

*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
UNAN – MANAGUA*

Facultad de Ciencias Médicas

Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez



*Informe final para optar al título de
"Especialista en Medicina Interna"*

*Comportamiento Clínico de las Leucemias Agudas en el
Servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela
Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de Enero del 2001 al 2004*

Autor:

*Sumaya Parrales Solórzano
Residente de 3^{er} año de Medicina Interna*

Tutor:

*Douglas Rosales
Hematólogo*

*Managua, Nicaragua.
6^o de Abril, 2004.*

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por encima de todo ser porque Eben-Ezer ("Hasta aquí nos ha ayudado")

A mis Padres

Por ser los instrumentos usados por Dios para llevarme hasta donde estoy ahora

A mi tutor

Por su paciencia y enseñanza desinteresada

A mis pacientes

Por permitirme aprender de ellos esta ciencia

DEDICATORIA

A Díos

Por la vida, salud y trabajo que nos regala cada día

A mi Familia

Núcleo fundamental de nuestras vidas

A los Pacientes

OPINIÓN DEL TUTOR

El presente trabajo constituye un primer esfuerzo por conocer los aspectos clínicos sobre las leucemias agudas del adulto en nuestro país y que hasta la fecha, no existían reportes, destacándose algunas generalidades que se han descrito sobre éstas enfermedades, en otros países.

Considero importante darle seguimiento, para obtener una mayor cantidad de pacientes y destacar la existencia de particularidades en nuestro medio y sobre la existencia específica de factores que pudieran contribuir en la incidencia de éstas, así como, realizar esfuerzos para incluir otros estudios además del morfológico, sobre todo el uso de tinciones especiales como la histoquímica, el inmunofenotipaje, así como el estudio citogenético de ser posible.



Dr Douglas Rosales Ortiz
Especialista Hematología
Cód MINSA 15062

Douglas Rosales
Especialista en Hematología

Resumen

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez (HDRG) durante el período de Enero 2001 al 2004, con el objetivo de determinar el comportamiento clínico de las leucemias agudas diagnosticadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital en estudio.

El Universo lo constituyen todos los pacientes diagnosticados con leucemias agudas en el HDRG registrados en el servicio de estadísticas del hospital.

La muestra la conforman 109 pacientes diagnosticados con leucemias agudas en el HDRG durante el período de estudio, que fueron seleccionados según criterios inclusión y de exclusión.

Entre los resultados más importantes podemos destacar que la edad promedio de los pacientes fue de 33.9 años, pertenecientes al sexo masculino en su mayoría (64-58.72%), ocupación predominante de agricultores y amas de casa, procedentes de área rural en el 63.3% del total .

El tipo de leucemia aguda más registrada fue la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con 57 casos (52.29%) y Leucemia Linfóide Aguda (LLA) con 52 pacientes, donde el tiempo de duración del diagnóstico en promedio fue de 7.9 días.

La presentación clínica inicial para ambos tipos de leucemias agudas muestra predominio del síndrome febril y el síndrome anémico en los pacientes (74-69 casos; 32.45%-30.26% respectivamente) donde se observó condición de egreso de los pacientes alta sin tratamiento en 32 casos (29.36%) y 21 fallecidos (19.27%).

El recuento de los glóbulos blancos por mm³ de los pacientes muestra que en su mayoría era mayor de 50,000 (58.71%).

En base a lo antes expuesto consideramos importante, capacitar al personal de salud en el conocimiento y manejo de esta enfermedad, así como desarrollar campañas educativas a la población acerca de la problemática de la misma.

Índice

CAPÍTULO I. Generalidades.

1.1 Introducción.....	Pág. 1
1.2 Antecedentes.....	Pág. 2
1.3 Justificación.....	Pág. 4
1.4 Planteamiento del Problema.....	Pág. 5
1.5 Objetivos.....	Pág. 6
1.6 Marco Teórico.....	Pág. 7

CAPÍTULO II. Material y Método.

2.1 Diseño Metodológico.....	Pág. 24
------------------------------	---------

CAPÍTULO III. Desarrollo.

3.1 Resultados.....	Pág. 26
3.2 Discusión de Resultados.....	Pág. 28
3.3 Conclusiones.....	Pág. 32
3.4 Recomendaciones.....	Pág. 33

CAPÍTULO IV.

4.1 Bibliografía.....	Pág. 34
-----------------------	---------

CAPÍTULO V.

5.1 Cuadros y gráficos.....	Pág. 37
5.2 Instrumento de recolección de la información.....	Pág. 44

Introducción

A las neoplasias malignas en su conjunto se les denomina cáncer, las que son responsables de muchas muertes en la edad adulta, siendo la séptima causa de muerte en los países industrializados, y en los países en vías de desarrollo se encuentran dentro de las diez primeras causas de muerte.

En nuestro país se han realizado pocas revisiones de los casos registrados en niños con Leucemia, siendo ésta más frecuente que el Linfoma no Hodgking y Enfermedad de Hodgking en dicha población. En Nicaragua no se cuenta con información apropiada sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de la Leucemia en la población adulta, lo que dificulta la identificación de los grupos de riesgo, el diagnóstico temprano y la transferencia oportuna al Centro de Referencia Nacional Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, repercutiendo esto directamente en el pronóstico de estos pacientes.

En este estudio se realizó una revisión retrospectiva de los casos de adultos diagnosticados con Leucemias Agudas en este centro en el período comprendido de Enero del 2001 al 2004 por el Servicio de Hematología de este centro, identificándose el número de casos por año, incidencia, predominio del tipo de Leucemia, presentación clínica, lo que contribuirá a conformar una información básica y actualizada de ésta patología.

Nos planteamos el presente estudio con el interés de que los resultados de esta muestra sirvan de base para un mejor desarrollo del servicio y por ende, para mejorar la calidad de la atención de los pacientes que acuden al mismo.

Antecedentes

La Leucemia ejerce un dominio sobre la vida del paciente, cambia su modo de vida, lo hace reflexionar sobre lo que ha hecho y lo que le está pasando en el momento, afecta la psicología y todo en su vida, lo que constituye una gran problemática para los pacientes.

Esta es una enfermedad que se ha ido expandiendo poco a poco y sus cifras son cada vez mayores en todos los estratos de la población.

En Noviembre de 1983, J. Cutler, periodista de la Yorkshire Television y conductor de un programa denominado Windscale: "The Nuclear Laundry", denunció un exceso de casos de Leucemia y otros tipos de cáncer en jóvenes pertenecientes a la población de Seascale y otras cercanas al complejo nuclear de Sellafield, en la costa de Cumbria.

El 8 de Octubre de 1993, un fallo de la Corte Suprema de Justicia del Reino Unido declaró libres de responsabilidad a los aforadores de dicha planta, en un litigio generado por la misma causa. Entre estas dos fechas se desarrolló un largo debate científico que, aún hoy, permanece inconcluso. Se realizaron numerosos estudios epidemiológicos con el propósito de verificar los datos iniciales y eventualmente formular hipótesis que permitieran dar cuenta del aumento de riesgo reportado. La disponibilidad de datos, conclusiones y metodologías empleadas hacen dificultoso el análisis de dichos estudios.¹

La "Office of Population Censuses and Surveys" (OPCS) y el "Imperial Research Fund" (IRF) de Oxford realizaron un estudio en regiones de influencia de instalaciones nucleares de Inglaterra y Gales, en base a los registros de mortalidad e incidencia de cáncer y leucemia entre los años 1959 y 1980. El estudio consideró todos los tipos de leucemia en todas las zonas circundantes a las instalaciones mencionadas, no verificando aumentos significativos para los grupos etáreos en relación a las regiones testigos. No obstante, en las zonas de influencia de instalaciones existentes con

anterioridad al año 1955, se constataron incrementos de mortalidad por leucemia linfoblástica en menos de 25 años.²

En Dominicana, las neoplasias malignas ocupan el segundo lugar como causas de muerte, solo superado por las enfermedades cardiovasculares.³

Un estudio realizado en el hospital Celestino Hernández Roban, de Santa Clara, Colombia, en 1981-1995, determinó que las leucemias agudas tuvieron una incidencia del 60.3%, predominando la L.M.A. principalmente en el sexo femenino a razón de 2.3:1, con mayor número de casos en la 3ra-4ta década de la vida.

En Nicaragua, se han realizado numerosos estudios sobre leucemia en diferentes hospitales pediátricos, en los cuales se reporta la L.L.A. con mayor frecuencia, pero en la población adulta aún no se han desarrollado, por lo que no conocemos el comportamiento de la misma .

² www.elnuevodiario.com.ni

³ Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, Salvat, Tercera Edición, 1993.

Justificación

Las enfermedades en la población adulta de nuestro país, en números absolutos son cada vez más frecuentes, y las condiciones de nuestra institución de salud hace más crítica la situación, ya que los medios diagnósticos y terapéuticos con los que se cuentan, son limitados, por lo que es fundamental el conocimiento y detección oportuna de ésta enfermedad y referir precozmente al paciente para mejorar la sobrevida y calidad del mismo.

Con el presente trabajo se pretende proporcionar información básica de la situación actual de esta patología en nuestro país, para así poder tener mayores elementos de juicio en el reconocimiento y tratamiento oportuno de esta enfermedad en los pacientes.

Planteamiento del Problema

¿Cuál es el comportamiento clínico de las Leucemias Agudas en el Servicio de Medicina interna del Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en Enero del 2001 al 2004?

Objetivos

Objetivo General

- Conocer el comportamiento clínico de las leucemias agudas diagnosticadas en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en Enero del 2001 al 2004.

Objetivos Específicos

- Identificar las características sociodemográficas de la población en estudio.
- Determinar el tipo de leucemia aguda más frecuente, el tiempo de duración del diagnóstico y la presentación clínica inicial de los pacientes en estudio.
- Conocer la condición de egreso de los pacientes portadores de las leucemias agudas y el conteo de glóbulos blancos de los pacientes al momento del ingreso.

Marco Teórico

Definición:

Las leucemias son un conjunto complejo de enfermedades que fueron dadas a conocer por primera vez en 1845 por Virchow, quien escribió una entidad en la cual la relación entre los corpúsculos rojos y los incoloros era inversa a la normal. Fue él quien acuñó el término *Weisses blut* o "Sangre blanca".

Las leucemias agudas se caracterizan por ser un trastorno clonal hematopoyético en las células progenitoras que trae como consecuencia la proliferación descontrolada y pérdida de la diferenciación, lo que impide a su vez el desarrollo normal de las células en la sangre, con la disminución en su producción y subsecuentemente de las plaquetas y glóbulos rojos.

Esta situación produce que el cuerpo afectado quede expuesto a un gran número de enfermedades sin posibilidad de que el organismo pueda luchar contra ellas por la carencia de defensas.[11]

Epidemiología y Etiología:

Se desconoce el mecanismo de la leucemogénesis en el hombre, pero se han probado causas desencadenantes tales como:

- ↳ Radiación ionizante
- ↳ Virus oncogenes (retrovirus, HTLV-I)
- ↳ Sustancias químicas (benceno y derivados, agentes alquilantes)
- ↳ Factores genéticos y congénitos(elevada incidencia en gemelos monocigotos y asociación con síndromes hereditarios como el s. de Down).

Es probable que las células blásticas leucémicas constituyan una clona, genéticamente aisladas de la población normal de "STEM-CELLS" que en su crecimiento incontrolado llega a reemplazar a estas alterando así la función medular.

Las leucemias agudas tienen una incidencia de 3.5 casos nuevos por 100,000 habitantes, aunque la incidencia de la L.L.A y L.M.A es aproximadamente la misma, la distribución por edades es diferente siendo la L.L.A más frecuente en la infancia y la L.M.A más frecuente en adultos. Existe un pico de incidencia entre los 2-9 años edad a expensas de la L.L.A y después de los 40 años para L.M.A. Se presenta un ligero predominio en el sexo masculino y no existe diferencia significativa en cuanto a distribución geográfica, racial y social.[1].

Leucemias Agudas

A. Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Neoplasia clonal del tejido hemopoyético, que pierde la capacidad de diferenciarse y que está caracterizada por la proliferación de células blásticas anormales de estirpe mieloide en la médula ósea y menor producción de células hemáticas normales, condicionando anemia y trombopenia [3].

- **Etiología y Patogenia**

A pesar de ser una enfermedad de etiología desconocida, existen tres factores ambientales que intervienen como agentes casuales: radiación ionizante en altas dosis, exposición al benceno o derivados por largo tiempo y tratamiento a base de agentes alquilantes y otros citotóxicos.

Los trastornos mieloproliferativos crónicos, la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y los síndromes mielodisplásicos pueden evolucionar hacia una LMA.

Pacientes con síndromes de inmunodeficiencia o con enfermedades con anomalías cromosómicas (Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, etc.) presentan una mayor incidencia en el desarrollo de una LMA [2].

- **Epidemiología**

Su incidencia es de 1.5 casos por 100,000 habitantes/año en E.E.U.U. Su frecuencia aumenta con la edad. Comprende el 80% de las leucemias agudas en adultos y del 15-20% en niños. Es la leucemia más frecuente en neonatos [5].

Existe un pico de incidencia posterior a los 40 años aumentando progresivamente el riesgo. En la población judía ha aumentado la incidencia.[11].

- **Clasificación**

La más utilizada es la del FAB (grupo franco americano británico). Divide a la LMA en 7 tipos morfológicos y según el comportamiento citoquímico de las células leucémicas, con varios subtipos [1]:

M0	Leucemia mieloblástica con diferenciación mínima (2-4%)
M1	Leucemia mieloblástica mal diferenciada (15-20%)
M2	Leucemia mieloblástica diferenciada (30%)
M3	Leucemia promielocítica (M3-V: LPA variante hipergranular) (5-10%)
M4	Leucemia granulocítica monocítica (M4-Eo: con eosinofilia) (15-20%)
M5	Leucemia monoblástica pura (15%)
M6	Eritroleucemia (3-4%)
M7	Leucemia megacarioblástica (2-4%)

- **Clínica**

- Los síntomas y signos iniciales más frecuentes son los secundarios a la infiltración medular:
 1. Síndrome anémico: Disnea, palidez mucocutánea, astenia, de variable intensidad según el momento del diagnóstico, la cifra de hemoglobina menor de 13 gr/dl en el hombre y 12 gr/dl en la mujer y según la edad del paciente y altura sobre el nivel del mar.
 2. Síndrome Hemorrágico: espontáneo si la cifra de plaquetas es menor de $20 \times 10^9 /L$; en forma de diátesis hemorrágica de cualquier localización (piel, epistaxis, hematuria, gingivorragia, hematemesis, melena, etc.) o debido a coagulopatía por consumo.
 3. Síndrome Febril: en dependencia de la neutropenia, temperatura axilar mayor de $38^\circ C$ con o sin foco infeccioso aparente [6].
 4. Síndrome infiltrativo: Determinado por crecimiento de ganglios, bazo, hígado, testículos, huesos, encías, e.t.c.
- La LMA-M3 suele cursar con un síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) con intensa hiperfibrinosis [9].
- En las LMA-M4 y M5 pueden aparecer «leucémides» dérmicas rosáceo-purpúricas (20-35% de los casos) e hipertrofia amigdalor o gingival [9].
- Las células leucémicas pueden infiltrar cualquier órgano, pero raramente originan una disfunción significativa (hígado, bazo y ganglios linfáticos entre el 10-30% de los casos y SNC del 1-2% de los adultos y entre el 5-15% en niños son los más frecuentes). Otros órganos infiltrados pueden ser piel (sarcoma granulocítico, vasculitis), tracto gastrointestinal (infiltración periodontal, enterocolitis, iliotiflitis, proctitis), tracto genitourinario (riñones, próstata, testículos, vejiga), huesos (dolores óseos), pulmones (infiltrados,

tumoraciones que provocan obstrucción laríngea), corazón (infiltración ventricular, pericárdica), ojo (retina, nervio óptico), afección del 7mo par craneal, e.t.c. [7].

- El 5% de los pacientes presentan cifras leucocitarias > 100,000/ml ocasionando leucoestasia que favorece las manifestaciones hemorrágicas del SNC (síntomatología neurológica inespecífica o hemorragia intracerebral), del pulmón (síndrome de distress respiratorio agudo) o del pene (priapismo) con un curso fatal [10].
- El sarcoma granulocítico puede ser la primera manifestación de una L.M.A, sobre todo variedad M2, se trata de un tumor compuesto por mieloblastos o monoblastos que pueden tener cualquier localización especialmente órbita, piel, senos paranasales, huesos, pared torácica, mamas, médula ósea, e.t.c, implicando un pronóstico desfavorable.

- **Laboratorio**

- Prácticamente siempre existe anemia y trombopenia en el hemograma, a veces con cifras extremas (anemia normocítica, normocrónica e hiporregenerativa).
- Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan cifras leucocitarias con neutrófilos mayores de 10,000 /L con hipolobulación, hiposegmentación u otras alteraciones displásicas.
- Las células blásticas deben estar presentes en más del 25% del total en médula ósea para el diagnóstico.[8].

- La presencia de cuerpos o bastones de Aüer en las células leucémicas de sangre periférica o médula ósea es suficiente para establecer el diagnóstico de L.M.A.
- En el aspirado de médula ósea se observa una infiltración monomorfa celular, con "hiato leucémico" (sin diferenciación hacia estadios posteriores) que tiene diferente aspecto según la variedad citológica de LMA. Sus características específicas (bastones de Aüer, astillas citoplásmicas, etc.), junto con la reactividad citoquímica y la aplicación de anticuerpos monoclonales, clasifican la LMA dentro de las diferentes variedades de la clasificación FAB [7].
- La biopsia de médula ósea es complementaria al aspirado, ofrece una imagen amplia de toda la arquitectura y celularidad medular y está especialmente indicada en casos de aspirados pobres en grumo o "blancos" (médulas empaquetadas) o con sospecha de fibrosis medular (LMA-M7).
- En la actualidad se encuentran alteraciones cromosómicas clonales en las células de médula ósea en el 70-85% de estos pacientes, sobre todo en los cromosomas 7 y 8. Se consideran de buen pronóstico respecto a la respuesta al tratamiento las alteraciones cromosómicas : traslocación (15;17 (q22;q11.2) de la M3, la traslocación (8;21) de la M2 y la inversión del cromosoma 16 de la M4 con eosinofilia.
- Existen alteraciones bioquímicas inespecíficas consecuencia de la liberación de sustancias intracelulares de las propias células leucémicas o de la disfunción orgánica por infiltración leucémica (hiperuricemia, hipomagnesemia, hipo o hipercalcemia, aumentos LDH, aumentos de la lisocima, etc.) [4].

- **Diagnóstico Diferencial**

- Las reacciones leucemoides y las pancitopenias no leucémicas no presentan blastos leucémicos en médula ósea.
- En las médulas hipoplásicas es difícil diferenciar entre leucemia aguda, anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos, requiriendo toda la batería diagnóstica disponible y la realización de biopsia de médula ósea para llegar al diagnóstico de certeza.
- En las recuperaciones medulares de agranulocitosis (yatrogénica o infecciosa) se observa una gran proliferación promielocitaria en médula que se resuelve espontáneamente (pseudoleucemia) [9].

- **Tratamiento**

1. **TERAPIA DE SOPORTE:**

- a. Mantener la hemoglobina por encima de 9-10gr/dl mediante concentrados de hematíes y las plaquetas por encima de $20 \times 10^9 / l$ mediante concentrados de plaquetas o tromboféresis de donantes.
- b. Administrar plasma fresco congelado (PFC) o crioprecipitados para el tratamiento de la CID.
- c. Realizar profilaxis antiinfecciosa con quinolonas orales.
- d. En el caso de aparición de fiebre y tras la toma de los diversos cultivos, administrar tratamiento antibiótico empírico con asociaciones de antibióticos de amplio espectro a dosis máximas por vía endovenosa (según protocolos) y mantener al paciente con medidas de aislamiento.

- e. Administrar granulocitos procedentes de aféresis en sepsis documentadas que no responden al tratamiento antibiótico.
- f. Prevenir la nefropatía úrica con la hiperhidratación, alcalinización urinaria y Alopurinol; las náuseas con los antieméticos actuales (Ondansetron, Granisetron, etc.) y realizar protección gástrica.
- g. Paliar el dolor si se presenta, con las pautas analgésicas convencionales (en escalera).
- h. Es necesario un soporte psicológico adecuado, no sólo en la crisis emocional inicial, sino también a medida que las expectativas de vida se prolongan (miedo a la recaída, depresión, disminución de la autoestima, disfunciones sexuales, etc.) [6].

2. TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

- a. La quimioterapia citotóxica se basa en el concepto de que la médula contiene dos poblaciones competitivas de células (leucémicas y normales) y que, para que se logre la recuperación de la hemopoyesis normal, se necesita la supresión profunda de las células leucémicas hasta que no se detecten morfológicamente en los aspirados y/o biopsias medulares.
- b. Recordar que, al contrario que en las leucemias agudas linfoblásticas (LAL), las drogas citotóxicas utilizadas en las LMA son menos selectivas para la población leucémica, lo que unido a la escasa reserva medular y a la mayor edad de los pacientes, determina una intensa mielosupresión.
- c. El tratamiento por lo común se inicia con dos o más fármacos que incluyan una Antraciclina o un antibiótico antraquinónico y el Arabinósido de Citosina (tratamiento de inducción a la remisión).

En el tratamiento de las leucemias agudas se distinguen diferentes fases:

- 1- Quimioterapia de inducción con la finalidad de lograr una remisión completa. Se combinan citarabina (arabinósido de citosina) a 100-200 mg/m²/día por 7 días y una antraciclina (daunorrubicina) a 30-50 mg/m²/día por 3 días.
 - 2- Tratamiento postrremisión con el objetivo de retrasar o evitar la recaída y conseguir una supervivencia prolongada, teniendo 2 opciones: quimioterapia intensiva con altas dosis de citarabina (400 mg/m²/día por 5 días) y el T.M.O (trasplante de médula ósea) alogénico o el auto trasplante.
 - 3- Tratamiento de continuación con administración de fármacos durante 24-36 meses lo que no ofrece mayores ventajas en la supervivencia a largo plazo en comparación con pacientes portadores de L.L.A..
- d. Se observa escasa o mala respuesta en pacientes con LMA secundarias a quimio o radioterapia anterior, en portadores de síndromes mielodisplásicos previos y en ancianos.
- e. El Ácido Transretinoico logra un 90% de remisiones completas en pacientes afectados de LMA-M3, mediante un proceso de diferenciación "in vivo" de las células leucémicas.
- f. Los candidatos al Trasplante de Médula Ósea (TMO) alógena deben de ser transfundidos con productos hemáticos sin virus citomegálico (salvo que sean portadores positivos).
- g. Una vez conseguida la remisión y para evitar la recaída (menos de 6 meses en evolución natural) es preciso continuar con un tratamiento de post-remisión (consolidación) o incluir al paciente en programa de TMO (TAMO), alogénico (si existe donante HLA compatible) o autólogo por cultivos celulares

de sangre periférica (TASP), siempre que cumpla los criterios de indicación del TMO.

- h. Actualmente se consiguen tasas de remisión cercanas al 80-90% en niños, 70% en adultos jóvenes, 50% en personas de edad intermedia y 25% en los ancianos. La media de supervivencia es de aproximadamente 12 m. Si se logra remisión, 25% vivirán alrededor de 2 años y un 10% alrededor de 5 años. Actualmente con el TMO en primera remisión completa se logran porcentajes de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años de entre 30 y el 50%, según sea autólogo o alogénico [3].
- i. El tratamiento de inducción tiene el objetivo de lograr remisión clínica y hematológica, posteriormente tratamiento de consolidación para erradicar las células residuales y después tratamiento de intensificación con el objetivo de erradicar la enfermedad mínima residual "oculta". El tratamiento de mantenimiento no ha demostrado beneficio en pacientes con L.M.A. El T.M.O. autólogo tiene similar respuesta que la quimioterapia, no así el alogénico.

B. Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

Proliferación clonal de células linfoides inmaduras morfológicamente constituidas por linfoblastos [7].

- **Etiología y Patogenia**

- Es la forma más frecuente de leucemias en niños (80-90%) y antes de los 15 años de vida ocupa el segundo lugar entre las neoplasias más comunes.
- Su máxima incidencia es en niños menores de 10 años.

- Existen algunos tipos de leucemias T y linfomas producidos por virus (HTLV-I y Epstein Barr), pero por lo demás sirven las mismas consideraciones que en las LMA [2].

- **Clasificación**

Como en las anteriores, se utiliza la morfología del grupo FAB, que las divide en tres tipos:

L1	La más frecuente en niños (típica). 63-74%.
L2	La más frecuente en adultos (atípica). 12-36%.
L3	El menos frecuente y de peor pronóstico (parecido al linfoma de Burkitt). <5%.

Según la estirpe mayoritaria de los linfoblastos (B ó T) existe otra clasificación inmunológica que las divide fenotípicamente en Pre-B precoz, Pre B, B y T.

Mediante la evaluación del cariotipo pueden subclasificarse citogenéticamente en otros cuatro grupos, ya que este tipo de leucemias presenta frecuentemente traslocaciones cromosómicas [1].

- **Clínica**

1. Como en las anteriores, el cuadro clínico es consecuencia de la falta de producción de células hemáticas normales, al ser sustituida la población medular por células leucémicas.
2. Anemia (S. Anémico)

3. Trombopenia (S. Hemorrágico)
4. Neutropenia (S. Febril)
5. Es frecuente la linfadenopatía moderada (50-75% de los pacientes) y la hepato-esplenomegalia de leve a moderada (75%).
6. Las LLA, a diferencia de las LMA, nunca están precedidas por mielodisplasias previas.
7. En los niños hay que tener en cuenta los "dolores óseos", que puede ser el síntoma de presentación de la enfermedad, y realizar un examen testicular (afectado en el 1% de los pacientes). El S.N.C.(sistema nervioso central) se afecta entre el 3 y 5%, provocándose síndrome de hipertensión intracraneana, afección localizada y hemorragias [9].

- **Laboratorio**

1. Las generalidades son similares a las leucemias mieloides agudas y el diagnóstico de LLA se establece por la presencia de más del 30% de linfoblastos en la médula ósea, diferenciados mediante la morfología citoquímica e inmunofenotipo.
2. El diagnóstico de LLA en el S.N.C. existe cuando aparezcan células leucémicas (independientemente de su número) en el frotis de un centrifugado de LCR y /o cuando hay infiltración de pares craneales [8].
3. Se considera de mal pronóstico la alteración cromosómica denominada cromosoma philadelfia: traslocación (9q;22q), la que se observa en menos del 1 % de los pacientes portadores de L.L.A.

- **Diagnóstico Diferencial**

1. El principal, diferenciar entre las LLA y las LMA.
2. Anemia aplásica.
3. Infiltración medular por tumores no hematopoyéticos de células redondas pequeñas: neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y carcinoma pulmonar de células pequeñas.
4. Enfermedades infecciosas: mononucleosis y difteria.
5. Linfoma no Hodgking con afección medular (cuando la infiltración medular es menor de un 25% de células blásticas y cuando la presentación clínica es esencialmente tumoral [10].

- **Tratamiento**

Las consideraciones generales son similares a las de la LMA en cuanto a la terapia de soporte.

LLA del Adulto

- a) El esquema de tratamiento es similar actualmente a los regímenes pediátricos más agresivos, con inducción (Vincristina, Prednisona, Daunorrubicina y Asparraginas), consolidación (Ciclofosfamida, Arabinósido de Citosina y 6-Mercaptopurina), mantenimiento oral (Mercaptopurina y Metrotrexate) por 2.5-3 años.
- b) Con estos esquemas se han logrado avances en las pacientes de buen pronóstico, siendo aún escasos en pacientes ancianos, con recuentos leucocitarios elevados o hiperleucocitarios y/o con cromosoma Filadelfia positivo [3].

La remisión completa se define como:

- Ausencia de síntomas y signos clínicos atribuibles a la enfermedad. Examen de Líquido cefalorraquídeo normal.
- Hemograma normal y ausencia de blastos en extendido periférico.
- Medulograma con menos de un 5 % de blastos y celularidad al menos moderada [10].

➤

La remisión parcial se define como : disminución del 50% o más de blastos en sangre periférica y entre el 5-25 % de blastos en médula ósea con persistencia de sintomatología.

El tratamiento se realiza en varias fases:

- ❖ Inducción a la remisión con el fin de destruir la mayoría de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal y el bienestar del paciente. Se utilizan fármacos como antraciclina además de vincristina y prednisona y asparginasa.
- ❖ Tratamiento postrremisión con el objetivo de destruir las células residuales que han sobrevivido en la etapa previa. Es intensivo.
- ❖ Profilaxis del S.N.C: Se administran fármacos intratecales como metotrexate, citosina y corticoides o radioterapia craneal solo en pacientes de alto riesgo con hiperleucocitosis al momento del diagnóstico.
- ❖ Tratamiento de mantenimiento de la remisión: Tiene el objetivo de destruir los últimos vestigios de leucemia

residual utilizando fármacos como mercaptopurina 50-90 mg/m²/día vía oral y metotrexate a dosis 15-20 mg/m²/semanal vía oral o intramuscular por 2-3 años consecutivos.

- **Curso y Pronóstico**

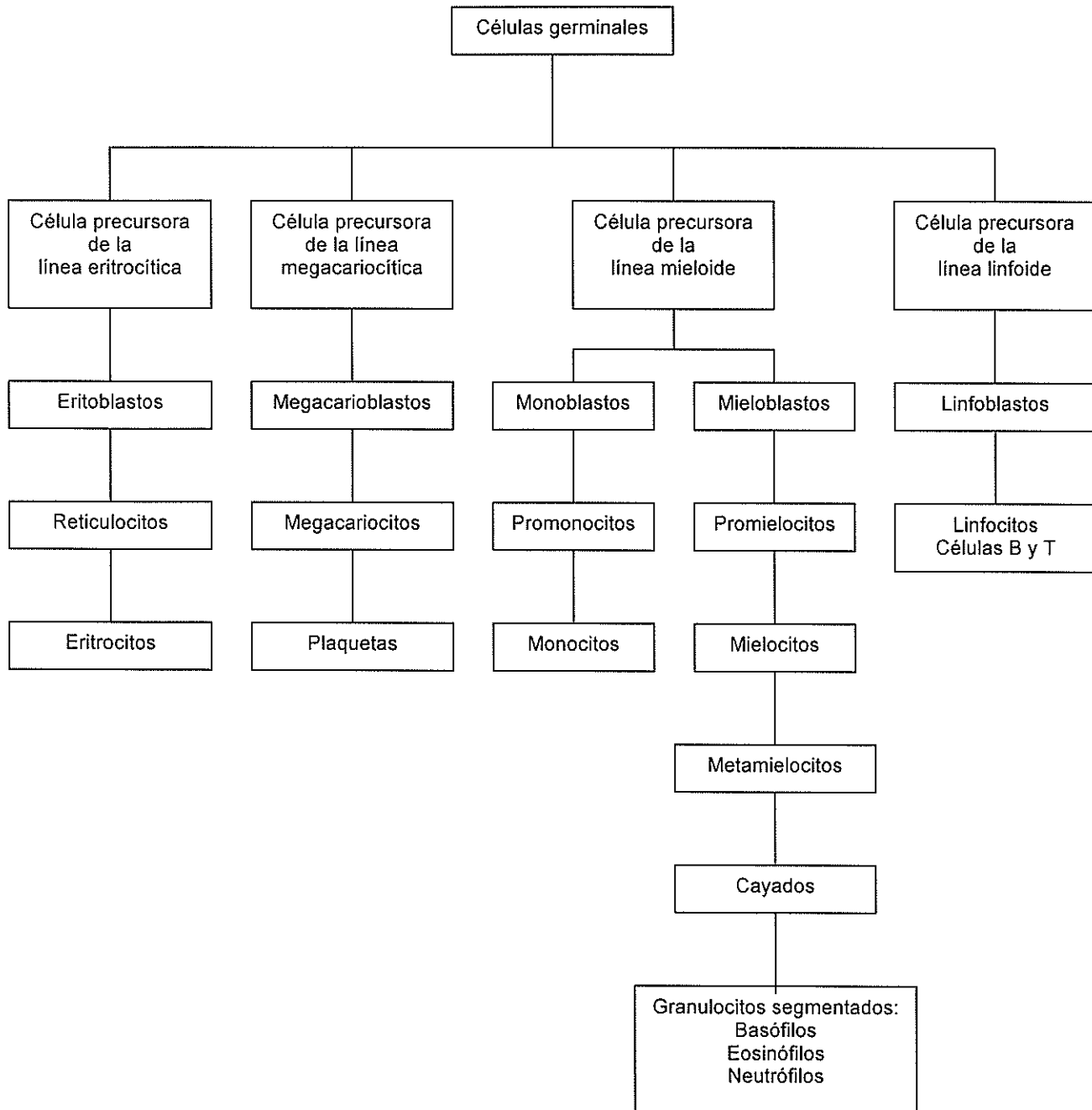
- a. Las dos variables pronósticos más importantes son el recuento leucocitario inicial y la edad; cuanto más elevadas sean las cifras de uno y otra peor será su pronóstico.
- b. Aproximadamente del 50 al 75% de los adultos con LLA recaen después de la primera remisión, pudiéndose lograr una segunda en un 50% de ellas. Las que presentan cromosoma Filadelfia (+) recaen en el 100% de los casos.
- c. En la actualidad se curan un 70-80% de las pediátricas y entre un 25 y 40% de las del adulto (supervivencia libre de enfermedad a los 5 años) [8].

- **Trasplante de Médula Ósea**

1. En la actualidad el TMO en primera remisión completa no ha demostrado ventaja alguna con respecto a la quimioterapia de consolidación intensiva, dada la efectividad curativa de ésta con los actuales esquemas terapéuticos.
2. Estaría indicado en pacientes de "alto riesgo" (hiperleucocitosis mayor de 100 por 10⁹ /l, afectación del S.N.C., cromosoma Filadelfia (+) y traslocación (4;11) en primera remisión completa, en pacientes con resistencia inicial al tratamiento y en pacientes con recaída en los dos años primeros de tratamiento

en segunda remisión completa, consiguiendo en estos casos entre un 40 y 50% de supervivencia libre de enfermedad a los cuatro años con el alogénico y entre un 25 y 30% con el autólogo [4].

Proceso de maduración de diversas líneas de células sanguíneas originadas a partir de las células germinales.



Material y Método

Tipo de Estudio:

Descriptivo, retrospectivo.

Universo:

Todos los pacientes diagnosticados con leucemia aguda en el Hospital Dr.Roberto Calderón (H.D.R.C.).

Muestra:

La conformaron 109 personas diagnosticadas con leucemias agudas en el HDRC, durante el período de estudio.

Criterios de Inclusión:

- Persona de 16 años o más diagnosticada con leucemia aguda.
- Leucemia aguda diagnosticada en el período de Enero del 2001 al 2004.

Criterios de Exclusión:

- Persona menor de 16 años.
- Diagnóstico no confirmado.
- Leucemias agudas secundarias a transformación de síndromes mieloproliferativos crónicos, mielodisplásicos, drogas citotóxicas y radiaciones.

Recolección de Información:

La información se obtuvo del expediente clínico (fuente secundaria) del paciente, en el Departamento de Medicina Interna del Hospital en estudio, la cual se registró en una ficha de recolección (ver anexo) según los objetivos del estudio.

La recopilación y procesamiento de la información fue llevada a cabo por el investigador mediante la revisión de los expedientes clínicos. Inicialmente se realizó la búsqueda en el sistema informático del departamento de estadísticas y archivos de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que fueron ingresados en las salas de Medicina Interna en Enero 2001-2004 y se cotejó con el libro de registro de ingresos de las salas de varones y mujeres.

Para la confirmación diagnóstica de los pacientes se verificó en el departamento de patología la existencia de reporte histopatológico de biopsia de médula ósea, analizados por especialista en dicha área, el cual cuenta con 7 años de experiencia. El diagnóstico también se corroboró con reportes morfológicos de extendido periférico y aspirado medular (en los cuales se empleo tinción Wright) del libro de registro del servicio de Hematología, los que son analizados por hematólogos previamente.

Procesamiento de la Información:

La información se procesó con el paquete estadístico EPI-INFO Versión 6.0. A los resultados obtenidos se les determinó frecuencia, porcentaje y medidas de tendencia central y se presentan en cuadros y gráficos.

Resultados:

En el estudio sobre el comportamiento clínico de las leucemias agudas en el Departamento de Medicina Interna, Unidad de Hematología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de Enero 2001 al 2004, se encontraron los siguientes resultados:

La edad de los pacientes (cuadro N° 1) fue en promedio de 33.9 años con una desviación estándar de 18.19. De los 109 pacientes, 64 pacientes (58.72%) pertenecían al sexo masculino y 45 (41.28%) al sexo femenino. En relación a la ocupación en su mayoría eran agricultores (29.35%), seguidos por amas de casa (27.52%) y estudiantes (21.10%). La procedencia de los pacientes en mayor proporción eran de área rural (63.3%).

En cuanto al tipo de Leucemia aguda (gráfico N° 1) predominó la LMA con 57 casos (52.29%) respecto a la L.L.A con 52 casos (47.71%).

De los pacientes portadores de L.M.A (52.29%), el 38.53% presentaban la variedad M4 (mielomonocítica), el 9.18% M2 (mieloblástica diferenciada) y el 4.58% M3 (promielocítica). Respecto a los pacientes portadores de L.L.A (47.71%), el 27.52% presentaban la variedad L1 (típica), el 19.26% L2 (atípica) y el 0.92% L3 (parecida al linfoma Burkitt).

Como se puede observar (cuadro N° 2) el tiempo de duración del diagnóstico en promedio fue de 7.9 días $\pm$ 3.47.

En relación a la presentación clínica inicial según el tipo de leucemia aguda (cuadro N°3), en ambos tipos predominó el síndrome febril en 74 pacientes (38 y 36 pacientes para L.L.A y L.M.A respectivamente), seguido del síndrome anémico con 69 casos (29 y 40 pacientes para L.L.A y L.M.A respectivamente). Cabe hacer mención que 22 pacientes presentaron infiltración extramedular (8 y 14 pacientes para L.L.A y L.M.A

respectivamente) como primera manifestación de la enfermedad, uno de los cuales debutó con infiltración a testículo y otro con masa abdominal e infiltración ósea siendo ambos portadores de L.L.A y un paciente con infiltración a encías portador de L.M.A, los restantes pacientes presentaron infiltración a hígado, bazo y ganglios linfáticos.

La condición de egreso de los pacientes (cuadro N° 4) muestra que el 29.35% fueron egresados de alta sin tratamiento, seguidos por 22.02% de pacientes que recibieron tratamiento y lograron remisión parcial, con un porcentaje de fallecidos de 19.27% y 13.76% de abandonos.

De acuerdo al tipo de leucemia aguda la condición de egreso (cuadro N° 5), alta sin tratamiento fueron 15 pacientes portadores de L.M.A y 17 con L.L.A, de los fallecidos 13 pacientes presentaban L.M.A y 8 L.L.A, lograron remisión parcial posterior al tratamiento 17 pacientes con L.M.A y 7 con L.L.A y remisión completa 6 con L.M.A y 11 con L.L.A.

En lo referente al recuento de glóbulos blancos por mm³ según el tipo de leucemia aguda (cuadro N° 6), en ambos tipos predominó el conteo mayor de 50,000xmm³ (32 y 32 pacientes para L.L.A y L.M.A respectivamente). De los pacientes que presentaron conteo menor del valor normal (4,000-10,000) 3 eran portadores de L.L.A y 7 de L.M.A.

Discusión de Resultados

En las características sociodemográficas de los pacientes se evidenció que la edad promedio es de 34 años, coincidiendo en cierta forma con lo referido por la literatura médica que señala aumento del riesgo de padecer la enfermedad a partir de los 20 años, aunque el riesgo es de hasta 12.2 en personas mayores de 60 años, en donde predomina la L.M.A igual que en el estudio pero en edades menores lo que podría explicarse por la escasa población mayor de 60 años en Nicaragua, a pesar de que la esperanza de vida en nuestro país para el año 2003 era de 69.68 años, tal vez no permite que la enfermedad pueda expresarse en dicha población según nuestra esperanza de vida. En el estudio predominó el sexo masculino (58.72%), corroborando el hecho de que existe ligero predominio por dicho sexo respecto a esta enfermedad. La ocupación predominante de los pacientes fue agricultura, lo que guarda relación con la exposición laboral con agentes químicos (plaguicidas, herbicidas) especialmente derivados del benceno, potente leucemógeno, aunque cabe mencionar que se ha observado incremento de la incidencia en poblaciones con mayores recursos económicos como por ejemplo la población judía. También el hecho de que la mayoría de los pacientes procedan del área rural guarda relación con la ocupación que desempeñan, aunque se ha demostrado que no existen diferencias significativas en cuanto a la distribución geográfica, racial y social pero guarde relación con ocupación agricultor la que predomina en áreas rurales.

En cuanto al tipo de leucemia aguda predominó la L.M.A lo que se confirma con lo mencionado en la epidemiología mundial donde se ha establecido que ésta es más frecuente en adultos con un pico de incidencia entre los 40-60 años aumentando progresivamente el riesgo y las L.L.A más frecuentes en la infancia con un pico de incidencia entre los 2-9 años. Es comparable el porcentaje de presentación de las variedades de L.M.A con lo reportado en la literatura donde la M4 representa el 15-20% (en el estudio el 38.53%), la M2 el 30% (en el estudio el 9.8%) y la M3 el 5-10% (en el

estudio el 4.58%), sin reportarse otras variedades en los pacientes las que representan entre el 2-4% a nivel mundial, esto tiene su explicación en que estas variedades son más difíciles de diagnosticar únicamente con morfología, especialmente la Mo y M7 que es lo único disponible en nuestro medio, requiriendo tinciones especiales. Respecto a las L.L.A se reporta que la variedad L1 (más frecuente en la infancia) representa el 63-74%, en el estudio el 27.52%; la L2 (más frecuente en el adulto) representa el 12-36%, en el estudio el 19.26%; y la L3 (más rara y de peor pronóstico) representa menos del 5%, en el estudio el 0.92%.

El tiempo de duración del diagnóstico en promedio fue de 8 días, considerando que el mismo es un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad al iniciar tratamiento más tempranamente, idealmente se debería realizar desde el ingreso hospitalario pero por limitantes de tipo económica, limitaciones de infraestructura, medios y tecnología del hospital esto no se ha podido lograr.

Respecto a la presentación clínica inicial para ambos tipos de leucemias agudas predominó el síndrome febril en un 32.46%, el cual se encuentra en el 61% de los casos a nivel mundial, consecuencia en su mayoría de procesos sépticos y más raramente por la enfermedad en sí, continuando el síndrome anémico en 30.26%, debido a invasión tumoral de médula ósea, siendo más grave en la L.L.A . Respecto a la infiltración extramedular la que se presenta con crecimiento de ganglios linfáticos, hígado, bazo, testículo, principalmente se observó en mayor proporción en pacientes con L.M.A (14) que L.L.A (8). EN los fundamentos de hematología se menciona que la leucemias con componente monoblástico infiltran las encías con mayor frecuencia que las L.L.A y que las L.L.A de linfocitos T con frecuencia generan crecimiento del timo.

En lo referente a la condición de egreso de los pacientes con leucemias agudas, podemos observar que el 29.35% de estos egresaron de alta sin tratamiento principalmente por falta de recursos económicos para adquirir la quimioterapia no disponible en el hospital, lo que constituye uno de los factores de peor pronóstico que guarda relación con disminución de la supervivencia puesto que no se logra remisión completa posterior al tratamiento; seguidos en porcentaje los pacientes que recibieron tratamiento y lograron remisión parcial con un 22.02% donde podrían influir factores para no lograr remisión completa como edad avanzada, comorbilidad, alteraciones cromosómicas o anomalías citogenéticas que no podemos detectar en nuestro medio (Ej: cromosoma philadelfia, traslocación 11q 23, e.t.c) y que implican un factor pronóstico extremadamente malo, lo que permitiría estratificar a los pacientes en alto riesgo para recibir una terapia más intensiva; un 19.27% de fallecidos por la gravedad de la enfermedad.

De acuerdo a la condición de egreso según el tipo de leucemia aguda es importante mencionar que la mayoría de fallecidos eran portadores de L.M.A (13) respecto a L.L.A (8), lo que tendría su explicación por ser la mayor cantidad de casos reportados L.M.A y/o porque fue mayor la proporción de pacientes que lograron remisión clínica completa en la L.L.A, debido a que los avances terapéuticos han permitido que actualmente se curen más niños y aproximadamente 1/3 de la población adulta con L.L.A mientras que en el caso de las L.M.A los avances terapéuticos han sido menos notables y las cifras de curación oscilan entre 15-25%.

El conteo de glóbulos blancos x mm³ predominó en > 50,000 para ambos tipos de leucemias agudas, lo que guarda estrecha relación con lo referido por la literatura médica de que el recuento leucocitario mayor de estas cifras constituye un factor de mal pronóstico porque influye en la duración de la remisión como en la supervivencia, considerándose a este tipo de pacientes como de alto riesgo para desarrollar leucoestasis principalmente de S.N.C de evolución mortal. Se produce retraso en el

diagnóstico, dado que en muchos casos se tratan como si fuesen otras enfermedades demorándose así su traslado a un centro especializado como éste .

Tanto el recuento de glóbulos blancos (más que la hemoglobina y plaquetas) como la edad siguen siendo hasta en la actualidad factores pronósticos importantes en cualquier tipo de leucemia aguda.

Conclusiones

- ↳ La edad promedio de los pacientes con leucemia aguda fue de 34 años , del sexo masculino (64 pacientes), ocupación agricultores y amas de casa en su mayoría con procedencia de área rural (63.30%).
- ↳ El tipo de leucemia aguda predominante fue la LMA, donde el tiempo de duración del diagnóstico de los pacientes fue en promedio de 8 días.
- ↳ La presentación clínica inicial de los pacientes fue el síndrome febril en su mayoría, con 32 pacientes egresados de alta sin tratamiento y registro de 21 fallecidos.
- ↳ El recuento de los glóbulos blancos x mm³ de los pacientes muestra que en su mayoría eran mayores de 50,000 lo que guarda relación con el mal pronóstico..

Recomendaciones

- ↳ Mejorar las condiciones de infraestructura, medios diagnóstico y terapéuticos para una mejor atención a este tipo de pacientes.
- ↳ Capacitar al personal de salud en el conocimiento y manejo de ésta enfermedad.
- ↳ Desarrollar campañas educativas a la población, para la detección temprana y oportuna de esta patología, lo cual contribuirá a un mejor pronóstico de los pacientes.
- ↳ Realizar estudios que contribuyan al conocimiento y detección de factores de riesgo que puedan estar contribuyendo al desarrollo de la enfermedad.

Bibliografía

1. Bennetts, Catovsky D., Daniel M. **La clasificación Morfológica de las Leucemias Agudas: Correlación Clínica**. Editorial BJ Hematología. 1998. Barcelona, España.
2. Cotran Kumar Robbins. Patología Estructural y Funcional Robbins. 4ta. Edición. Volumen II, 1990.
3. G. J. Ruiz Arquelles. Fundamentos de Hematología. 2da. Edición. Editorial Médica Panamericana. 1999.
4. Greaves MF, Pegram SM. Epidemiology of Acute Leukemia Subtypes. Background and First Report. 1985.
5. Heatch CW Jr. Epidemiology and Hereditary aspects of Acute Leukemia. Eds. Neoplastic diseases of the blood. 2da. Edición. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991.
6. Isselbacher, BraunWald, Wilson,... Principios de Medicina Interna Harrison. 13va. Edición. Editorial Iberoamericana. McGraw Hill. Volumen II, 1994.
7. James Nachman, Md. Leucemias Agudas en Adultos Jóvenes. Editorial Médica Panamericana. 1990.
8. Konior G, Leventhal B. Immunocompetence and prognosis in Acute Leukemia. Semin. Oncol. 3, 1976.

9. Lichtman MA. Clasificación y Manifestaciones Clínicas de desórdenes de las Células Madres Hematopoyéticas. Edit. Hematología. 4ta. Edición. New York, McGraw Hill. 1990.
10. Ribera Santasuna JM, Sierra Gil J, Rozman c. Leucemias Agudas. Medicina Interna. 12va. Edición, Barcelona Doyma, 1992.
11. Beutler E, Lichtman M, Coller B, et al. Williams Hematology. 6th edition 2001.

Anexos

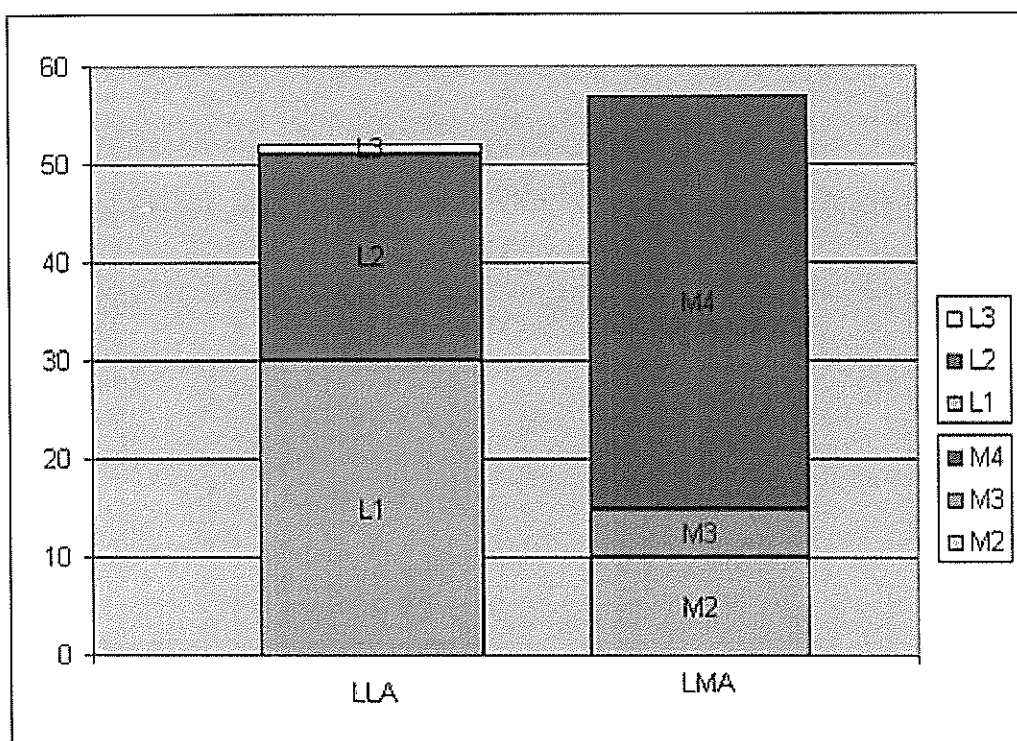
Cuadro N° 1**Características socio-demográficas de los pacientes**

n = 109	
Edad – años	
Media $\pm$ DS	33.9 $\pm$ 18.19
Rango	16.1-84.1
Sexo – N° (%)	
Masculino	64 (58.72)
Femenino	45 (41.28)
Ocupación – N° (%)	
Agricultor	32 (29.35)
Ama de casa	30 (27.52)
Estudiante	23 (21.10)
Profesional	3 (2.75)
Otras	21 (19.26)
Procedencia	
Rural	69 (63.30)
Urbano	40 (36.70)

DS (desviación estándar).

Gráfico N° 1

Tipo de leucemia aguda



Cuadro N° 2

Tiempo de duración del diagnóstico

n = 109	
Tiempo – días	
Media $\pm$ DS	7.9 $\pm$ 3.47
Rango	2-25

Cuadro N° 3

Presentación clínica inicial de las leucemias

	LLA n = 52 (%)	LMA n = 57 (%)	TOTAL n = 109 (%)
Síndrome Anémico	29 (12.72)	40 (17.54)	69 (30.60)
Síndrome Febril	38 (16.67)	36 (15.79)	74 (32.46)
Síndrome Hemorrágico	26 (11.40)	37 (16.23)	63 (27.63)
Infiltración Extramedular	8 (3.51)	14 (6.14)	22 (9.65)

Cuadro N° 4

Condición de egreso de los pacientes

	n = 109	%
Tratamiento y Remisión completa	17	15.60
Tratamiento y Remisión Parcial	24	22.02
Abandono	15	13.76
Fallecido	21	19.27
Alta sin tratamiento	32	29.35

Cuadro N° 5

Condición de egreso según tipo de leucemia

	L.L.A n=52 (%)	L.M.A n=57 (%)	TOTAL n=109 (%)
Tratamiento y Remisión completa	11 (10.09)	6 (5.50)	17 (15.60)
Remisión Parcial	7 (6.42)	17 (15.39)	24 (22.01)
Abandono	9 (8.26)	6 (5.50)	15 (13.76)
Fallecido	8 (7.34)	13 (11.93)	21 (19.27)
Alta sin tratamiento	17 (15.60)	15 (13.76)	32 (29.36)

Cuadro N° 6

Recuento de glóbulos blancos según tipo de leucemia

	LLA n = 52 (%)	LMA n = 27 (%)	TOTAL n = 109 (%)
Menor de 4,000	3 (2.76)	7 (6.41)	10 (9.17)
4,000-10,000	3 (2.76)	2 (1.82)	5 (4.58)
10,000-50,000	14 (12.84)	16 (14.67)	30 (27.52)
Mayor de 50,000	32 (29.35)	32 (29.35)	64 (58.71)

FICHA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

1. Datos Generales

- Número de Expediente
- Edad
- Sexo
- Ocupación
- Procedencia: - Rural
 - Urbana

2. Datos Clínicos

- Tipo de Leucemia Aguda
- Tiempo de Duración del Diagnóstico (días)
- Presentación Clínica Inicial
 - Síndrome Anémico
 - Síndrome Febril
 - Síndrome Hemorrágico
 - Infiltración extramedular

3. Condición de egreso del Paciente

- Tratamiento y Remisión Completa
- Tratamiento y remisión Parcial
- Abandono
- Fallecido
- Alta sin tratamiento

4. Conteo de Glóbulos Blancos x mm³ al Momento del Diagnóstico

