en ambos géneros a partir de los 20 años ($p=0.001$). La media de leucocitos fue $56.1 \times 10^9/L$ ($0.1-850 \times 10^9/L$). La SLE disminuyó significativamente a partir de una cifra igual o mayor de $20 \times 10^9/L$ ($p<0.05$).	Se concluyó que emplear puntos de corte para leucocitos y edad obtenidos en poblaciones distintas pudiera condicionar una mala clasificación pronóstica y un consiguiente tratamiento subóptimo.

25	Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification	2008	Larson, RA, Anastasi, J. Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-72304-2_7?error=cookies_not_supported&code=796b2697-943a-4ab6-af7f-16a471c29f87	Exponer la presentación clínica, diagnóstico y clasificación de la LLA	Artículo de revista que describe la LLA, su presentación clínica, diagnóstico y su clasificación.	No corresponde	No corresponde
26	Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda.	2012	Lassaletta Atienza. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. <i>Pediatr Integral</i> 2012; XVI(6): 453-462 https://www.pediatrintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2012-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda/	Descripción de la LLA	Artículo de revista que informa sobre la LLA, definición, características clínicas, diagnóstico y tratamientos.	No corresponde	No corresponde

27	Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares	2015	Layton-Tovar. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-factores-pronostico-leucemia-linfoblastica-aguda-S2214310615000096	Describir la caracterización inicial de la enfermedad, por medio de su morfología y tinciones específicas	Artículo de revista que describe la enfermedad, así como pronóstico y marcadores moleculares.	No corresponde	No corresponde
28	Sobrevida global de pacientes con leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México	2018	Lepe-Zúñiga, Adriana O. Méndez-Cigarroa, Francisco J. Jerónimo-López, y Jorge G. Hernández-Orantes. Sobrevida global de pacientes con leucemia aguda. https://www.sciel.org.mx/pdf/bmi/v75n6/1665-1146-bmim-75-06-338.pdf	Valoración objetiva de la sobrevida y el destino final de los pacientes con leucemias agudas en el HEP como indicadores del resultado del programa oncohematológico.	Artículo de revista que describe la sobrevida global de pacientes con LLA en el hospital de especialidades pediátricas de Chiapas, México.	La sobrevida global a 5 años fue del 42% (B = 45%; T = 20%; M = 10%) (mediana: 38.8 meses; intervalo de confianza del 95%: 28.9-48.7).	Se identificaron como contribuyentes la alta tasa de mortalidad temprana, de pacientes en remisión y el abandono.

29	Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica.	2015	López, F. Isidoro, R. Rodriguez, C. y Jaimes, Y. (2015). Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México. ScienceDirect. https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2015/vol14/no5/3.pdf	Evaluar las repercusiones de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA).	Evalúamos el estado nutricional al diagnóstico, conforme a los valores del IMC en niños, en busca de una asociación de la obesidad y otros factores con la recaída de la enfermedad y la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox.	La obesidad incrementó el riesgo de recaída (OR: 3.6; IC del 95%: 1.7-7.6, p = 0.001) y de muerte (OR: 3.4; IC del 95%: 1.51-7.48, p = 0.002) y limitó la supervivencia a 77 meses a un 52%.	Los factores biológicos no son modificables y se requieren con carácter urgente campañas dirigidas no solo a prevenir, sino también a tratar la obesidad infantil.
30	Guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes.	2013	Adriana Linares Ballesteros, Ana Marcela Torres, y Helvert Felipe Molina. Guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_CompleLeucemia.pdf	Contribuir con el incremento de la capacidad resolutoria de los prestadores de servicios de salud.	Guía clínica de la LLA, que pretende señalar la importancia de la detección oportuna, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.	No corresponde	No corresponde

31	Leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes: factores pronósticos y análisis de supervivencia	2015	Lustosa, D. Almeida, F. Cavalcante, F. y Oliveira, M. (2016). Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_6_2019/15_leucemia_aguda.pdf	Describir las características clínicas y de laboratorio de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda tratados.	Artículo de revista que describe los factores pronóstico y de supervivencia de la LLA.	La afectación del sistema nervioso central y el agrandamiento del mediastino se produjeron en el 6,6% y el 11,8%, respectivamente. La leucemia linfoblástica aguda B fue más común (89,5%).	Las tasas de supervivencia general y libre de eventos a 5 años fueron inferiores a las informadas en los países desarrollados.
32	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil	2022	National Cancer Institute. (NIH, 2022). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Department of Health Human Services. www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq	Informar sobre el cáncer para profesionales de la salud proporcionando información integral	Artículo de revista informativa sobre incidencia, anatomía, morfología, factores de riesgo y tratamiento de la LLA.	No corresponde	No corresponde
33	Incrementan casos de leucemia linfoide, el cáncer que más afecta a menores de 15 años	2022	Incrementan casos de leucemia linfoide. nicaraguainvestigacion.com/nacion/78343-incrementan-casos-de-leucemia-linfoide-el-cancer-que-mas-afecta-a-menores-de-15-anos/	Informar a la población nicaragüense y la incidencia de la LLA en Nicaragua.	Artículo periodístico que destaca la incidencia anual de la LLA en Nicaragua.	No corresponde	No corresponde

34	Leucemia linfoblástica aguda	2007	Ortega, M. Osnaya, M. y Rosas, J. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. Medicina Interna de México. https://www.medicographic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim071e.pdf	Revisar los puntos básicos del manejo de las leucemias linfoblásticas de manifestación aguda por la aparición de blastomas en el tejido hematopoyético.	Artículo de revista que señala las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de la LLA.	No corresponde	No corresponde
35	Leucemia linfocítica aguda	2022	Yana Puckett, Onyee Chan. Leucemia linfocítica aguda. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/	Identificar la epidemiología de la leucemia linfocítica aguda. Revisar el manejo de la leucemia linfocítica aguda.	Artículo de revista que describe hallazgos clínicos, epidemiología, tratamiento de la LLA	No corresponde	Es importante estar atento al síndrome de lisis tumoral, que se produce cuando la quimioterapia provoca que las células cancerosas se lisan, liberando ciertos elementos intracelulares

36	Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas	2012	Rendón, M. Reyes, N. Villasís, M. Serrano, J. y Escamilla, A. (2012). Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-1146201200030002	Mostrar los cambios en la supervivencia global y libre de enfermedad que se han reportado a escala mundial, particularmente en los países desarrollados y, en la medida de lo posible, contrastarlos con lo que ocurre en los países en vías de desarrollo.	Se analizó la supervivencia de acuerdo con el desarrollo económico del país (países desarrollados y en vías de desarrollo), y por edad, sexo, tipo celular y cuenta leucocitaria al diagnóstico.	La supervivencia es más alta en niños de 1 a 9 años (>80%) que en mayores de 10 años (70-80%). También es más alta en leucemias de células B que en células T, y cuando la cifra de leucocitos al diagnóstico es <10,000 mm ³ , la supervivencia es un 20% mayor que cuando los valores son >10,000 mm ³ .	La supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda sigue en aumento, sobre todo la supervivencia libre de enfermedad. Los factores pronóstico de edad, sexo, tipo celular y celularidad continúan siendo válidos. Es necesario realizar más estudios en países en vías de desarrollo.
----	---	------	--	---	--	--	---

37	Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro	2012	Reyes, A. Miranda, A. Ruíz, J. Manuell, G. Dorantes, E. Zapata, M. Muñoz, O. y Garduño Espinosa, J. (2012). Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular. México: El Boletín médico del Hospital Infantil de México. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300006	Evaluar algunos de estos factores en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, destacando los factores socioeconómicos.	Se trata de un estudio retrospectivo basado en la revisión de 391 expedientes clínicos de nueve hospitales con diferentes tasas de supervivencia, acreditados por el Seguro Popular. Se realizaron análisis descriptivos de variables y de supervivencia por el método Kaplan-Meier, utilizando el programa SPSS v 18.0.	Menos de la mitad de los pacientes (41.7%) fueron atendidos en hospitales de tercer nivel. Estos presentaron una tasa de supervivencia de 82% a cuatro años de seguimiento. Para los pacientes atendidos en hospitales de segundo nivel, la tasa de supervivencia fue de 55%. Los resultados mostraron que las características del hogar y familiares fueron factores pronósticos de supervivencia	Los factores que intervienen en el pronóstico del paciente con leucemia linfoblástica aguda son diversos. Se mostró que los factores relacionados con la madre mejoran la supervivencia, aunque se requiere profundizar en este tema.
----	---	------	--	---	--	--	---

38	Leucemia linfoblástica aguda. Barcelona, España: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH).	S.F	Ribera, J. (s.f). Leucemia linfoblástica aguda. Barcelona, España: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH). https://www.geth.es/pacientes/hemopatas/leucemia-linfoblástica-aguda	Definir LLA y su tratamiento	Revista científica que define LLA, tipos de esta y su tratamiento.	No corresponde	No corresponde
39	Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.	2016	Samudio, A. Samudio, M. Caniza, M. (2016). Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. https://acortar.link/qi1mH1	Determinar los factores asociados a recaídas en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en Hospital Escuela de enero 2015 – Diciembre 2017.	Estudio de Casos y Controles, pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda con una recaída durante su tratamiento, muestreo no probabilístico por conveniencia.	El 20.2% de los pacientes tratados por Leucemia Linfoblástica Aguda sufrió un episodio de recaída. Los pacientes que sufrieron una punción lumbar traumática (Mas de 10 GR/mm3) al momento del diagnóstico tienen 2.53 veces más riesgo de sufrir una recaída.	La estratificación de riesgo alto requiere tratamiento más intenso y conlleva mayor riesgo de recaída o fatalidad, así también el retraso de inicio de inducción por cualquier causa.

40	Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	2021	Seiter, K. (2021). Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. Medscape. https://emedicine.medscape.com/article/207631-overview#a1	No corresponde	Resúmenes de estudios clínicos, análisis de ensayos controlados aleatorios, y síntesis de revisiones sistemáticas.	No corresponde	No corresponde
41	Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — United States, 2001–2014	2017	Siegel, D. Henley, S. Li, J. Pollack, L. Van, E. White, A. (2017) Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — United States, 2001–2014. MMWR Morb Mortal Wkly Report. Centers for Disease Control and Prevention: https://acortar.link/f8Vfr1	Describir las tasas e tendencias de la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en personas menores de 20 años en los Estados Unidos durante el periodo 2001-2014.	Se obtuvieron datos sobre nuevos casos de cáncer diagnosticados entre 2001 y 2014, excluyendo los casos recurrentes de LLA. Se calcularon tasas ajustadas por edad y se cuantificaron las tendencias de incidencia mediante el cambio porcentual anual (APC) utilizando regresión joinpoint.	Se documentaron tasas más altas de LLA en personas menores de 20 años que viven en condados en áreas metropolitanas con una población de al menos 1 millón y en condados en el percentil de ingresos más alto.	La conclusión resalta que la LLA afecta más a varones, niños de 1 a 4 años y a la población hispana, con tasas más altas en áreas metropolitanas grandes y en condados con altos ingresos.

42	Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú	2017	Tello-Vera, S. Colchado-Vásquez, J. Carpio-Vásquez, W. Rodríguez-Gueorguiev, N. y Díaz-Vélez, C. (2018). Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. Revista Venezolana de Oncología.	Calcular la supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados de leucemias agudas en los hospitales, Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo y Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo, durante el período 2010-2015.	Se realizó un estudio retrospectivo analítico de los archivos diagnósticos del laboratorio de Citometría de flujo del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo-Perú.	La supervivencia global de los pacientes del Hospital Almanzor tiende a cero a 5 años y del hospital Víctor Lazarte a 3,0 %	La supervivencia a 1 año para el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo fue de 35 % y del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo 22 %. A los 5 años tiende a cero en el hospital Almanzor Aguinaga y 3 % en el caso de Trujillo.
----	---	------	--	--	--	---	--

43	Safety and activity of blinatumoma b for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study.	2015	Topp, M. Gökbuget, N. Stein, A. Zugmaier, G. O'Brien, S. y Bargou, R. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_6_2019/15_leucemia_aguda.pdf	Analizar la incidencia, características clínicas y complicaciones asociadas con la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños, centrándose en la población latinoamericana. Además, busca destacar la importancia de comprender las diversas complicaciones que pueden surgir debido a la enfermedad y su tratamiento, con el fin de mejorar el diagnóstico y manejo oportuno de los pacientes afectados.	Artículo de revista científica	La incidencia de una segunda neoplasia maligna en cualquier parte del cuerpo en pacientes tratados por LLA es de aproximadamente 62,3 casos por cada 100.000 casos anuales, y las neoplasias malignas del SNC constituyen un grupo pequeño dentro de esta categoría. La leucemia primaria del SNC se encuentra en el momento del diagnóstico en menos del 5% de los niños con LLA. Los tratamientos farmacológicos tienen variedad de efectos adversos.	Factores como la radiación, pesticidas, solventes y ciertos virus también pueden contribuir. Las complicaciones incluyen eventos cerebrovasculares en el 1% de los pacientes, y efectos adversos de medicamentos como metotrexato, fludarabina, citarabina, blinatumoma b e ifosfamida. El síndrome de lisis tumoral y la leucemia del sistema nervioso central son menos comunes.
----	--	------	---	--	--------------------------------	---	--

44	Médula ósea	2022	Torres, A. y Vélez, J. (2022). Médula ósea (histología). Kenhub. https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/histologia-de-la-medula-osea	Explicar anatomía, fisiología e histología de la medula ósea	Plataforma de consulta y aprendizaje en temas de anatomía e histología.	No corresponde	No corresponde
45	La patogénesis de la leucemia. Una revisión. Perú	2015	Quispe, E. (2015). La patogénesis de la leucemia. Una revisión. Perú: Revista cuerpo médico. HNAAA. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1051782/rcm-v8-n2-2015_pag94-97.pdf	Explorar las posibles causas y mecanismos subyacentes implicados en el desarrollo de la leucemia infantil.	Artículo de revista científica	La leucemia infantil puede surgir de infecciones en una población sin inmunidad adecuada, con la translocación TEL-AML1 asociada a una acción antiapoptótica	Estos avances en nuestro entendimiento nos guían hacia el desarrollo de nuevas terapias, brindándonos así la esperanza de lograr una cura total para la leucemia.

46	El cáncer en niños en Centroamérica y el Caribe.	2004	Valsecchi, M., Tognoni, G., Bonilla, M., Moreno, N., Báez, F. y Pacheco C. (2004). El cáncer en niños en Centroamérica y el Caribe. Revista Panamericana de Salud Pública. scielosp.org/pdf/rpsp/2004.v15n6/426-427/es	Documentar la magnitud y determinar las posibles causas de la brecha que se observa en las tasas de supervivencia a los 3 años del diagnóstico en niños con cáncer.	Encuesta retrospectiva multicéntrica que abarcaba a todos los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de manera consecutiva en ocho hospitales de alcance nacional en siete países de Centroamérica y el Caribe	Brecha significativa en la supervivencia de pacientes pediátricos con cáncer entre países desarrollados y en desarrollo. Se identificó que una proporción considerable de casos abandonaron el seguimiento.	Se destaca la brecha significativa en la supervivencia entre niños con cáncer en países desarrollados y en desarrollo, atribuida en parte a deficiencias en la atención sanitaria y a la falta de recursos en los centros asistenciales.
47	Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes	2015	Vizcaíno, M., Lopera, J., Martínez, I., Reyes, I. y Linares, A. (2016). Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de LLA. Revista colombiana de cancerología. www.elsevier.es/elsevier-s-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-guia-atencion-integral-deteccion-oportuna-S0123901515000918	Disminuir la mortalidad y mejorar la oportunidad en el diagnóstico y en el tratamiento de los niños afectados por esta patología	Artículo de revista, definición de preguntas clínicas, búsqueda sistemática de literatura, evaluación crítica de la evidencia y formulación de recomendaciones.	Guía de atención clínica.	No corresponde

Anexo 4: Cronograma de trabajo

Actividades	Abril 2024		Mayo 2024				Junio 2024				Julio 2024	
	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Introducción												
Antecedentes												
Justificación												
Planteamiento del problema												
Objetivos												
Marco referencial												
Diseño metodológico												
Presentación de protocolo												

Recolección de datos												
Procesamiento de la información												
Resultados y discusión												
Conclusión												
Recomendaciones												
Entrega de informe final												

Descripción de presupuesto

No.	Rubros	Cantidad	Costo unitario	Costo total
1	Papelería de perfil de proyecto de investigación	1	C\$ 373.00	C\$ 373.00
2	Papelería de informe final	3	C\$ 423.00	C\$ 1,269.00
3	Papelería de tesis monográfica	1	C\$ 730.00	C\$ 730.00
4	Tutoría científica	1	C\$ 9,125.00	C\$ 9,125.00
5	Tutoría metodológica	1	C\$ 9,125.00	C\$ 9,125.00
6	Transporte interurbano	14	C\$ 120.00	C\$ 1,680.00
7	Combustible	14	C\$ 150.00	C\$ 2,100.00
Total				C\$ 24,402.00

Anexo 5: Tablas complementarias, pruebas estadísticas y gráficos complementarios.

Tabla 15

Captación y estado nutricional de los pacientes

Variable	F	%
Captación		
< 1 mes	17	544.8
> 1 mes	14	45.2
Estado nutricional		
Bajo peso	7	22.6
Eutrófico	21	67.7
Sobrepeso	2	6.5
obesidad	1	3.2

Nota. Información extraída de expediente clínico

Tabla 16

Complicaciones presentadas por los pacientes durante y después del tratamiento, mortalidad a 2 años de finalizado tratamiento y sobrevida a 2 años de haber finalizado tratamiento.

Variable	F	%
Complicaciones		
Hemorragia	1	3.22580645
Infecciones	24	77.4193548
Infecciones, Hemorragia	2	6.4516129
Infecciones, Toxicidad al tratamiento	1	3.22580645
Progresión de la enfermedad	1	3.22580645
Ninguna	2	6.4516129
Mortalidad		
Si	2	6.5
No	29	93.5
Sobrevida		
Sí	29	93.5
No	2	6.5

Nota. Información extraída de expediente clínico

Tabla 17

Supervivencia a los dos años de pacientes con LLA

	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Desv. Error		
1	46,0	Fallecido	,968	,032	1	30
2	48,0	Fallecido	,935	,044	2	29
3	49,0	Vivo	.	.	2	28
4	49,0	Vivo	.	.	2	27
5	49,0	Vivo	.	.	2	26
6	50,0	Vivo	.	.	2	25
7	50,0	Vivo	.	.	2	24
8	50,0	Vivo	.	.	2	23
9	50,0	Vivo	.	.	2	22
10	50,0	Vivo	.	.	2	21
11	51,0	Vivo	.	.	2	20
12	52,0	Vivo	.	.	2	19
13	53,0	Vivo	.	.	2	18
14	53,0	Vivo	.	.	2	17
15	53,0	Vivo	.	.	2	16
16	54,0	Vivo	.	.	2	15
17	54,0	Vivo	.	.	2	14
18	54,0	Vivo	.	.	2	13
19	55,0	Vivo	.	.	2	12
20	55,0	Vivo	.	.	2	11
21	56,0	Vivo	.	.	2	10
22	57,0	Vivo	.	.	2	9
23	57,0	Vivo	.	.	2	8
24	57,0	Vivo	.	.	2	7
25	57,0	Vivo	.	.	2	6
26	58,0	Vivo	.	.	2	5
27	58,0	Vivo	.	.	2	4
28	58,0	Vivo	.	.	2	3
29	59,0	Vivo	.	.	2	2
30	64,0	Vivo	.	.	2	1
31	68,0	Vivo	.	.	2	0

Nota. Información extraída de expediente clínico

Apéndice

Apéndice A: Carta de autorización de solicitud de investigación

 Gobierno de Reconciliación
Y Unidad Nacional
El Pueblo, Presidente!
MINISTERIO DE SALUD
SILAIS MANAGUA

4519
*La Patria
La Revolución!*

Managua, 13 mayo de 2024
DDI- MELG-05-305-24.

Dra. Claudia Salazar Narváez
Sub Directora Docente
Hospital Manuel de Jesús Rivera
La Mascota
Su despacho.

Por medio de la presente me dirijo a usted, para hacer de su conocimiento que estamos autorizando solicitud de investigación, para que la Bachilleres: Br. Cindy Maribel López Jarquín, Br. Junior Alberto Ramírez García y en Br. Marcela Alejandra Torres Morales, estudiante de carrera de Medicina de la Universidad Católica de Nicaragua UNICA realicen la investigación sobre: "Factores asociados a la sobre vida en pacientes con leucemia Linfoblastica aguda, tratado por el servicio de Hemato- oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota en el periodo comprendido año 2022-2023"

La fuente de la información será revisión de expedientes en pacientes con se atendieron por el servicio de Hemato- oncología con el diagnostico de leucemia Linfoblastica aguda.

Por lo antes descrito, envío a los estudiantes, para que se presenten a coordinar con usted la actividad investigativa.

Sin más a que referirme, me suscribo a usted atentamente.


MINISTERIO DE SALUD
SILAIS MANAGUA
DIRECCIÓN DE DOCENCIA

Dra. Mar Ekaterina Lanzas Guido
Responsable de Docencia
SILAIS - Managua.




*X la Doctora Aprobado
Salazar
Sub Directora
Docente*

Cc. Archivo



CRISTIANA, SOCIALISTA, SOLIDARIA!

MINISTERIO DE SALUD -SILAIS MANAGUA
Colonia Xolotlan, de la iglesia católica 1/2 c. al norte, Teléfono: 2251-5740
www.minss.gob.ni -silaismanagua@minsa.gob.ni

Apéndice B: Imágenes

Imagen 1

Ubicación del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera



Imagen 2

Edificio administrativo y área de consulta externa del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera



Imagen 3

Área de registro y estadística durante la recolección de datos

