UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

Clasificación de translocaciones cromosómicas en pacientes con leucemia linfoblástica.

Hospital Roosevelt, Guatemala, septiembre 2018.
TESIS DE GRADO

JOSÉ RODRIGO OLIVA ECHEVERRÍA
CARNET 11584-12

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, OCTUBRE DE 2018
CAMPUS CENTRAL

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

Clasificación de translocaciones cromosómicas en pacientes con leucemia linfoblástica.

Hospital Roosevelt, Guatemala, septiembre 2018.
TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

POR
JOSÉ RODRIGO OLIVA ECHEVERRÍA

PREVIO A CONFERÍRSELE

EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADO

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, OCTUBRE DE 2018
CAMPUS CENTRAL

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR

RECTOR:	P. MARCO TULIO MARTINEZ SALAZAR, S. J.
VICERRECTORA ACADÉMICA:	DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO
VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN:	ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO
VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA:	P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.
VICERRECTOR ADMINISTRATIVO:	LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS
SECRETARIA GENERAL:	LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DECANO:	DR. EDGAR MIGUEL LÓPEZ ÁLVAREZ
VICEDECANO:	DR. DANIEL ELBIO FRADE PEGAZZANO
SECRETARIA:	LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN
DIRECTOR DE CARRERA:	MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

LIC. JUDITH IVON PINEDA PALMA

TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN

MGTR. MA. TERESA GUADALUPE SOTELO GUZMÁN DE AGUILAR

LIC. NANCY VIRGINIA SANDOVAL PAIZ

LIC. SAMUEL ALEJANDRO JOVEL BANEGAS

Universidad Rafael Landívar
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina
Comité de Tesis

VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS
ASESOR DE INVESTIGACION

Guatemala, 1 de septiembre de 2018

Comité de Tesis
Departamento de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me complace informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: ***CLASIFICACIÓN DE TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA. Hospital Roosevelt, Guatemala septiembre 2018*** del estudiante ***José Rodrigo Oliva Echeverría*** con ***carné N° 1158412***, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

Dra. Judith I. Pineda Palma
MEDICO HEMATÓLOGO
COL. 14,298

Dra Judith Ivón Pineda Palma
Asesora de Investigación

Universidad Rafael Landívar
Tradición Jesuita en Guatemala

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
No. 091074-2018

Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado del estudiante JOSÉ RODRIGO OLIVA ECHEVERRÍA, Carnet 11584-12 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09829-2018 de fecha 17 de octubre de 2018, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado

Clasificación de translocaciones cromosómicas en pacientes con leucemia linfoblástica.
Hospital Roosevelt, Guatemala, septiembre 2018.

Previo a conferírsele el título de MÉDICO Y CIRUJANO en el grado académico de LICENCIADO.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 23 días del mes de octubre del año 2018.

LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN, SECRETARIA
CIENCIAS DE LA SALUD
Universidad Rafael Landívar

DEDICATORIA

A mi padre Rony y mi madre Claudia

Por ser mi inspiración en todo, por ser mis guías, mis modelos a seguir y más que nada por su amor.

A Juan Diego y Paulina

Por la ayuda incondicional, consejos y tolerancia.

Dra. Pineda

Gracias por la paciencia, accesibilidad e ilustración durante todo el proceso.

RESUMEN

Antecedentes: la leucemia linfoblástica (LLA) es una de las enfermedades neoplásicas de las células precursoras linfoideas, afectando en la maduración en fases agudas. La clasificación de la enfermedad se deduce mediante el cariotipo evidenciando translocaciones cromosómicas, dependiendo de las translocaciones cromosómicas. Actualmente no existen investigaciones sobre el tema en Guatemala. **Objetivo**: clasificar las translocaciones cromosómicas en pacientes leucemia linfoblástica. **Diseño**: estudio retrospectivo, analítico. **Lugar**: Unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt. **Materiales y Métodos**: se revisaron expedientes del 2015 al 2017, donde se encontraron 112 casos de LLA. Se empleó una ficha para la recolección de datos, se tabuló la información, a la cual se realizó descripción y análisis de resultados. **Resultados**: el 50% fue femenino. El 34% estaban en edad adulta (35 a 65 años). 46% de la población reside en la región metropolitana. El 29% se encontró en remisión completa. **Conclusiones**: se encontró que el 16% de los pacientes presentan transcritos, la mortalidad de los pacientes fue de 20%, la sobrevida de los pacientes es disminuida en pacientes con translocaciones que sin presencia de transcritos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN……..……..……..1

2. JUSTIFICACIÓN……..……3

3. MARCO TEÓRICO…….……..4

3.1Cáncer
3.1.1. Definición……..……..4

3.1.2. Fisiopatología…….……4

3.1.3. Epidemiologia del Cáncer…..…….....……..5

3.2Leucemia
3.2.1. Historia…….……5

3.2.2 Generalidades…….……6

3.2.3. Epidemiología…….……6

3.2.4. Patogenia……..……..7

3.2.5. Manifestaciones Clínicas.....……7

3.2.6. Diagnóstico……..8

3.2.7. Clasificación……..10

4. OBJETIVOS……..……..13

4.1 Objetivo General……..……..13

4.2 Objetivo Específico.....……13

5. MATERIALES Y MÉTODOS…….……14

5.1 Diseño de estudio……..……..14

5.2 Población……..14

5.3 Muestra…….……14

6. RESULTADOS…..……15

7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS……..……..20

8. CONCLUSIONES……..……23

9. RECOMENDACIONES ……..……..24

10. BIBLIOGRAFÍA…….....25

11.ANEXOS
11.1 Boleta de recolección de datos……..……..27

1. INTRODUCCIÓN

Las patologías hemato-oncológicas, son de las enfermedades más crónicas, malignas y de mal pronóstico. Se han descrito mucho de los factores de riesgo, incidencia, mortalidad y tratamientos. Entre los factores que influyen en la mortalidad están las anomalías cromosómicas. Parte del pronóstico se deriva del tipo de alteración genética que presente cada paciente. (3) Cada translocación o deleción cromosómica que se presenta es un dato importante, tanto para el paciente como para el Hospital Roosevelt de Guatemala, ya que representa una estadística significativa y orienta a la respuesta que cada paciente tendrá al tratamiento.

La leucemia linfoblástica (sinónimo de Leucemia Linfocítica Aguda, LLA*) es una enfermedad neoplásica, debido a la sobre producción de la línea linfocítica en la médula ósea, resultando así en presencia de muchos linfoblástos a nivel medular o periférico. Entre los síntomas más comunes en la LLA se encuentran debilidad muscular, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso sin explicación, presencia de petequias o hematomas con facilidad, dolores articulares, aumento de tamaño en nódulos linfáticos (especialmente en cuello, axila e inguinales) y también se presentan infecciones oportunistas. Esta sintomatología tiene base principalmente en la inmunosupresión que manifiestan los pacientes. (4)

Según algunos estudios la LLA se presenta en casi 40 casos por cada millón de pacientes en Latinoamérica (5), siendo el tipo de leucemia más común y las translocaciones cromosómicas se presentan en cada uno de ellos. Dependiendo de la anomalía presente también se determina la clasificación de la leucemia. Actualmente la Unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt cuenta con una población de 87 pacientes que tienen seguimiento por leucemia y 50 de esos casos son de LLA.

Las translocaciones cromosómicas más comunes en las leucemias de células T, que han sido descritas; y promediadas conforme a la prevalencia son: MLL-ENL t (11:19) en el 0.5% de los casos, HOX11 t (10:14) presentado en el 8%, TAL1 t (1:14) en 12%, LYL1 t (7:9) en 2.5% y HOX11L2 t (5:14) en el 1%. También se describen y asocian translocaciones en leucemias de células B, que son: BCR-ABL t (9:22) en el 25%, re arreglos en MLL teniendo un 10%, cromosomas hipodiploicos con 2%, TEL-AMLI t (12:21) con 2%, MYC t (8:14) con 4% y E2A-PBX1 t (1:19) con 3%. Estos genes afectan a distintos niveles, generando mayor mortalidad al presentarse. Por ejemplo BCR-ABL altera proteínas de fusión como la tirocinquinasa, que señala y controla la proliferación celular. (6)

Las leucemias, son patologías acompañadas de anomalías cromosómicas. Éstas se evidencian en estudios que muestran expresión de genes, comúnmente referidos como translocaciones cromosómicas. Éstas están evidenciadas marcadamente en los pacientes. Dependiendo de la translocación que presenten, existen distintas expectativas al tratamiento, como el mismo tratamiento. No existe una base de datos sobre las distintas translocaciones cromosómicas en los pacientes del Hospital Roosevelt de Guatemala, por lo que el siguiente estudio se plantea investigar la prevalencia de translocaciones cromosómicas en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica en pacientes mayores a 18 años conocidos en el Unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt entre los años 2015 y 2016.

En el estudio se pretende encontrar respuestas estadísticas a las diferentes prevalencias de las translocaciones cromosómicas asociadas a LLA. Las variables a utilizar se determinan de

acuerdo a las distintas translocaciones que se evalúan en INVEGEM que transcriben las siguientes oncoproteínas: BCR/ABL t (9:22), TEL/AML1 t (12:21), MLL/4F4 t (4:11), y E2A/PBX1 t (1:19). Esto se evaluará desde el año 2015 en el Hospital Roosevelt de Guatemala.

2. JUSTIFICACIÓN

El tema a presentar en la investigación toma una población siempre creciente, los pacientes hemato-oncológicos, una de las patologías más común entre estas a nivel mundial, representando del 20 al 40% (1), leucemia linfoblástica. Representan 4 casos por cada millón en Latinoamérica (2). Además de una prueba necesaria para su diagnóstico, clasificación, tratamiento y pronostico, las translocaciones cromosómicas. Estas son anomalías genéticas que se encuentran en todas las patologías neoplásicas, más solo evaluables 4 diferentes en Guatemala. La razón principal del estudio es la ausencia de información sobre la frecuencia de las translocaciones en LLA, con relación a la Unidad de Hemato-oncología del Hospital Roosevelt de Guatemala.

En 2016 se estiman aproximadamente 60,140 casos nuevos de leucemia en Estados Unidos; de esos casos nuevos son 34,000 hombres y 26,000 mujeres. La mortalidad es de 24,400 muertes en el mismo año, de las cuales 14,000 son hombres y 10,000 son mujeres. Es importante describir éste tipo de estadísticas en la unidad de Hemato-Oncología, y generar una base de datos ligada a la misma. (5)

No sólo se plantea una relación directa en incidencia y mortalidad, sino también se debe buscar distintas maneras en las que repercuten las alteraciones cromosómicas de la leucemia. Se busca igualmente la cuantificación y caracterización estadística de la enfermedad en la población. Esto se hizo buscando la incidencia de las 4 translocaciones y también la mortalidad de estos pacientes en el centro hospitalario y generar información estadística sobre la LLA.

La investigación se enfoca en encontrar una relación cuantificada entre la leucemia y las anomalías cromosómicas. Igualmente se busca la manera en que pueda repercutir positivamente en los pacientes, no solo permitiendo conocer más datos sobre su enfermedad, correlacionada de las anomalías cromosómicas, sino también destacando estadísticas positivas, de la relación entre la enfermedad y ciertas características clínicas con la presencia del estas anomalías cromosómicas. Esto debe de verse reflejado en el estudio de los pacientes con LLA que presenten las anomalías ya descritas y observando la incidencia de esta enfermedad generalizada en la población hospitalaria, a manera de poder relacionar las estadísticas de población total, junto con la perteneciente a las anomalías cromosómicas y su mortalidad asociada.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Cáncer

3.1.1. Definición

Cáncer es el nombre con el que se denomina al grupo de enfermedades neoplásicas donde existen células benignas que tienen un crecimiento descontrolado, sin propósito, que progresa a expansiones sin límites. (7)

3.1.2. Fisiopatología

El control de crecimiento normal en las células se basa en el ciclo celular de una célula normal, depende de la división celular que da lugar a dos células idénticas. Cuando se presentan anomalías o daño en una o ambas células, se generan señales de apoptosis, o suicidio celular, de las células dañadas. En la división de las células cancerosas o neoplásicas, se genera una primera mutación en una o un grupo de células, ésta o éstas continúa dividiéndose y generando más mutaciones, generalmente son 4 poblaciones de células mutadas, hasta que se llega al crecimiento descontrolado de las células (Figura 1). Muchos cánceres pueden formar tumores sólidos, y por otro lado existen otros que se asocian, por ejemplo en las células sanguíneas, que no generan un tumor sólido. El término de malignidad que se asocia a esta enfermedad, se refiere a la capacidad de invadir, difundir a tejidos cercanos con estas células anómalas y generar nuevas neoplasias. (8)

Las células cancerígenas se diferencian de las células normales, no solo con la forma descontrolada de crecimiento, disminución de la apoptosis y su capacidad de diseminarse. Las células anómalas difieren de las normales, en la especialización de los tejidos; esto se debe a que la maduración de las células se lleva a cabo posteriormente de haberse dividido adecuadamente, diferenciándose en tipos de células con funciones específicas, mientras las células cancerígenas no lo hacen. Debido a los cambios ya descritos en el cáncer, este puede desarrollarse en cualquier tipo de tejido u órgano. (8)

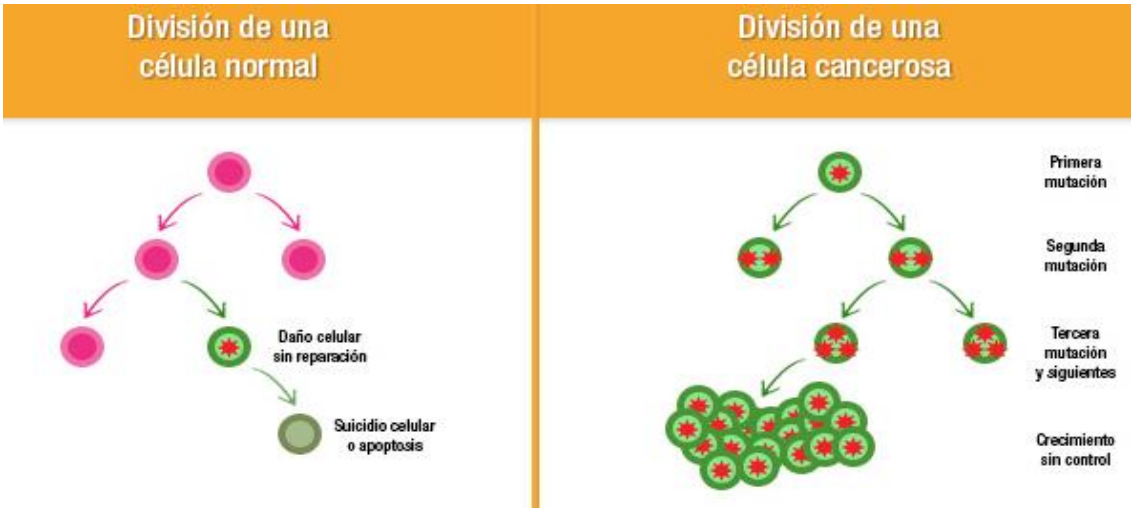


Figura 1. Diferencia de división celular normal, con células cancerígenas. (1)

3.1.3. Epidemiologia del Cáncer

El cáncer en adultos se asocia normalmente a un origen epitelial, tiene mortalidad alta y generalmente se asocia a factores de riesgo como anormalidades genéticas acumuladas o activadas a lo largo de un tiempo. El cáncer puede ser generado por substancias químicas, radiación, gestación o incluso por algunos agentes bacterianos o virales. En 2016 se estima un diagnóstico de 1,600,000 casos nuevos de cáncer, y 600,000 personas que morirán debido a la enfermedad. Los tipos de cáncer más comunes son (en orden de prevalencia): de mama, pulmón y bronquios, próstata, colon y recto, vejiga, melanoma, linfoma no Hodgkin, tiroides, renal, leucemia, endometrio y de páncreas. La incidencia de enfermedades neoplásicas es de 454 por cada 100,000 personas, con una mortalidad de 172 por cada 100,000. La mortalidad es siempre más alta en hombres, 208 por 100,000, que en mujeres, 145 por 10,000. Se estima que alrededor de un 40% de la población en EEUU recibirán el diagnóstico de cáncer a lo largo de su vida. (7)

3.2 Leucemia

3.2.1. Historia

En 1827 un médico francés llamado Alfred Velpeau detalló el primer caso de leucemia. En una paciente de 63 años, con síntomas de fiebre, debilidad, cálculos renales, hepatomegalia y esplenomegalia. Se describió la sangre de esta paciente como “avena” lo que correspondió al aumento de los glóbulos blancos. En 1845 un patólogo llamado J. H. Bennett reportó 12 casos de pacientes con clínica similar, esplenomegalia con cambios de color y consistencia de la sangre, el utilizó el término leucocitemia atribuyendo de nuevo la consistencia de ésta a la leucocitosis. (11)

El término leucemia se introdujo en 1856 por el patólogo Rudolf Virchow, quien describe como un exceso de glóbulos blancos en el síndrome clínico descrito anteriormente por Velpeau y Bennett. El término leucemia, proviene del griego “Leucezmia” solo hace referencia al término sangre blanca; Virchow al no estar seguro de la etiología de la enfermedad decidió llamarlo así. En 1877 un bacteriólogo, Paul Ehrlich, aplicó técnicas hematológicas, generando preparados de sangre secos y coloreándole con diferentes tintes. Evidenció entonces la afinidad de parte del preparado hacia colorantes básicos, ácidos y neutrales. Este estudio demostró la diferenciación en la leucemia de los leucocitos normales a los anómalos. Años más tarde Wilhelm Ebstein acuñó el término leucemia aguda; diferenciando a las leucemias en evolución de las crónicas. Fue en 1879 donde por primera vez se utilizó una punción medular para evaluar la médula ósea y diagnosticar adecuadamente la leucemia. (11) En 1891 Ehrlich especificó métodos para la detección y su distinción. En 1913 se clasificaron las leucemias según su tiempo de evolución, agudas o crónicas. Luego de un estudio más cuidadoso y con detección de la enfermedad, en 1917 se reconoció la alta prevalencia de leucemia en niños menores a 5 años, al mismo tiempo se iniciaron estudios para poder tratar la enfermedad. De los primeros tratamientos intentados fue la aminopterina, un antimetabolito del ácido fólico, el cual demostró su capacidad para generar incluso remisiones de la enfermedad. En 1949 se iniciaron la síntesis de antimetabolitos que intervenían con la síntesis de ácidos nucleicos como la purina y pirimidina, entrando entonces al mercado el 6-mercaptopurina y el alopurinol. (11) En 1962 se introdujo el tratamiento total que consiste en distintas fases:

- Inducción de la remisión
- Consolidación o intensificación
- Tratamiento intratecal o meníngeo preventivo
- Mantenimiento o tratamiento prolongado (2)

Este tratamiento generó un éxito. Cada esquema utilizado en hemato-oncología tiene diferentes tasas de respuesta, en el mismo momento se iniciaron estudios para el comportamiento genético del complejo de histocompatibilidad humano (HLA), el cual es base para el trasplante de medula ósea. (8)

3.2.2 Generalidades

La leucemia linfocítica aguda (también llamada leucemia linfoblástica) es una enfermedad neoplásica de las células sanguíneas. En esta la médula ósea produce más linfocitos de lo normal. Es decir la médula ósea produce sobreproliferación de células malignas progenitoras linfocíticas. Es el tercer cáncer más común en adultos y primero en niños. (7) Existen predisponentes tanto en adultos como niños, entre estos se pueden describir:

- Genéticos por ejemplo Síndrome de Down (este puede asociarse hasta con un riesgo 15 veces mayor, pero presentan mayor sensibilidad a quimioterapia), Síndrome Klinefelter, Síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y anemia de Fanconi. En gemelos monocigóticos, si un gemelo presenta LLA, existe un riesgo de tres a cuatro veces que el otro gemelo lo desarrolle.
- Exposiciones a sustancias químicas como el benceno, éste se encuentra muy frecuentemente en la gasolina, productos de limpieza e incluso en los cigarrillos.
- Ambientales como la exposición a radiación ionizante.
- Se asocia más comúnmente a pacientes blancos, en cuestión de raza, y en hombres que mujeres; las razones aún no son concluyentes. (7)

3.2.3. Epidemiología

La leucemia linfoblástica representa el 12% de las enfermedades neoplásicas de la médula ósea, diagnosticada en EEUU y además el 60% de estos pacientes son menores de 20 años. La LLA tiene dos picos de frecuencia según edades, siendo el primero en pacientes menores a 5 años y el segundo en pacientes mayores a 60 años. Según estudios recientes de la Asociación Americana de Cáncer, es la enfermedad neoplásica más común en pacientes menores a 18 años, además representa el 75% de todas las leucemias diagnosticadas. (10)

La LLA se estima tiene una incidencia en pacientes mayores a 60 años alrededor de 1 en 100,000 habitantes más comúnmente en pacientes hombres que en mujeres, de la misma manera se presenta más en personas caucásicas que negras. (10)

En el año 2000 se generaron 1,930 casos nuevos de LLA en México, con una tasa de 2 casos por cada 100,000 habitantes. Alrededor del 55% fueron hombres, con picos de edad en edad escolar y mayores a 65 años. Este mismo año se identificó a la LLA con una tasa de mortalidad de 3 por cada 100,000 habitantes. Asociando la mortalidad al pico de edad alta (65 años) y mayor mortalidad en pacientes masculinos. (10)

3.2.4. Patogenia

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas, que se multiplican en la médula ósea, sangre y otros tejidos por células neoplásicas hematopoyéticas, se clasifican normalmente de acuerdo a su evolución clínica; aguda y crónica; y según la afección de las células, linfoide y mieloide. Las manifestaciones clínicas más comunes de la leucemia son: astenia, adinamia, fiebre, anemia, sangrado, infecciones, dolor óseo, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía. (8)

La alteración a nivel de genes específicos, protooncogenes, contribuye a la transformación de células hematopoyéticas en células malignas o anómalas. Estas células se ven afectadas en su autorregulación, control de proliferación, diferenciación y apoptosis. (8)

El suceso clonal son mutaciones secuenciales, una de iniciación y otra de promoción. Existen acontecimientos leucogenitos que se encargan de promover las segundas mutaciones. 5 Entre estos los que han sido posible aislar son:

- Gen FLT-3
- Gen PTPN11
- Genes RAS2

En el caso de la LLA los linfocitos no son funcionales contra las infecciones, debido a la falta de diferenciación de las células cancerígenas y desplazamiento de proliferación de las células granulocíticas, secundario a esto las infecciones son recurrentes y además los pacientes con LLA se presentan con inmunosupresión. También esta sobreproducción lleva a dar menos lugar a la producción de diferentes líneas sanguíneas en la médula ósea, como la anemia y la facilidad de sangrado, debido a la disminución de células rojas y plaquetas. (11)

La evolución normal de las células sanguíneas a nivel de la médula ósea se inicia con una célula madre pluripotencial, la cual se diferencia en una célula madre multipotencial sanguínea, que se diferencia a una célula madre mielocítica y célula madre linfocítica, de la mieloide se diferencian plaquetas, glóbulos rojos y granulocitos. A nivel de la célula madre linfocítica se diferencian en un linfoblasto que da lugar a los linfocitos T, B y NK. (11)

3.2.5. Manifestaciones Clínicas

Las leucemias son diagnosticadas de acuerdo a la aparición de síntomas y resultados de un aspirado medular, existen criterios diagnósticos para su diferenciación y clasificación.

Los síntomas que manifieste el paciente con LLA muestran la insuficiencia medular del sujeto. Aproximadamente de un 30 a 40% de los pacientes presenta sangrado secundario a trombocitopenia, esta además puede ayudar a la presentación de equimosis y petequias en la piel y mucosas. Más de un cuarto de los pacientes tienen dolor óseo o articular, secundario a la infiltración linfocítica al periostio. Más del 50% presenta episodios febriles y de este porcentaje alrededor de 35% presentan un foco infeccioso, debido a inmunosupresión. Otras manifestaciones frecuentes son la astenia y adinamia secundaria a anemia. De los órganos extramedulares más afectados se encuentran el sistema nervioso central, testículos, hígado, bazo y los linfonodos. (10)

Las masas mediastínicas se acreditan a la infiltración del timo en los pacientes con LLA. Puede llegar a extenderse lo suficiente como para incluso generar presión en grandes vasos, la

tráquea e incluso siendo capaz de presentarse síndromes de vena cava, debido a la masa. El síndrome de vena cava o síndrome mediastínico superior se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, estridores en campos inferiores, cianosis, edema facial, signos comunes en aumento de presión intracraneana y eventualmente síncope. La infiltración linfocítica puede llegar incluso a presentar cuadros de hidroceles en los testículos de los pacientes varones. La aparición de pequeñas pápulas, hasta grandes nódulos o tumores cutáneos, es definida como la infiltración de linfocitos anómalos a la piel, denominada también leucemia cutis. (12) El Síndrome de Mikulicz se caracteriza por el engrosamiento de las glándulas salivales secundario a una infiltración celular, en caso de pacientes con LLA. (13) La infiltración a SNC puede generar tanto parálisis como alteración en uno o más pares craneales. (10)

Existe la asociación de insuficiencia renal, secundaria a infiltraciones leucémicas, expresado normalmente por leucemia de células T. Ésta eleva los niveles séricos de creatinina, ácido úrico, urea y fosfatos. La insuficiencia hepática secundaria a la infiltración ocurre entre el 10 y 20% de los casos, siendo ésta de característica leve y se asocia a mal pronóstico, generalmente se asocia a una propagación amplia de las células medulares anómalas. (9)

El síndrome de lisis tumoral el cual es una serie de trastornos metabólicos caracterizados por hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Ésta es una emergencia hemato-oncológica, que se desarrolla por la destrucción inducida (quimio o radioterapia) o espontánea. La sintomatología se asocia a las alteraciones metabólicas existentes, como los síntomas de la enfermedad oncológica de base, como: náusea, vómitos, diarrea, anorexia, letargo, hematuria, falla renal, hipervolemia, convulsiones, falla cardíaca, arritmias, hipotensión arterial, tetania, calambres o muerte súbita. (8)

3.2.6. Diagnóstico

Según la Organización Mundial de la Salud, la leucemia linfoblástica es una neoplasia de células precursoras hematopoyéticas comprometidas al linaje linfocítico, llamadas blastos, asociadas al linaje de los linfocitos B y T. Los blastos pueden ser de diferentes tamaños con cromatina moderadamente dispersa y condensada en su núcleo, normalmente presentes en médula ósea y en sangre periférica en LLA. El término linfoma es utilizado al existir una lesión confinada o masa, con poco o nada de involucro en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO). Se diagnostica con la presencia de blastos con 25% o más en sangre periférica y en médula ósea. (3)

Siempre es importante evaluar el compromiso metabólico valorando estudios de laboratorio, entre éstas se pueden nombrar: Hemograma, química sanguínea para evaluación de electrolitos, función renal, función hepática, ácido úrico y cuantificación de deshidrogenasa láctica (DHL). Estos exámenes rutinarios son importantes para la valoración de la evolución en pacientes con LLA. (10)

Generalmente las concentraciones sanguíneas elevadas de DHL se encuentran en relación con los grados de infiltración leucémica y son importantes determinantes pronósticos de la enfermedad. Es importante recalcar que la DHL es una enzima catalizadora, que se encuentra en órganos como el corazón, hígado, riñones, músculo esquelético, sistema nervioso central, pulmones, leucocitos y glóbulos rojos. Esta enzima es la encargada del metabolismo anaerobio enérgico. Debido a su importancia metabólica y además su presencia en órganos de vital importancia, su alteración puede considerarse mal pronóstico, como marcador de infiltración

leucémica. De la misma manera el hemograma es la manera más fácil de representar y cuantificar cada línea sanguínea. El ácido úrico siendo resultado de catabolismo de purinas, evidencia la carga de células neoplásicas, además puede generar daños a riñones y articulaciones. (9)

Los estudios radiográficos son importantes para la detección de compromiso, ocupación o metástasis de la enfermedad en pacientes con cáncer. Entre los más importantes y su utilidad podemos encontrar:

- Radiografía de tórax, normalmente se utiliza para una evaluación pulmonar y cardíaca, pero puede evidenciar tanto linfonodos como masas mediastínicas, tanto como compromiso del timo, derrame pleural, alteraciones óseas o infiltrados pericárdicos. (9)
- La ultrasonografía puede mostrar y evaluar hígado, bazo con aumento del tamaño del órgano la cual sea de difícil evaluación clínica, además puede mostrar infiltrados testiculares, hidroceles, también ayuda a una evaluación renal, y presencia de linfonodos no perceptibles a la palpación. (9)
- La tomografía siendo una técnica de evaluación más generalizada, es normalmente la más utilizada, esta puede ayudar al diagnóstico de infiltraciones leucémicas, descartando procesos hemorrágicos o inflamatorios, entre estos al sistema nervioso central. Usualmente se dedica a la detección de ganglios retroperitoneales, pero igualmente puede distinguir aumento del tamaño de los órganos, compromisos óseos. Normalmente se utiliza para un estadificaje de las enfermedades neoplásicas, debido a que evalúa todo el cuerpo y puede mostrar anomalías metástasis; según la densidad se evalúa en un estudio tomográfico teniendo lineamientos de tonos de densidad puede encontrar metástasis. La resonancia magnética funciona de manera similar al tomógrafo, más no utiliza emisiones radiológicas sino electromagnéticas, con esto se puede evidenciar de manera más completa y concreta la infiltración leucémica a otros órganos, comúnmente a sistema nervioso central y periférico. (9)

La punción lumbar es importante, ya que de esta manera se muestra infiltración de células en el SNC, presencia de blastos. El procedimiento diagnóstico por excelencia para pacientes de los que se sospecha leucemia es un aspirado de medula ósea, ésta es la encargada de mostrar anomalías en las líneas sanguíneas, además establece de la diferenciación de estirpe, linaje y según la línea afectada. (11)

Como se plantea anteriormente, la mayoría de las sintomatologías por las cuales consultan los pacientes con leucemia son por infecciones, anemia o pancitopenia, además de historia de pérdida de peso, linfonodos aumentados de tamaño, o clínicamente evidenciar infiltración de enfermedad a órganos como el sistema nervioso central o testículos. El diagnóstico se realiza en conjunto con los síntomas y exámenes diagnósticos, como lo son el hemograma sanguíneo, aspiración con toma de biopsia de médula ósea, punción lumbar o ya sea una toma de biopsia, como en algunos casos linfonodos. En estas pruebas se llevan a cabo evaluaciones microscópicas de cualquier muestra tomada, exponiéndolas a tinciones químicas para poder observar el tamaño, forma y patrones que toman las células. Entre las características que se buscan para el diagnóstico de LLA son la maduración de las células sanguíneas. También existen factores a evaluar dependiendo de la muestra que se evalúa. En los aspirados de médula ósea se evalúa la celularidad (relación entre células adiposas y células sanguíneas). Por otro lado el diagnóstico más específico es por citometría de flujo, éste determina el inmunofenotipo, basándose en proteínas presentes en la membrana celular o en el citoplasma; ésta prueba se basa en anticuerpos adhiriéndose a las proteínas y también describe la cantidad

de copias de ADN presente en las células leucémicas (ayuda en pronóstico por sensibilidad a la quimioterapia). (10)

3.2.7. Clasificación

Las leucemias pueden ser diferenciadas según su morfología, linaje, inmunofenotipo y citogenética. De acuerdo a esta clasificación existen tratamientos con mejor respuesta, además adecuada a las anomalías que cada uno de los muchos subtipos tenga presente. (8) Anteriormente a la citometría de flujo y biología molecular, las cuales son actualmente las encargadas de la clasificación de las leucemias según alteraciones genéticas y los marcadores que expresan, se utilizaba la clasificación FAB (llamada así por las siglas "franco/américo/británica" establecido en 1976), esta clasificación se basa en morfología, citoquímica y el nivel de maduración de blastos. Esta subdivide a la LLA en 3 variedades:

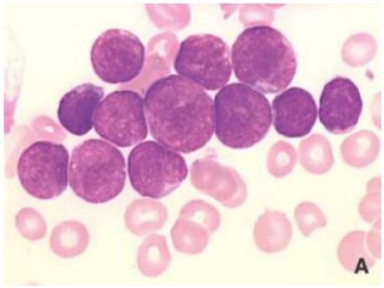


Figura 2, Blastos en Leucemia L1 (8)

L1 leucemia linfoblástica típica, en ésta se encuentran blastos pequeños, con escaso citoplasma, nucléolos poco visibles y cromatina homogénea. Se aplican en un 75% a células B y las anomalías citogénicas t(9:22), t(4:11) y t(1:19). (15)

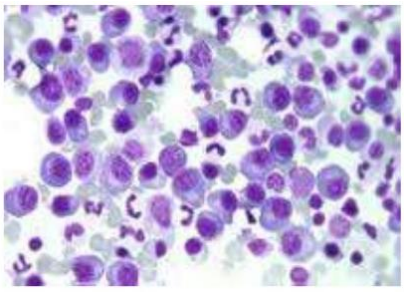


Figura 3, Blastos en Leucemia L2 (8)

L2 leucemia linfoblástica atípica, ésta es la variedad más común en adultos, presenta blastos grandes e irregulares, con uno o dos nucléolos visibles, citoplasma con basófilia visible y otros pequeños similares a la L1. Se asocia en su mayoría a células T, las anomalías citogenéticas son 14q11 o 7q34. (15)

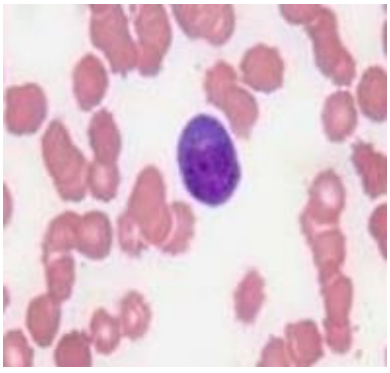


Figura 4, Blastos en leucemia L3 (8)

L3 leucemia tipo Burkitt, ésta evidencia blastos con citoplasma muy basófilo, con numerosas vacuolas, núcleos grandes con nucléolos visibles. Conformado normalmente a células B por un 95%, son células similares al linfoma de Burkitt presentando anomalías citogenéticas t(8:14), t(8:22). (15)

La clasificación morfológica como forma de catalogar leucemias, puede ser subjetiva y debido a la difícil diferenciación de células en algunos casos, puede repercutir negativamente en su diagnóstico y el tratamiento adecuado. Se utilizan clasificaciones inmunológicas, citogenéticas y de biología molecular, las cuales son más certeras. En las leucemias linfoblásticas existen dos variantes por la línea celular predominante, la primera más común por 76% es de células linfocíticas tipo B y la segunda con un 20% es la de células linfocíticas tipo T. Como las leucemias linfoblásticas carecen de datos morfológicos y citoquímicos específicos, es necesario llevar a cabo el inmunofenotipo. Este mediante métodos inmunológicos reconoce antígenos de membrana o citoplasmáticos, específicos para ciertas poblaciones celulares. Existen anticuerpos los cuales se distinguen en grupos de diferenciación son los CD (clusters de diferenciación). La mayoría de los antígenos leucocitarios no son específicos, por lo tanto se deben de generar paneles para crear un diagnóstico y para la distinción de las diferentes subclases de células leucémicas que existen. (17)

Los más comúnmente utilizados, se basan en antígenos de superficie y son los siguientes:

Antígenos expresados por células B

- Anti-CD10 (OKB-CALLA)
- Anti-CD19
- Anti-CD20(B1)
- Anti-CD22 (Leu 14)

Antígenos expresados por células T

- Anti-CD1 (NA 134)
- Anti-CD7 (Leu 9)

Para el diagnóstico por subtipos inmunológicos de la LLA, se utilizan los siguientes:

LLA fenotipo B

Pro-B: HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD22cito+

Común: HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD22+, CD10+, CD20+

Pre-B: HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD22, CD10+, CD20, μ cito+

B: HLA-DR+,CD19+, CD20+, CD22+, IgS+

LLA fenotipo T

Temprana: CD7+, TdT+, CD2+, CD5+

Cortical: CD7+, CD5+, CD2+, CD1+, CD4+/CD8+

Tardía: CD7+, CD2+, CD5+,CD4+ o CD8+ (17)

Se utiliza el CD19 en leucemias de linaje B, CD7 en leucemias de linaje T. Mientras con marcadores citoplasmáticos se encuentran CD79 para células de linaje B, CD3 para células de linaje T. La mayor parte de leucemias linfoblásticas son Pre-B, que expresan CD19 y CD10 y más de la mitad de estos pacientes expresan CD20. Dentro de 20 y 30% de las leucemias linfoblásticas en adultos presentan antígenos mieloides como CD13 y CD33, éstas son

indicadoras de mal pronóstico. La línea células de leucemias de linaje T expresarán antígenos CD7 y CD2. Ahora bien la expresión de CD2, CD5 y CD7 suelen determinar un alto grado de agresividad por la evolución de la enfermedad, mientras la expresión de CD4 y CD8 tienen un muy mal pronóstico. 17 Existen marcadores específicos para celularidad inmadura (blastos) como CD34, CD35, CD45 y CD 64. (18)

La clasificación basada en la citogenética se basa en alteraciones cromosómicas, translocaciones cromosómicas. Esto se debe a que la leucemia proviene de una alteración a nivel de la célula madre hematopoyética, esta alteración se origina de un daño genético que da lugar a una transformación maligna y descontrolada de las células en la médula ósea. Se estima que 60% de adultos y 70% de niños se pueden clasificar en subgrupos según las translocaciones cromosómicas. Toda anomalía cromosómica tiene una relevancia tanto clínica como terapéutica. Las translocaciones identificadas en los casos de pacientes con LLA, ya sean de células B o T, son las que usualmente dan lugar a errores en mecanismos de recombinaciones proteicas, produciendo prooncogenes. (18)

Una de las alteraciones más comunes es el cromosoma Filadelfia t(9:22) produce el prooncogen llamado BCR/ABL (breakpoint cluster region/Abelson) encargado de la codificación de las proteínas p190, encargadas de la función de la tirocincinasa. Este se expresa en alrededor del 2% de los casos en adultos. Normalmente ligado a un mal pronóstico, aunque con fármacos nuevos inhibidores de la tirocincinasa (Imatinib), se ha mejorado la supervivencia y el pronóstico. Es la alteración más común en los adultos de 11 a 29% lo presentan. Los pacientes con cromosoma Ph+ presentan cifras elevadas de leucocitos, también es común la coexpresión de marcadores mieloides. (18)

El gen MLL (mixed lineage leukemia) t(11:23) puede encontrarse tanto en leucemias linfoides como mieloides, se ha encontrado secundario al uso de fármacos inhibidores de la topoisomerasa II y más común en LLA de células B. Tiene una asociación a un mal pronóstico. Las alteraciones de cromosoma 12 son las precursoras del gen TEL, este consta de un reordenamiento del brazo corto del cromosoma 12, se presenta dentro del 4 a 5% de pacientes con LLA se asocia a la LLA-B, se ha encontrado presente en pacientes jóvenes. Cuando este gen se asocia con AML1 en pacientes jóvenes tienen un pronóstico excelente y aún de mejor manera si se expresa en adultos. (18)

La alteración en el gen AF4-MLL t(4:11) se trata de se observa del 3 al 7% de las leucemias el 30% de los pacientes fenotípicamente son LLA pro-B, éstos presentan una cifra de leucocitosis elevada, además tienen altas tasas de infiltración al sistema nervioso central, tienen un mal pronóstico. Tienen alteraciones cromosómicas adjuntas como el brazo largo del cromosoma 7 y trisomía 6, estas no generan un pronóstico distinto al de la expresión de AF4-MLL. Cuando éstas se asocian a una menor cifra de leucocitos y son de fenotipo T son más asociadas a expresar marcadores mieloides. (18)

La translocación cromosómica que expresa el gen E2A-PBX1 t(1:19) está presente en 3 a 4% de los casos de LLA en adulto, el 80% de los pacientes que presentan esta anomalía tienden a ser cariotipos diploides, el resto suelen ser poliploides (más de 50 cromosomas). Es común en el linaje de células B, los pacientes suelen presentar cifras bajas de leucocitos, y fenotipo de células B común, sin expresión de marcadores mieloides. No existen estudios con respuestas concretas sobre el pronóstico de pacientes con expresión de este gen. (18)

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

1. Clasificar las translocaciones cromosómicas en pacientes con leucemia linfoblástica, en la Unidad de Hemato-Oncología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala, de mayo 2015 a diciembre 2017.

4.2 Objetivo Específico

1. Estimar la mortalidad en la población de pacientes con LLA.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño de estudio

Retrospectivo, analítico.

5.2 Población

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LLA de la unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt.

5.3 Muestra

112 expedientes clínicos de pacientes con LLA de la unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt del período de mayo 2015 a diciembre 2017.

6. RESULTADOS

Cuadro 1: Frecuencia de translocaciones en pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.

Translocación cromosómica	**Frecuencia**	**Porcentaje**
BRC ABL	9	8% (4.2 a 14.5)
TEL AML1	0	0% (0.08 a 4.25)
MLL 4F4	0	0% (0.08 a 4.25)
E2A PBX1	9	8% (4.2 a 14.5)
Ninguno	94	83.9% (76 a 89.5)
Total	112	

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

Cuadro 2: Sexo de pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.

Sexo	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Femenino	57	50% (41.7 a 59.9)
Masculino	55	50% (40 a 58.2)
Total	112	

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

Cuadro 3: Edades de pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.

Edad	**Frecuencia**	**Porcentaje**
13 a 17 años	6	5.3% (2.4 a 11.2)
18 a 24 años	36	32.1% (24.2 a 41.2)
25 a 34 años	26	23.2% (16.3 a 31.8)
35 a 65 años	39	34.8% (26.6 a 44)
Mayores a 65 años	5	4.4% (1.9 a 10)
Total	112	

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

Cuadro 4: Región donde residen pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.

Región	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Metropolitana	51	45.5% (36.6 a 54.7)
Norte	9	8% (4.2 a 14.5)
Petén	3	2.6% (0.9 a 7.5)
Norte-Oriental	10	8.9% (4.9 a 15.6)
Sur-Oriental	8	7.1% (3.6 a 13.4)
Central	10	8.9% (4.9 a 15.6)
Norte-Occidente	9	8% (4.2 a 14.5)
Sur-Occidente	13	11.6% (6.9 a 18.8)
Total	112	

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

Cuadro 5: Evolución de la enfermedad en pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.

Estado de la enfermedad	**Frecuencia**	**Porcentaje**
Remisión completa	33	29.4% (21.8 a 31.4)
Remisión Parcial	30	26.7% (19.4 a 35.6)
Recaída	15	13.3% (8.2 a 20.9)
Progresión	12	10.7% (6.2 a 17.8)
Muerte	22	19.6% (13.3 a 27.9)
Total	112	

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

Cuadro 6: Muertes asociadas a translocaciones BCR ABL y E2A PBX1 en pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.

Muerte	**Presencia de Transcrito**	**Sin transcrito detectable**
No	12	78
Si	6	16

Valor de p=0.068

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

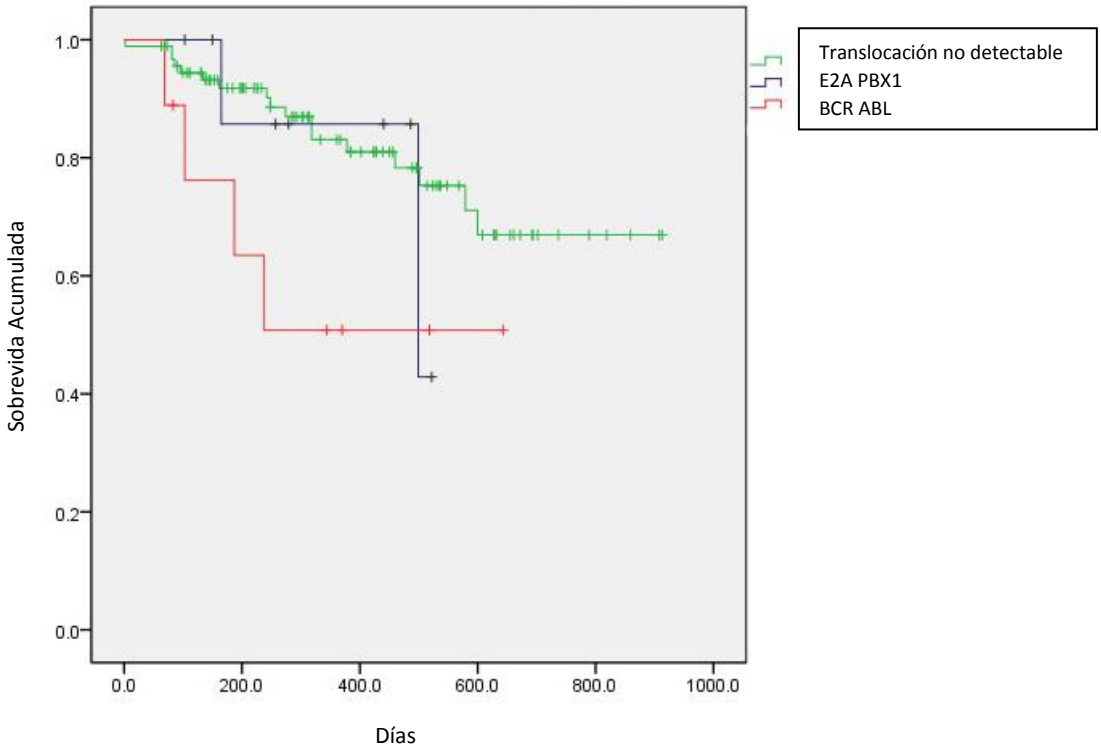
Cuadro 7: Muertes asociadas a translocación BCR ABL en pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017

Muerte	**Translocación BCR ABL**	**Sin translocación BCR ABL**
Si	4	18
No	5	85

Valor de p=0.04

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

Gráfica 1: Sobrevida de los pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.



Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

Cuadro 8: Sobrevida en pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.

Translocación Cromosómica	**Media de días de Sobrevida**	**Intervalo de Confianza**
No Identificado	728	(652 a 804)
E2A PBX1	461	(371 a 552)
BCR ABL	401	(229 a 573)
Estimado General	705	(633 a 778)

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

Cuadro 9: Muertes asociadas a lugar de residencia en pacientes con LLA de la unidad de hemato-oncología del Hospital Roosevelt entre mayo 2015 a diciembre 2017.

Muerte	**Metropolitano**	**No Metropolitano**
No	45	45
Si	16	6

Valor de P=0.02

Fuente: Datos obtenidos de ficha de recolección de datos

7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la distribución del cuadro 1 se observa una alta frecuencia en los pacientes con translocaciones cromosómicas no detectables, junto con una prevalencia de 0% en pacientes con translocaciones MLL 4F4 y TEL AML1, además de una presentación idéntica en las translocaciones BCR ABL y E2A PBX. Estos son los transcritos más comunes en pacientes adultos con LLA. La estadística mundial de translocaciones cromosómicas en adultos son TEL AML1 del 0 al 4%, BCR ABL del 11 al 29%, MLL 4F4 de 4 al 9%, E2A PBX1 de 1 al 3% y pacientes sin translocación detectable es de 15 al 34%. De esta manera la distribución de la población trae una alta incidencia en la ausencia de translocaciones detectables de 76 a 90%, lo que encaja con la estadística mundial. Esto concluye que la mayor parte de la población no presenta alteraciones cromosómicas detectables, no obstante, se excede al porcentaje de la ausencia de transcritos detectables con relación a las tendencias mundiales. El 16% de los pacientes presenta translocaciones BCR ABL y E2A PBX, conjuntamente. En la actualidad no existen factores aislados que generen riesgo para desarrollar translocaciones cromosómicas, no obstante, son asociados principalmente a factores ambientales. La baja incidencia de pacientes con transcritos no detectables en la población del estudio, probablemente indique que el ambiente de los pacientes no es un factor de riesgo para desarrollar transcritos.

Según las estadísticas mundiales de LLA es más común en hombres alrededor de 55% en contra de un 45% en mujeres. En los datos obtenidos del cuadro 2, no fue posible observar prevalencia en el sexo de los pacientes evaluados. Esto nos muestra se carece de una inclinación significativa en el sexo de la población y que, proporcionalmente, la enfermedad es incidente de igual magnitud en hombres y mujeres.

De acuerdo a los datos correspondientes al cuadro 3, se evidencia una inclinación en las edades de los pacientes que tienen un pico a los 35 a 65 años con una proporción de 26 al 44%, seguido por pacientes con 18 a 24 años con 24 a 41% y por último los pacientes de 25 a 34 años con 16 a 32%. Esto muestra una incidencia alta en la población de adultos jóvenes prevalente hasta los mayores. En las estadísticas mundiales de LLA se muestra una prevalencia mayor en niños menores de 5 años, disminuyendo el riesgo hasta una elevación paulatina a los 25 años, con un segundo pico de prevalencia de los 50 años en adelante, correspondientemente con la incidencia de los pacientes mayores de 50 años del estudio. Se presentan altas incidencias en pacientes de 18 a 24 años, lo que nos muestra que existe un inicio de prevalencia luego de los 15 años, sin embargo esto sigue siendo aplicable a pacientes de 25 a 34 años, como se muestra en la distribución. Es imperativo tomar en cuenta que la población de menores de 12 a 17 años evaluados en la unidad de hemato-oncología son pacientes mayores de 14 años y menores a 18 años, lo que indica que siempre son referidos a la Unidad de Oncología Pediátrica (UNOP), por lo cual no existen datos significativos de esas edades en la unidad.

La población del estudio se dividió en las regiones utilizadas en área de salud. Éstas se dividen de la siguiente manera: la región metropolitana constituida por la Ciudad de Guatemala; región norte por Alta y Baja Verapaz; la región nororiente por Zacapa, Chiquimula, Izabal y El Progreso; la región del suroriente por Jalapa, Jutiapa y Santa Rosa; la región central por Escuintla, Chimaltenango y Sacatepéquez; la región noroccidente por Huehuetenango y Quiché; Suroccidente por Sololá, Totonicapán, Suchitepéquez, San Marcos y Retalhuleu. A diferencia de estos, Petén se divide en su propia región secundaria a su extensión territorial.

Tomando en cuenta de esta distribución de la población en el cuadro 4, se puede distinguir una mayor presencia de pacientes en la Ciudad de Guatemala con 45%, la población más alta por el contacto cercano con el Hospital Roosevelt. Se debe considerar que el Hospital Roosevelt es un centro de referencia a nivel nacional para pacientes con cáncer, por lo que resulta como uno de los centros de atención con más afluencia del país, difiriendo de servicios semiprivados (IGSS). Se puede observar una alta prevalencia de leucemia en el área sur-occidente con un porcentaje de 11%, esto puede ser principalmente por la alta carga departamental que hay en esta área geográfica. Luego la distribución también se muestra de igual cantidad en el área norte-oriental y central con 9%. Es de gran importancia tomar en cuenta la cercanía departamental con la Ciudad de Guatemala ya que los pacientes que residen en lugares más lejanos tienden a no consultar a centros de referencia de la ciudad. Es posible observarlo de mejor manera con la baja consulta del departamento de Petén con un 2%, secundario a la distancia con la ciudad.

El estado de la enfermedad en los pacientes con LLA, se define con la presencia, disminución, ausencia o reaparición de células inmaduras (Linfoblástos) en sangre periférica, líquido cefalorraquídeo o en órganos diana. Los pacientes con mejor pronóstico se asocian fuertemente a una inducción al tratamiento con una respuesta mejor. Las estadísticas mundiales se ligan normalmente a respuestas con ciclos de tratamiento específico. Lo anterior corresponde a que los medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt son del listado básico, y que los esquemas utilizados son propios del hospital, adecuados a los medicamentos en existencia y no es posible la comparación de datos del estudio e internacionales. El cuadro 5 nos muestra como de un 13 a 28% de los pacientes fallecieron, lo que señala una respuesta adecuada al tratamiento, ya que se encuentra por debajo de la mortalidad mundial. Alrededor del 24% de los casos de reciente diagnóstico con LLA mueren al año, y 4 de cada 5 de estas muertes ocurren en la población adulta. Sin embargo, podemos ilustrar la buena respuesta al tratamiento con la proporción alta de 22 a 31% de pacientes sin enfermedad o en remisión completa, en adición a las respuestas parciales con el tratamiento con un 19 a 35%. La recaída y progresión de la enfermedad, 13% y 10% respectivamente, muestran parte de la población con una resiliente respuesta no adecuada al tratamiento. Es substancial tomar en cuenta el mal apego al tratamiento y la enfermedad avanzada que presentan al diagnóstico los pacientes, en relación con el estado de la enfermedad actual de los pacientes.

En el cuadro 6 se muestra como la muerte está asociado a la presencia de translocaciones cromosómicas BCR ABL y E2A PBX1 en pacientes (Chi cuadrado, $p<0,1$). Los pacientes con estas translocaciones presentes tienen 2.4 veces (OR) más de probabilidad de fallecer, que pacientes sin translocación detectable:

> Pacientes con translocaciones BCR ABL y E2A PBX1 (n=18): presentan 33% de mortalidad
>
> Pacientes sin translocación detectable (n= 94): Presentan 17% de mortalidad

En el cuadro 7 se muestra como la muerte se asocia a la presencia de la translocación BCR ABL en pacientes (Chi cuadrado, $p<0.05$). Pacientes con la translocación cromosómica BCR ABL presentan 3.7 veces (OR) más de probabilidad de fallecer, que pacientes con otra translocación.

Pacientes con translocaciones BCR ABL (n=9): presentan 74% de mortalidad

Pacientes sin esta translocación (n= 103): Presentan 33% de mortalidad

En la Gráfica 1, se visualiza los datos de sobrevida de los pacientes en el estudio, dónde se evalúa la sobrevida de pacientes con translocaciones BCR ABL y E2A PBX1. Además de pacientes sin transcrito detectable. Los pacientes que presentan transcritos no detectables tienen una media de sobrevida de 652 a 804 días. Mientras los pacientes que presentan E2A PBX1 tienen una sobrevida de 370 a 552 días, y los que presentan BCR ABL 229 a 573 días. Como se muestra en la tabla 8. Por lo que podemos afirmar que la presencia de translocaciones como E2A PBX1 y BCR ABL genera una disminución en la sobrevida de la enfermedad, mientras la población sin translocación detectable tiene una mejor expectativa de sobrevida.

En el cuadro 9 se evidencia la muerte asociada con la presencia de translocación (Chi cuadrado, $p<0,05$). Paciente que reside en la región no metropolitana tiene 2.5 veces (OR) probabilidad de morir que pacientes que residen en el interior del país.

Pacientes que residen en región metropolitana (n=51): presentan 50% de mortalidad

Pacientes que residen en regiones no metropolitanas (n=61): presentan 72% de mortalidad

Se buscaron las asociaciones de variables con las translocaciones E2A PBX1 y BCR ABL, tanto con la evolución de la enfermedad como con el sexo, el cual no se encontró significatividad estadística, por lo que no fueron incluidas dentro de los resultados.

8. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de las translocaciones cromosómicas en los pacientes con LLA fue de 16%, de estas se detectaron 8% en pacientes con BCR ABL y 8% en pacientes con E2A PBX1.

2. La mortalidad de pacientes con LLA fue de 20%. Estando asociada principalmente a la translocación BCR ABL con una mortalidad aislada de 74%.

3. Existe una mayor mortalidad de 72% en pacientes que residen fuera de la región metropolitana, los cuales representan el 55% de la muestra.

4. La mejora clínica de los pacientes en remisión parcial es de 27% y total de 29%.

9. RECOMENDACIONES

1. De acuerdo a los resultados obtenidos se recomienda ampliar la población a estudio, realizando el estudio en 3 o 4 años, para poder recolectar más información y obtener una mejor ponderación estadística.

2. Extender el panel de translocaciones cromosómicas en Guatemala para poder ampliar la captación de transcritos en futuros estudios.

3. Monitorear de manera más óptima a los pacientes residentes de áreas no metropolitanas, pues se asocian a mayor mortalidad.

4. De acuerdo a la alta mortalidad que se encuentra en los pacientes con la translocación BCR ABL se sugiere realizar un estudio de los tratamientos utilizados para valorar el uso o mejora de cobertura de tratamientos

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. MEDLINE [Internet]. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. 2003. [Consultado Abril 2016]. 2003 Oct 1;98(7):1337-54. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.11664
2. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. USA: NCCN, abril 2016 [consultado abril 2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
3. ACA. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016 [Internet]. Atlanta: ACA, enero 2016 [Consultado abril 2016]. Disponible en: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf
4. ACA. American cancer society: Cancer statistics center [Internet]. Atlanta: ACA, enero 2016 [Consultado abril 2016]. Disponible en: https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.214460247.1123324135.1462120402#/cancer-site/Leukemia
5. Ching-Ho, P. Relling, MV. Downing. JR. Mechanism of disease acute lynphoblastic leukemia.NEJM. [Internet] 2004 [Consultado abril 2016]; Vol 350;1535-1548. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071128
6. NCI. A Collection of Related Diseases [Internet]. USA: NCI, noviembre 2015 [consultado abril 2016]. Disponible en: https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer
7. Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Williams A. *Williams Hematology.* 9 edition (Vol. 1). New York: McGraw-Hill. 2014.
8. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Harrison C. *Principios de Medicina Interna*. 19 ed (Vol. 1). Interamericana : McGraw-Hill. 2014
9. ACA. Leucemia Linfocitica Aguda (en Adultos) [Internet]. USA: ACA, enero 2016 [Consultado noviembre 2016]. Disponible en: http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002301-pdf.pdf
10. David de Luca, Gisela V. Giors, Ana C. Torres, Paula Enz, Maria F. Rodriguez, Ricardo L. Gilambert. Dermatologia de Fitzpatrick. 9ed (Vol 2). New York: McGraw Hill. 2014
11. Hernandez-Da S, Cornejo-Ballesteros R. Reporte de caso de Enfermedad de Mikulicz como parte de sindrome de Sjögen. Revista mexicana oftalmologica. Medigraphic. 82, 4. Consultado el 20 de noviembre del 2016. Sitio Web: http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo084j.pdf
12. Fundacion Josep Carreras. Leucemias Agudas [Internet]. Barcelona: Muntaner. Mayo 2016 [Consultado noviembre 2016]. Disponible en: http://www.fcarreras.org/es/leucemias-agudas_357037
13. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G. Proposals for the classification of the acute leukemias. 1 ed. Germany: French-AmericanBritish (FAB) co-operative group, 2003
14. V Marsán Suárez, M Sánchez, B Socarrás Ferrer, L del Valle Pérez, C Macías Abraham, A Núñez Quintana, A González Otero, R M. Lam Díaz. Significado biológico y clínico de la expresión de antígenos mieloides en la leucemia linfoide aguda pediátrica. Revista Hematológica e Inmunológica La Habana [Internet]. 2015 [Consultado noviembre 2016], Dispopnible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000300007
15. M Sánchez Segura, R Rivero Jiménez, V Marsán Suárez, M Martínez Machado, E Espinosa Martínez, A González Otero, C Macías Abraham, P Hernández Ramírez.

Inmunofenotipaje en el diagnóstico de síndromes linfo y mieloproliferativos. Revista Hematológica e Inmunológica La Habana [Internet]. 2015 [Cpnsultado noviembre 2016] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000300005

16. Isabel Granada Font. Citogenética de la leucemia linfoblástica aguda del adulto. Universitat Autònoma de Barcelona [Internet]. 2015 [Consultado noviembre 2016], Disponible en: file:///Users/macbookpro/Downloads/13130174_S300_es.pdf

11. ANEXOS

11.1 Boleta de recolección de datos

Facultad de Ciencias de la Salud

Licenciatura en Medicina

Investigador: Rodrigo Oliva

Prevalencia de translocaciones cromosómicas con leucemia linfoblástica

Boleta de Recolección de Datos

Fecha de llenado:___/___/___

Nombre:_____

Edad:_____

Sexo: Masculino ____ Femenino____

Residente:_____

Transcrito Presente:

BCR/ABL:_____

TEL/AML1:_____

MLL/4F4:_____

E2A/PBX1:_____

Ninguno:_____

Fecha de Primera Consulta:_____

Murió SI_____ NO_____

Estado de la enfermedad: A) Remisión completa: _____

B) Remisión parcial: _____

C) Enfermedad progresiva: _____

D) Recaída: _____ Cantidad:___ Órgano: _____

Fecha de la Última Consulta:_____ (sobrevida libre de progresión)

Fecha de Defunción:_____