

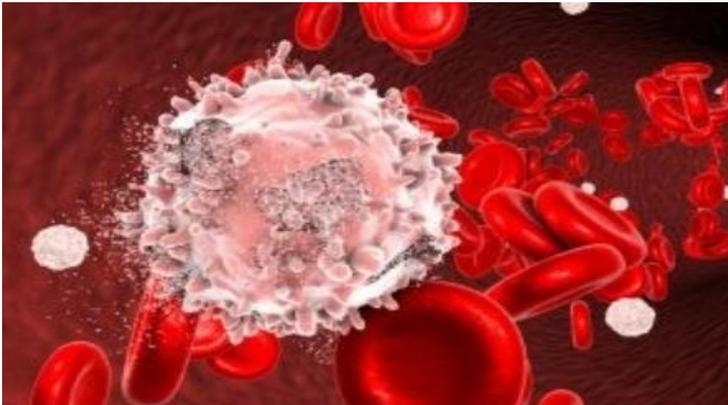


UNIVERSIDAD DE
C CIENCIAS MEDICAS **S**
"Dr. Raúl Dorticós Torrado"

Título: "Clínica, epidemiología y diagnóstico de la leucemia".

Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

Tipo de Trabajo: Revisión Bibliográfica.



Autoras:

- ❖ Brenda Montes González
- ❖ Lisety Castellón Santos
- ❖ Estudiantes de tercer año de la carrera de Lic. Bioanálisis Clínico.

Tutora: Lic. Yásmen Colina Fernández.

Lic.MSc.Loreta Sánchez Ortiz

Cienfuegos, Cuba 2023

"Año 65 de la Revolución"

“El cáncer no es una sentencia de muerte, es una sentencia de vida que te empuja a vivir”.

Resumen:

El presente trabajo tiene como objetivo general caracterizar a los distintos tipos de leucemia desde el punto de vista epidemiológico a nivel mundial y nacional. Se realizó una revisión de la literatura internacional y nacional de los artículos publicados sobre cancer en sangre, seleccionando aquellos que trataran los aspectos epidemiológicos de tiempo, lugar y persona, analizándose tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer. Según los datos del Registro Nacional de Cáncer de Cuba, la leucemia comprende de 37 a 38 % de las neoplasias en la niñez. Anualmente se diagnostican entre 3 y 4 nuevos afectados por cada 100 000 niños en EE. UU, cifra similar a la notificada en Cuba durante los últimos años. La leucemia se define como la enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación excesiva de leucocitos o glóbulos blancos en la sangre y en la médula ósea. Este proceso es el responsable de las manifestaciones locales y sistémicas del tumor deteriorando rápidamente las condiciones clínicas de los pacientes, con un gran impacto a nivel de morbilidad y mortalidad. El intervalo entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico es de tres meses. La mayoría de los pacientes manifiestan afectación de su estado general, la fiebre y las manifestaciones hemorrágicas son los síntomas más frecuentes. Presentan además aumento del lactato sérico, hipoglicemia, hipoxemia en gases arteriales, aumento de LDH. En el hemograma en el 80% de los casos se presenta anemia, y aproximadamente el 60% de los pacientes presentan leucocitosis. Solo en el 10% de los casos no hay blastos en sangre periférica.

Si se presenta CID, hay disminución del fibrinógeno, dímero D positivo, disminución en la tasa de protrombina.

Palabras claves: leucemia, cáncer, niños.

Introducción:

El cáncer, uno de los padecimientos más temidos a través de los años, más que una estadística, hoy día es una realidad. Se trata de una enfermedad crónica y silenciosa que amenaza la vida, a la vez que simboliza lo desconocido y lo peligroso, el dolor y la culpa, la ansiedad y el caos; pero puede prevenirse y, al ser diagnosticada oportunamente puede controlarse. Los niños no están exentos de padecerla desde edades tempranas, con mayor incidencia en el tejido hematopoyético con las leucemias. ¹

Cabe decir que las leucemias se definen como un grupo de enfermedades malignas que presentan anomalías genéticas en una célula hematopoyética y ocasionan una proliferación clonal no reglamentada de las células. Esto da lugar a un grupo heterogéneo de afecciones que se caracterizan por la infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético a la médula ósea, a la sangre y a otros tejidos. Estas se clasifican de acuerdo con su evolución en aguda y crónica y según la población celular afectada en linfoblástica, mieloblástica y bifenotípica.²

El tratamiento más antiguo y primario para la leucemia era el arsénico. En el siglo 18, Thomas Fowler creó una solución que comprende el trióxido de arsénico y bicarbonato de potasio, y lo llamó solución de Fowler. Sin embargo, en el siglo 20, el arsénico se sustituye por la terapia de radiación. Se encontró que la terapia de radiación era muy beneficiosa en la curación de la leucemia. Fue sólo después de la Segunda Guerra Mundial que la quimioterapia entró como un tratamiento para la leucemia. Además, en la década de 1940 aparecieron más y más nuevos tratamientos, tales como aminopterina, 6-mercaptopurina, 6-mercaptopurina. Además, en 1970 se confirmó que la leucemia puede ser curada, y por los años 1980 y 1990 los pacientes fueron curados en torno al 70%. Esto aumentó las esperanzas de todos los pacientes en todo el mundo. La gente ha estado luchando contra el cáncer durante mucho tiempo, con la diferencia de que no sabían los detalles acerca de aquello con lo que estaban luchando. El descubrimiento del ADN ha ayudado a comprender los mecanismos detallados del cáncer y las razones por las que se producen. El análisis genético, como se esperaba, ha abierto nuevas puertas hacia los tratamientos y la cura de la leucemia, y lo seguirá haciendo en el

futuro. La translocación cromosómica es uno de los mecanismos esenciales en el desarrollo de un tumor, y es muy común en ambos tipos de leucemia.³

Desde el punto de vista clínico puede aparecer adenopatía, aumento de hígado y bazo, dolores óseos, fiebre de causa no explicada, infecciones debido a la reducción de los leucocitos normales, encargados de combatirlos, y palidez cutaneomucosa por anemia aguda (atribuible a la disminución de hematíes) y a manifestaciones hemorrágicas debido a la falta de plaquetas.⁴

A escala mundial se diagnostican cada año aproximadamente 12,7 millones de personas con cáncer y se prevé que para el 2030 esta cifra se eleve a 21,3 millones, con un mayor impacto en las poblaciones de menores recursos. Aunque la incidencia general del cáncer es menor en América Latina que en Europa o los Estados Unidos de América, la mortalidad sigue siendo mayor. Ante síntomas inexplicables se debe realizar una anamnesis completa y una exploración física concienzuda que debe incluir el abdomen, la búsqueda de adenopatías y un examen minucioso de la piel.⁵

Por otra parte, constituyen los tumores malignos más frecuentes en la infancia y representan el 41 % de todas las neoplasias malignas en niños menores de 15 años. En la población infantil los tipos de leucemia más comunes son la linfocítica aguda (LLA) y la mielocítica aguda (LMA). La primera está presente en 75 % de los casos y representa 23 % de los diagnósticos de cáncer en niños; en tanto, las crónicas son menos frecuentes, particularmente la leucemia mielocítica crónica (LMC), cuya prevalencia es superior en adolescentes (de 3-4 %), pero con mayor incidencia entre los 2-5 años de edad.⁶

En los EE.UU. la incidencia de cáncer en la infancia asciende a 137 por millón en la población de piel blanca y a 121 por millón en los de piel negra; mientras que en Inglaterra y en Francia a 109 y 137 por millón, respectivamente. En países en vías de desarrollo, incluyendo los latinoamericanos, se han notificado tasas de 45 por millón, que hace pensar en un importante subregistro, dada la carencia de accesibilidad a centros hospitalarios especializados, al uso de tratamientos empíricos tradicionales y al escaso desarrollo de los sistemas de registro institucionales y poblacionales. De acuerdo con datos de la Organización Panamericana de la Salud, en la región de las Américas se registran cada año 27 000 niños con cáncer y cerca de 10 000 defunciones en el mismo período, con mayor número en Latinoamérica y el Caribe.⁷

Durante la última década, en los 7 centros especializados de Cuba se diagnosticaron 806 niños con leucemia, donde predominó la LLA (70 %); mientras que el promedio anual es de 80 casos en el país y 9 en Santiago de Cuba. El Servicio Regional de Hematología donde se atiende a los niños de las provincias orientales es el segundo en cuanto al número de pacientes a nivel nacional, después del Instituto de Hematología, con un total de 172, que representan más de 20 % del total en Cuba.⁸

El paciente debe ser referido a un centro especializado autorizado para el tratamiento de leucemias agudas, que disponga de especialistas hematólogos y enfermeras oncológicas, técnicos paramédicos capacitados, coordinación expedita (24 horas) con unidades de apoyo: como Banco de Sangre, laboratorio clínico básico, de tratamiento intensivo y especialidades médicas (infectología, neurología de llamada), unidades de aislamiento hematológico, coordinación diurna con nutricionista, psicólogo, kinesiólogo, Unidad centralizada de preparación de drogas antineoplásicas para quimioterapia, y otras especialidades médicas.⁹

Objetivo general:

- Describir la leucemia desde el punto de vista Clínico- epidemiológico, y las pruebas diagnósticas que se realizan.

Objetivos específicos:

- Identificar aspectos relacionados con los distintos tipos, tanto a nivel mundial como nacional, así como los síntomas que esta presenta.
- Profundizar en el conocimiento científico útil en la práctica médica que admita mejores abordajes clínicos y diagnósticos en pacientes con esta enfermedad.
- Actualizar la información sobre morbilidad y mortalidad por leucemias.

Desarrollo:

La leucemia se caracteriza por tener una proliferación clonal, autónoma y anormal de las células que dan origen al resto de las células normales de la sangre (comportamiento tumoral en general). Esto implica que una célula temprana sufre un cambio genético que hará que se produzca sin control una clona anormal de sí misma. Las células anormales se multiplican en imagen y semejanza de ellas mismas, por lo que ocupan paulatinamente el espacio de la medula ósea normal y provocan anemia progresiva, sangrado anormal y predisposición a las infecciones. Cuando las células anormales invaden otros tejidos, se producirá falla del funcionamiento del órgano que se ocupa, por ejemplo, la infiltración al sistema nervioso central que ocurre en la leucemia aguda linfoblástica se podría manifestar con cefalea, crisis convulsivas, alteraciones motoras focalizadas, aumento de la presión intracraneana.¹⁰

 Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es diverso y dependerá del tipo de leucemia: aguda o crónica, sin embargo, para las 2 existen manifestaciones clínicas inespecíficas (que ocurren en cualquier enfermedad)¹¹:

- Fatiga
- Sudoración nocturna
- Fiebre
- Dolor óseo
- Disnea
- Hematomas
- Sangrado fácil de más de 1 sitio (encías, nasal, metrorragia)
- Infecciones recurrentes
- Pérdida de peso
- Dolor abdominal
- Esplenomegalia

Existen subtipos como la leucemia promielocítica aguda y la monocítica aguda que puede generar coagulación intravascular diseminada. En las formas con mayor leucostasis, puede haber fenómenos vasculares, por ejemplo, a nivel del sistema nervioso central, donde puede haber episodios isquémicos u hemorrágicos. Por ejemplo, a nivel pulmonar se presentan insuficiencia respiratoria por este fenómeno. También puede haber tumores sólidos constituidos por blastos, como cloromas, sarcomas mieloides, o sarcomas granulocítica.¹²

Las leucemias crónicas son de curso indolente y hasta un 50% de los casos se descubren en una revisión clínica de rutina o de laboratorio en voluntarios que se consideran sanos y acuden a donar sangre, sin embargo, conforme progresa la enfermedad, se presentan las manifestaciones inespecíficas, pero ahora son específicas.¹³

En las formas agudas, las manifestaciones específicas se derivan de la deficiencia de alguna de las líneas celulares:

1. Eritrocitos: síndrome anémico cuya intensidad dependerá del grado de hipoxemia sin importar el grado de anemia. Disnea de medianos esfuerzos hasta la ortopnea.

2. Plaquetas: petequias, equimosis en extremidades, y en casos más graves generalizados, hemorragia seca y húmeda con epistaxis, gingivorragia, hematuria, melena o hematoquesia.

3. Leucocitos: fiebre, diaforesis, infecciones localizadas hasta una franca septicemia (bacterias u hongos). Ocurren con neutropenia menor a 250 neutrófilos/mm³ totales.

Síndrome infiltrativo: se refiere a la implantación anómala en cualquier tejido, aunque lo frecuente es:

1. Hepatomegalia o esplenomegalia: en 1/3 de los pacientes.
2. Adenomegalia: en el 25% de los pacientes (local o generalizada).
3. Cutis leucémica.
4. Dolor óseo por expansión de la médula ósea.
5. Tejidos blandos (sarcoma granulocítico).
6. Testicular.
7. SNC.
8. Encías y cualquier sitio.

Trastornos metabólicos: resultan de la hiperproducción anormal de células malignas y el aumento de apoptosis.¹⁴

1. Acidosis.
2. Aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL).
3. Hiperkalemia.
4. Hiperuricemia.
5. Aumento de la β 2 microglobulina.

Las alteraciones del laboratorio que obligan a una revisión especial incluye:

1. Anemia (cualquier grado).
2. Leucopenia o leucocitosis (predominio de una línea celular).
3. Trombocitopenia.
4. Combinaciones: bicitopenia o pancitopenia.

Se debe tener especial cuidado cuando el laboratorio reporta la presencia de leucocitos o linfocitos atípicos (pueden ser blastos leucémicos). Es recomendable solicitar la revisión de un experto.

El aspirado de médula ósea es indispensable para en el diagnóstico y se requiere de un 20% de blastos para establecer el criterio de leucemia aguda en cualquiera de sus variedades.

En el mismo procedimiento se deberán obtener muestras para la clasificación final del padecimiento y solicitar cariotipo e inmunofenotipo, ya que actualmente el criterio citomorfológico es de vital importancia, pero ya no es suficiente.¹⁵

El tratamiento está dirigido hacia 2 aspectos importantes: el primero de ellos es el específico antileucémico y se basa en el uso de medicamentos de origen químico que se les conoce con el nombre de quimioterapia, cuyo principal objetivo es erradicar, es decir, eliminar a todas las células leucémicas del organismo. El segundo aspecto del tratamiento es el apoyo para las complicaciones que por lo general presentan los pacientes en su ingreso como son:

1. Anemia.
2. Hemorragia anormal.
3. Infecciones pulmonares y generalizadas, entre otras.
4. Cualquier otra complicación adyacente que el paciente pueda tener (comorbilidad), como padecimientos preexistentes, por ejemplo, diabetes, hipertensión, cardiopatías y otras enfermedades frecuentes entre los pacientes que sufren de leucemia. Por lo anterior, es muy importante tener en cuenta que el tratamiento en contra de la leucemia es multidisciplinario, que implica la participación de otros especialistas como apoyo al hematólogo.

El tratamiento antileucémico también será diferente para los distintos tipos de leucemia y para las formas agudas.

Se divide en 3 fases:

- Inducción de la remisión
- Consolidación
- Mantenimiento

La curación del padecimiento dependerá de la eliminación de todas las células malignas existentes en el paciente. En general, algunas de las leucemias pueden ser susceptibles a la curación con la quimioterapia solamente, pero hoy día se debe dar mucha importancia a los llamados factores pronósticos que se basan en modelos matemáticos que permiten ubicar a los pacientes en el grado de pronóstico que tienen e incluyen:

- El tipo de leucemia
- La alteración molecular inicial y su persistencia a pesar del tratamiento o su erradicación
- La Edad
- La Quimioterapia
- Terapia de apoyo
- Trasplante de médula ósea (MO)

Epidemiología

A nivel mundial la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) constituye el 15 a 20% de las leucemias agudas del adulto. De acuerdo a la literatura universal con protocolos prolongados e intensivos de quimioterapia se pueden alcanzar tasas de remisión de hasta un 60 a 80%, pero únicamente sobrevividas libres de enfermedad a largo plazo de alrededor del 40%, dependiendo de los factores pronósticos clínicos, inmunológicos y citogenéticos que caractericen a los pacientes, y de acuerdo a la posibilidad de realizarse o no un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).¹⁶

La incidencia mundial es de 100 a 150 casos x 10(6) niños/año. La incidencia específica varía de acuerdo al tipo cáncer, el país o región que se estudie. El patrón latinoamericano de neoplasias lo constituyen las leucemias, los linfomas y los tumores del sistema nervioso central (TSNC); en el norteamericano y europeo los TSNC ocupan el segundo lugar; y en el africano predominan los linfomas. La incidencia es mayor en los menores de 5 años en el medio urbano y existe un incremento de 1% anual de cánceres en los niños de Estados Unidos de América. La mortalidad por cáncer en niños ha disminuido de forma importante principalmente en los países desarrollados, como Estados Unidos e Inglaterra; en los subdesarrollados permanece estable o hay una leve disminución. La incidencia es mayor en países desarrollados; sin embargo, en los países subdesarrollados puede estar subestimada. Aún hay muchos datos que se desconocen sobre la epidemiología del cáncer en el niño, por lo que son necesarios más estudios.¹⁷

En Cuba las provincias con mayor frecuencia anual de nuevos diagnósticos de leucemias agudas fueron La Habana ^(14,3), seguido Holguín ^(11,7) y Santiago de Cuba ^(11,3) (Tabla 1).

Tabla 1, Promedio anual de leucemias agudas y tasas de incidencia por provincias

Provincias	Leucemias	Tasas x 100 000
Pinar de Río	7,4	3,6
Mayabeque	3,1	3,0
Artemisa	2,4	1,4
La Habana	14,3	2,4
Matanzas	6,8	3,2
Cienfuegos	2,4	2,1
Villa Clara	7,0	3,2
Sancti Spíritus	3,6	2,7
Ciego de Ávila	3,6	3,0
Camaguey	6,5	2,9
Las Tunas	4,9	2,7
Holguín	11,7	3,6
Granma	6,9	2,4
Santiago de Cuba	11,3	3,3
Guantánamo	6,8	3,3
Isla de la Juventud	1,3	5,2
Cuba	79,9	2,9

Los hospitales que tuvieron mayor promedio anual de enfermos tratados fueron el Instituto de Hematología e Inmunología (21,2), el Pediátrico “Infantil Sur” (16,3) y el Pediátrico “José Luis Miranda” (11,3).

Por ser la LPM una LMA diferenciada en cuanto al pronóstico y tratamiento, se realizó un análisis por separado de ambas. El 75 % de las LPM y 63 % en las LMA no promielocíticas alcanzaron la remisión completa. De los 68 pacientes diagnosticados con LPM, de los cuales 24 (35,3 %) se encontraban fallecidos en el momento del estudio, la mayoría de los enfermos murieron en la inducción (11) o antes de iniciado el tratamiento (siete), solo cuatro por progresión de la enfermedad. La frecuencia de recaídas de la enfermedad fue de 27,3 % en las LLA, 13,7 % en la LPM y 45 % en las LMA no promielocíticas.

La sobrevida global a los 60 meses de seguimiento fue de 89 % en los niños con LLA, 64 % en la LPM y de 38 % en la LANL no promielocítica, y la probabilidad de supervivencia libre de evento fue de 63 %, 62 %, y 36 % respectivamente

Predominó el sexo masculino similar a lo comunicado en otros estudios. El promedio de edad al diagnóstico coincidió con lo descrito en otros trabajos. El mayor número de casos nuevos en La Habana, Holguín y Santiago de Cuba puede estar relacionado con existe una mayor proporción de población infantil en estas provincias, según datos del Censo de la población cubana del 2012, con tasas de incidencia adecuadas, comparables con lo referido internacionalmente y la media nacional. Solo en el municipio especial de la Isla de la Juventud se observó una tasa superior, no encontramos una explicación clara de este hallazgo, pero pudiera estar relacionado con la escasa población general en esta región del país.

La mayor frecuencia de casos tratados en el Instituto de Hematología e Inmunología, Pediátrico "Infantil Sur", Pediátrico "José Luis Miranda", se explica por ser los servicios con mayor capacidad de camas en Cuba y su amplia cobertura territorial.

El porcentaje de remisión completa en la LMA no promielocítica fue similar a los resultados de otros estudios, pero fue inferior a lo esperado en la LPM, lo cual se correspondió con una alta mortalidad al diagnóstico de la enfermedad o durante el tratamiento de inducción a la remisión completa, secundaria a la alta frecuencia de eventos graves en estos niños. Por esta razón es muy importante el control y seguimiento permanente de estos enfermos durante el tratamiento de inducción, para realizar el diagnóstico precoz de las complicaciones y comenzar inmediatamente su tratamiento.

Para las probabilidades de supervivencia global y libre de eventos hubo diferencias estadísticas significativas entre los tipos de leucemias estudiadas, como se describen en otros estudios. Las dos sobrevidas fueron ligeramente inferiores a lo que se comunica en la literatura sobre países desarrollados, pero superior a las alcanzadas en países en vías de desarrollo. Lo cual se explica por no tener siempre la disponibilidad de todas las medidas de soporte para el tratamiento y la posibilidad de hacer el TCPH en los pacientes con criterios para su realización.

Las tasas de incidencia fueron de 2,9 x 100 000 niños. El 95 % fueron leucemias agudas (70,6 % linfoides), con el 34,9 % de leucemia promielocíticas (LPM) en las LMA. Predominó el sexo masculino y la edad promedio al diagnóstico fue de 7,1 años. El porcentaje de remisión completa en las LLA fue de 91 % y en las LMA, de 66,7 %. La frecuencia de recaídas de la enfermedad fue de 25,1 % en las LLA, 13,7 % en las LPM y 45 % en las otras mieloides. La supervivencia global y libre de eventos fue de 89 % y 63 % en los niños con LLA, 64 % y 62 % en la LPM, 38 % y 36 % en la LMA no promielocítica, respectivamente.

Diagnóstico:

La sospecha de una leucemia aguda implica la realización de una anamnesis y exploración completas, además de pruebas complementarias que confirmen y enfoquen el diagnóstico para prevenir complicaciones e iniciar el tratamiento con la máxima celeridad posible.

Anamnesis:

Se debe interrogar sobre los signos y síntomas presentes, el tiempo de evolución de estos, los contactos previos con animales, enfermedades previas o concomitantes, así como tratamientos recientes y actuales. Enfocar las preguntas acerca del síndrome constitucional (astenia, pérdida de peso, etc.) nos puede dar datos sobre la enfermedad maligna. También es importante conocer los antecedentes familiares y personales sobre todo aquellos relacionados con enfermedades oncológicas y genéticas (síndrome de Down, anemia de Fanconi, inmunodeficiencias congénitas, neurofibromatosis, enfermedades autoinmunes...).

Exploración física:

La exploración física debe ser completa y por aparatos. La medida y descripción de tumoración y megalias es importante. No hay que olvidar la exploración de las adenopatías, las encías y los genitales, así como la exploración neurológica. Se debe realizar una somatometría completa con el cálculo de la superficie corporal y el IMC y una valoración nutricional con percentiles al inicio del diagnóstico.¹⁷

Pruebas complementarias:

1. En urgencias pediátricas: *Lo más importante es confirmar la presencia de blastos en sangre periférica y vigilar el SLT.*

a) Analítica sanguínea urgente:

- Bioquímica: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, transaminasas (GOT, GPT), fosfato y ácido úrico (se deben añadir, en GestLab de Orion buscad en “Otras pruebas”).
- Hemograma con sangre periférica: Interconsulta a Hematología diagnóstica de guardia.
- Coagulación.

b) Pruebas de imagen:

- Radiografía de tórax.
- Ecografía abdominal o TAC en función de los hallazgos o clínica, por ejemplo, una masa abdominal.

c) Situaciones especiales en urgencias:

- **Pacientes con hematomas, sangrado, púrpura, o síntomas sugerentes de anemia:** Requiere de un hemograma completo y VHS, tiempo de protrombina.
- **Anemia o plaquetopenia:** Si precisa transfusión, antes de nada, hay que extraer serología: virus hepatitis, VEB, CMV, VHS, VVZ, VIH y parvovirus. La serología no es una prueba de laboratorio que se pueda pedir de urgencia, pero sí que debe ser extraída y cursada previa a las transfusiones.
- **Si requiere transfusiones:** entregad consentimiento informado.
- **Si fiebre:** Añadir en la bioquímica la PCR y la procalcitonina y extracción de cultivos: hemocultivo, urocultivo, frotis faríngeo con hongos y coprocultivo.
- **Si fatiga:** hemograma completo y VHS.
- **Si infección respiratoria:** Añadir aspirado nasofaríngeo con virus VRS e Influenza A y B.¹⁷

d) Peticiones a realizar desde urgencias:

¿Qué podemos adelantar desde urgencias para mejorar el manejo posterior de la leucemia aguda?

- Analítica sanguínea ordinaria.
- Bioquímica: perfil básico, hepático, férrico y lipídico.
- Glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, GOT, GPT, fosfato, ácido úrico, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, colesterol, triglicéridos, ferritina.
- Perfil tiroideo (TSH y T4 libre) y perfil suprarrenal (cortisol basal).
- Bioquímica especial: albúmina, prealbúmina.
- Estudio inmunológico: inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias (CD4, CD8, T, B y NK).
- Sangre periférica con estudio morfológico e inmunofenotipo

2. En planta de oncología infantil

a) Analítica sanguínea ordinaria (solicitada si petición no realizada desde urgencias. (Ver punto 1.d)

- Bioquímica: perfil básico, hepático, férrico y lipídico.
- Glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, GOT, GPT, fosfato, ácido úrico, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, colesterol, triglicéridos, ferritina.
- Perfil tiroideo (TSH y T4 libre) y perfil suprarrenal (cortisol basal).
- Bioquímica especial: albúmina, prealbúmina.
- Estudio inmunológico: inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias (CD4, CD8, T, B y NK).
- Función renal: orina de 24 horas, cistatina C.

b) Sangre periférica con estudio morfológico e inmunofenotipo (Ver punto 1.d)

c) Pruebas de imagen

- Radiografía de tórax (si no ha sido realizada desde urgencias)

En todos los casos:

Puede ser normal u observarse osteopenia difusa, osteoesclerosis, ensanchamiento mediastínico, etc.

- Ecografía abdominal

En todos los casos:

Permite objetivar y medir la hepato-esplenomegalia, así como la nefromegalia, hallazgo común pero menos frecuente.

✚ Si afectación neurológica, RMN cerebral.

▪ Se puede manifestar en forma de cefalea, náuseas, vómitos, irritabilidad, rigidez nuchal, papiledema y afectación de pares craneales, entre otros.

✚ Si afectación testicular, ecografía testicular.

▪ Se puede observar compromiso focal (con múltiples nódulos) o difuso, con ecogenicidad aumentada o disminuida, el más frecuente.

d) Interconsultas:

➤ Coagulación.

➤ Estudio de trombofilia.

➤ Proteína S y C, niveles de AT III, mutación Factor V Leiden, mutación 20210 A del gen de la protrombina.

➤ Cardiología infantil:

▪ Ecocardiograma y electrocardiograma previos al inicio del tratamiento.

➤ Cirugía pediátrica:

▪ Colocación de catéteres implantables tipo PORT-A-CATH® en LLA y tipo Hickman® en LMA.

➤ Anestesia Infantil

▪ Se requiere una valoración previa tanto para procedimiento tipo punción lumbar como para el aspirado de médula ósea y la colocación de catéteres.

e) Consentimientos

▪ Transfusión de hemoderivados (carpeta de Hematología): Tiene como objetivo reponer los componentes de la sangre para la supervivencia del paciente (hematíes, plaquetas, plasma, etc.)

Se entrega en urgencias si ha requerido transfusiones o en planta al diagnóstico y es válido para el resto de los procedimientos transfusionales durante toda la enfermedad.

▪ Sedación (carpeta de Oncología Pediátrica)

▪ Aspirado de médula ósea (carpeta de Oncología Pediátrica)

▪ Punción lumbar (carpeta de Oncología Pediátrica)

- Administración de tratamiento citostático (carpeta de Oncología Pediátrica)
- Registro nacional de tumores
 - ✚ Donación de tejidos a biobanco

Se entregan dos copias de cada consentimiento, excepto en la de registro nacional de tumores en la que sólo es necesario una copia, para el resto una de las copias se guardará en la historia del paciente y la otra será para los padres. En el caso de que los padres estén divorciados es necesario que los consentimientos sean firmados por los dos padres.

3. Desde planta, en quirófano

a) Punción lumbar

Se debe realizar para valorar la afectación del sistema nervioso central. Este dato también aporta información pronóstica.

- Análisis citoquímico (extraer petición urgente de bioquímica de LCR en Orion)
 - Recogida en tubo EDTA.
 - Se remite al laboratorio de urgencias.
 - Análisis morfológico
 - Recogida en tubo verde estéril.
 - Se remite a Hematología diagnóstica.
 - Análisis inmunofenotípico
 - Se recoge en tubo EDTA con TransFix® (en la nevera de quirófano, solicitarlo a personal de quirófano)
- TransFix®: solución de estabilización de antígenos celulares que previene la degradación celular en las muestras para análisis de citometría de flujo.
- Se remite a hematología diagnóstica

b) Aspirado médula ósea: *Se debe realizar para la confirmación del diagnóstico de leucemia y su caracterización. Los datos aportados también brindan información sobre el pronóstico.*

- Análisis morfológico
 - Permite la caracterización del núcleo y citoplasma mediante tinciones enzimáticas específicas. Aporta información sobre el tipo de leucemia, bien linfoblástica o bien mieloblástica.
 - Recogida en portaobjetos (extensiones de médula ósea) y tubo EDTA

- Se remite a Hematología diagnóstica.
 - Análisis inmunofenotípico y FISH
- Permite la detección de moléculas de la membrana basal o citoplasma mediante la citometría de flujo. Es imprescindible para la confirmación del diagnóstico y la diferenciación entre leucemias linfoides B y T, mieloides, en la detección del estadio madurativo (Pre-B, Pro-B...) y en la detección de la Enfermedad Mínima Residual (EMR).
- Se recoge en tubo EDTA.
- Se remite a Hematología diagnóstica
 - Análisis citogenético
- Permite la detección de alteraciones numéricas (ploidías) y estructurales (traslocaciones, deleciones, etc.), lo cual tiene sobre todo implicación pronóstica.
- Se recoge en tubo verde seco.
- Se remite a citogenética
 - Análisis biomolecular
- Permite la detección de genes de fusión. Por ejemplo, en el caso de la LLA se encuentran TEL/AML1, BCR-ABL, MLL-AF4 y E2A-PBX1. Su implicación es básicamente pronóstica y dianas terapéuticas
- Se recoge en tubo EDTA.
- Se remite a Biología Molecular.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

- Hemograma completo con o sin presencia de blastos
- Aspirado de Médula ósea y/o biopsia (>20% blastos) en médula ósea. (según definición de OMS).
- Inmunofenotipificación en médula ósea por citometría de flujo si está disponible: CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64, CD117, mieloperoxidasa citoplasmática (MPO)
- Estudio citogenético en médula ósea: es importante para la detección de traslocaciones y deleciones: t(15; 17) en M3; t(8,21) en M2; inv(16) en M4Eo, están asociadas a mejor pronóstico; monosomía 7, alteraciones del cr 5 y alteraciones cromosómicas múltiples, están asociadas a mal pronóstico.

- Estudio de hemostasia (PT, TTPK), fibrinógeno y Dímero D si se sospecha coagulopatía de consumo.
- Estudio de función hepática, renal, LDH, calcio, fósforo, albúmina.
- Estudio de marcadores moleculares, si es posible, por RT-PCR o FISH, para LMA 1-ETO, CBFB-MYH11 en LMA-M4Eo y PML-RARA en sospecha de LMA-M3.
- Solicitar estudio de HLA a pacientes en que se planifique realizar TMO.
- Importante estratificar los pacientes por factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico.

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA)

- Recuento de glóbulos blancos bajo, normal o aumentado
- Anemia, trombocitopenia
- Morfología: promielocitos hiper o hipogranulares
- Inmunofenotipificación: –CD34 y DR negativos, CD13, CD33 y CD117Cpositivos.

Importante solicitar CD56 como factor pronóstico.

- Citogenética: t (15;17)
- Estudio molecular gen LPA/RAR A positivo.

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

- Hemograma completo.
- Mielograma o biopsia de médula ósea, si el aspirado es seco.
- Inmunofenotipo. Importante para determinar la estirpe celular B o T y la etapa de maduración celular. La muestra puede ser de sangre periférica o médula ósea: anticuerpos anti: CD10, CD19, HLA-DR, CD2, CD3, CD7, CD5, CD1a, CD13, CD33, Ig citoplasmática, TdT.
- Citogenética. La importancia del estudio radica en la detección de alteraciones numéricas o estructurales específicas, como por ejemplo t (9;22), t(4;11).
- Estudios de biología molecular (PCR) o FISH, para la detección de translocaciones cromosómicas específicas.
- Exámenes de función renal, hepática, LDH, uricemia, proteína C reactiva, calcio, fósforo.
- Estudio de coagulación.
- Cultivos bacterianos y micóticos.

- Estudio de líquido cefalorraquídeo.
- Radiografía de torax.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

- Hemograma completo: linfocitosis absoluta ($>5.0 \times 10^9 /l$), anemia, neutropenia, trombocitopenia (etapas tardías. Al frotis: linfocitosis de apariencia madura, presencia de células friables.
- Test de Coombs directo.
- Inmunotipificación: Ig superficie + débil, Ig citoplasmática -, CD5+, CD19++, CD23+, FMC7-, CD22-/+, CD10-, CD38 -. Es deseable que este estudio se realice por citometría de flujo.
- Inmunoglobulinas plasmáticas: pan hipogamaglobulinemia, paraproteína monoclonal en el 5% de los casos.
- Médula ósea: linfocitosis ($>25\%$), en la biopsia la infiltración nodular es de mejor pronóstico que la infiltración difusa.
- Biopsia ganglionar: linfoma linfocítico.
- Citogenética: ~50% de los casos presenta anomalías, incluida trisomía 12, 13, 14q+, 11.
- Estudio de alteraciones citogenéticas pueden realizarse también por técnica de FISH.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

- Leucocitosis, con desviación izquierda y presencia de todas las formas madurativas en sangre periférica, con exceso de basófilos y eosinófilos.
- Plaquetas elevadas, en acúmulos al frotis
- VHS baja en ausencia de infección
- LDH y uratos elevados
- Médula ósea: gran hiper celularidad
- Cariotipo: Cromosoma Filadelfia (+) 95% de los casos
- Recuento de blastos de acuerdo a la etapa de la enfermedad.¹⁷

Conclusiones:

-La leucemia es una enfermedad frecuente en la infancia y representan el 41% de todas las neoplasias malignas en niños menores de 15 años, que requiere de estudios que proyecten al mejoramiento de la calidad de vida de estos

pacientes y sus familiares, son enfermedades limitantes y conducen hacia una muerte precoz

-Aunque el diagnóstico definitivo de leucemia se realizará siempre mediante el aspirado de médula ósea, las alteraciones en el hemograma pueden ponernos sobre la pista de una muy probable leucemia e incluso mostrar blastos en sangre periférica, no obstante, este último no es un hallazgo constante.

-Según se reporta en la literatura médica, la anemia se presenta en un 80% de los casos de LLA y un 50% de las LMA. Las características más encontradas en la lámina periférica son normocíticas, normocrómicas e hiporregenerativas y se asocia a cifra de reticulocitos baja. Además, se informa con frecuencia en el frotis de sangre periférica la presencia de dacriocitos (células en lágrima) y de formas eritrocitarias nucleadas, ambas traduciendo invasión medular.

-Los resultados del estudio no difieren del contexto clínico y epidemiológico mundial y resultan alentadores, teniendo en cuenta la poca disponibilidad de medios de diagnóstico, con tecnología de avanzada, para una mejor estratificación de los pacientes.

-Actualmente no existe ninguna forma de prevenir la leucemia. En cambio, sí se recomienda llevar una vida saludable sin hábitos tóxicos, que ayudarán en la prevención de otros cánceres y a afrontar mejor el tratamiento que se recomiende.

Referencias bibliográficas:

1. Cabrera Morales C, Pacheco Mosquera M, Valdés Sojo C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes afectos de leucemia. Rev Universidad

Médica Pinareña. 2014 [citado 30/05/2019];10(1). Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/166/204> [Links]

2. Quero Hernández A, Rosas Sumano AB, Álvarez Solís RM, Vargas Vallejo M. Neoplasias malignas en los niños del Hospital General de Oaxaca, entre 1999 y 2011 Rev Mex Pediatr. 2013 [citado 30/05/2019];80(4). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2013/sp134c.pdf> [Links]

3. Villalba Toquica CP, Martínez Silva PA, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. Pediatr. 2016 [citado 30/05/2019];49(1). Disponible en: <https://www.revistapediatria.org/rp/article/view/28> [Links]

4. Machín García S, González Otero A, Querol Betancourt N, Escalona Vives Y, García Caraballos MB, Fernández Nodarse R, et al. Caracterización y expectativa de vida de las leucemias en edad pediátrica en Cuba (2006-2015). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2017 [citado 30/05/2019]; 36(suplemento). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/673> [Links]

5. Machín García SA, Leblanch Fernández CC, García Caraballos MB, Escalona Vives Y, Álvarez Molina I, Plá Del Toro MJ, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2020 [citado 30/05/2019];36(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1103> [Links]

6. Gutiérrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1535. [Links]

7. Izquierdo U, Casas V, Bonalde Y. Incidencia y prevalencia de las leucemias. Pronósticos a largo plazo a nivel mundial. Rev Oncología Chile. 2015;86(21):124-6. [Links]

8. Steliarova Foucher E, Colombet M, Ries LA, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. IICC-3 contributors international incidence of childhood cancer, 2001-10: a

population-based registry study. Lancet Oncol. 2017 [citado 30/05/2019];18(6):719-31. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410997/> [Links]

9. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. Lancet Haematol. 2017 [citado 30/05/2019];4(5):e202-e217. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411119/> [Links]

10. Taicz M, Pérez MG, Reijtman V, Mastroianni A, Escarra F, García EM. Epidemiología y factores de riesgo de internación prolongada en niños con leucemia y bacteriemia. Estudio de cohorte. Rev Chilena Infectol. 2018 [citado 30/05/2019]; 35 (3): 233-8. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000300233&lng=en&nrm=iso&tlng=es [Links]

11. Castañeda Rodríguez CN. Asociación de la carga de enfermedad por leucemia pediátrica aguda y las desigualdades en salud por régimen de afiliación y departamento de procedencia en Colombia durante el periodo 2011-2012 [Tesis]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2016 [citado 30/05/2019]. Disponible en:

<https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/59511/1010185971-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Links]

12. Campana D, Pui CH. Diagnosis and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Wiernik P, Goldman J, Dutcher J, Kyle R. Neoplastic diseases of the blood. New York: Springer; 2013.p. 305-29. [Links]

13. Organización Panamericana de la Salud. Nota informativa. Cáncer Infantil [citado 30/05/2019]. Disponible en:

http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18352&Itemid=270 [Links]

14. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. Registro Nacional de Cáncer. La Habana: MINSAP; 2019. [Links]

15. González Otero A, Arencibia Núñez A, Machín García S, Menéndez Veitía A, Gutiérrez Díaz AI, Nordet Carrera I, et al. Protocolo ALLIC-BFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología: experiencia de 10 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [citado 30/05/2019];32(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/311/219> [[Links](#)]
16. Ishihara H, Ohno Y, Fujii M, Hara J, Soda M. Epidemiological analysis of childhood cancer in Japan based on population-based cancer registries, 1993-2009. Jpn J Clin Oncol. 2017 [citado 30/05/2019];47(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334942/> [[Links](#)]
17. Richard AL. Acute lymphoblastic leukemia. In: Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1504. [[Links](#)]

