

Universidad de Oriente
Núcleo de Anzoátegui
Escuela de ciencias de la salud
Complejo Hospitalario Universitario Dr. "Luis Razetti"
Dpto. Medicina Interna



**COMPORTAMIENTO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LA
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA COMPLEJO
HOSPITALARIO UNIVERSITARIO "DR. LUIS RAZETTI" DE
BARCELONA ANZOATEGUI 2003-2009.**

Asesor:

Prof. MARIA OVALLES

Prof. AMEL GUÁNCHEZ

Trabajo presentado por

CARLOS, GÓMEZ

Co-Asesor:

JESAHIRO, HIDALGO

Como requisito parcial para optar al título de Médico-Cirujano

RESUMEN

COMPORTAMIENTO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA COMPLEJO HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR LUIS RAZETTI" BARCELONA EDO ANZOATEGUI 2003-2009.

Gómez Carlos, Hidalgo Jesahiro. Departamento de Medicina Interna Complejo Hospital "Dr. Luis Razetti" Barcelona, Estado Anzoátegui.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia de la médula ósea que afecta a una clona de las células hematopoyéticas del linaje linfóide cuya expresión incontrolada determina insuficiencia de la hematopoyesis normal. El objetivo principal de este trabajo determinar el comportamiento clínico y epidemiológico de la LLA complejo Hospital Universitario Dr. Luis Razetti Barcelona Estado Anzoátegui 2005-2009. Se realizó una investigación retrospectiva epidemiológica y clínica de corte transversal procedente del sistema de investigación de historias médicas según información registrada por el Departamento de Historias Médicas de una muestra de 28 casos de LLA; para lo cual utilizamos un instrumento tipo formulario para la recolección de datos. En nuestro trabajo el sexo más afectado fue el masculino con 20/28 casos correspondiendo 71,48%; el grupo etario más afectado para ambos sexo fue el 10-20 años con 14/28 casos correspondiendo el 50% , el mayor número de casos fue de procedencia urbana con 18/28 casos correspondiendo el 64,28%, la ocupación obrera fue la más afectada con 13/28 casos correspondiendo el 46,42%, los factores de riesgos fueron ignorados en 17/28 casos correspondiendo el 60,71%, se presentaron 3/28 casos de subtipos L1, uno de los casos tenía inmunofenotipo Pro B, mientras que el inmunofenotipo que más se reportó fue común con 10/24 casos en el cual 9/10 casos no presentaron subtipo

según la FAB, los subtipos L1 presentaron manifestaciones clínicas inespecíficas, anémicas, hemorrágicas e infiltrativas. Concluimos que el sexo masculino es el más afectado, que el mayor número de caso proviene de la zona urbana, que los subtipos según la FAB no presentan síntomas clínicos específicos, el subtipo que predominó fue el L1y el inmunofenotipo que más predominó fue el común, lo que indica que todo paciente que curse sintomatología inespecífica debe de ser estudiado a fondo para descartar LLA.

Palabras claves: Leucemia Linfoblástica, Comportamiento clínico-Epidemiológico.

AGREDECIMIENTOS

A Dios por este logro.

A nuestros padres.

Al Dr. Amél Guanchez y la Dra. María Ovalles por aceptar el compromiso de ser nuestros guías para elaborar este trabajo.

Al Dr. Humberto Gómez, por colaborar con su conocimiento para lograr este trabajo.

Al Personal del complejo Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti”, Dpto. De Historias Médicas

A la Universidad de Oriente, en especial al componente docente de la Escuela de Medicina, quienes contribuyeron con nuestra formación y desarrollo académico.

DEDICATORIA

A Dios ante todo, a mis padres, Jesús Santiago Hidalgo Rodríguez y Lidia del valle Quijada de Hidalgo por ser mi guía, por sus consejos, entendimiento y paciencia, por haberme apoyado durante todo este tiempo. Es una bendición que sean mis padres.

A mis hermanos Paul, Jesús y David, por todo lo que compartimos juntos.

A mis amigos por apoyarme en toda la carrera.

A Mixelis Arocha por toda su comprensión.

Mil gracias a todos.

Jesahiro J Hidalgo

DEDICATORIA

A Dios por ser la luz del camino en alcanzar este logro.

A mis padres Cruz Eloísa y Carlos Rafael de los cuales me siento orgulloso por depositar en mi los principios, valores y la educación que permitieron afrontar los triunfos y fracasos que la senda de la vida nos proporciona.

A mi madre de crianza Angélica Sánchez quien con su gran amor y ese calor familiar llenaron mi vida de esa energía que representa una de las fuerzas importante para alcanzar los objetivos trazados.

A todas mis hermanas que adoro Carmen, Carlota, Karla, Moraima, Amelia y Francisca quienes me dieron su apoyo y fueron fuente de inspiración y fuerza para lograr mi objetivo a ustedes mil gracias.

A mi hermano Néstor quien con su apoyo incondicional durante el desarrollo y curso de mi formación fue estímulo para alcanzar mis metas.

A todos mis sobrinos que quiero y adoro

A todos mis primos y hermanos Ángel Bejarano, Angélica Bejarano Andrés bejarano quienes me brindaron apoyo y confianza.

A todos mis amigos Rafael Lucas, Víctor Nieto, Francisco Moya. Adriana Fernández Wilfredo Gil, Dany Sánchez, María Antonieta por su apoyo.

Carlos J Gómez

INDICE

RESUMEN.....	ii
AGREDECIMIENTOS	iv
DEDICATORIA.....	v
INDICE	vii
LISTA DE TABLAS.....	x
INTRODUCCION.....	12
CAPITULO I: EL PROBLEMA	17
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
1.2 OBJETIVOS.....	18
1.2.1 OBJETIVOS GENERALES	18
1.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	18
1.3 JUSTIFICACION.....	19
1.4 FACTIBILIDAD	20
CAPITULO II: MARCO TEORICO	21
2.1 La Leucemia Linfoblástica Aguda	21
2.1.1 Epidemiología	21
2.1.2 Etiología	22
2.1.3 Fisiopatología	22
2.1.4 Manifestaciones clínicas.....	24
2.1.5 Síntomas constitucionales	24

2.1.6 Síntomas derivados de la infiltración de los blastos en la médula ósea	25
2.1.7 Síntomas derivados de la infiltración en tejidos y órganos	25
2.1.8 Otros síntomas.....	26
2.1.9 Clasificación y factores pronósticos.....	26
2.1.10 Diagnóstico.....	30
2.1.11 Diagnóstico Diferencial.....	31
2.1.12 FACTORES DE RIESGOS.....	32
2.2 TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA.....	35
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO	47
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	47
3.2 UNIVERSO.....	47
3.3 LA MUESTRA.....	47
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	48
3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	48
3.6 VARIABLES.....	48
3.7 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN	48
3.8 MATERIALES Y METODOS	49
3.9 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	49
3.10 TÉCNICA DE ANÁLISIS DE LOS DATOS	50
3.11 INSTITUCIONES Y PERSONAL PARTICIPANTE.....	50
CAPITULO IV: RESULTADOS Y ANALISIS.....	51
4.1 PRESENTACION DE RESULTADOS.....	51

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	70
5.1 CONCLUSIONES.....	70
5.2 RECOMENDACIONES	72
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	74
LISTA DE ABREVIATURAS	79
METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO	1

LISTA DE TABLAS

Tabla 1a. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según Grupo Etario de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.	51
Tabla 1b. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según Ocupación y Sexo de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.	53
Tabla 1c. Comportamiento Clínico y Epidemiológico Según Procedencia de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.	55
Tabla 2. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según Factores de Riesgo y Sexo de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luís Razetti” 2003-2009.	57
Tabla 3. Comportamiento Clínico y Epidemiológico Según Manifestaciones Clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.	59
Tabla 4. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según la Correlación entre Subtipos FAB y Inmunofenotipo de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.	60
Tabla 5a. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los valores de hemograma de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.....	62

Tabla 5b. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los valores de hemograma (Plaquetas) y correlación con las manifestaciones clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.	63
Tabla 5c. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los valores de hemograma (Leucocitos) y correlación con las manifestaciones clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.	64
Tabla 5d. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los valores de hemograma (Hemoglobina) y correlación con las manifestaciones clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.	66
Tabla 6. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los Subtipos FAB y Correlacionarlos con las Manifestaciones Clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009..	68

INTRODUCCION

Las Leucemias son un grupo de enfermedades neoplásicas caracterizadas por una proliferación clonal de células blancas “leucemia”. Proviene de las palabras griegas Leukos, que significa “blanco” y “Haima”, que significa “sangre” Son originadas en el órgano hematopoyético y se caracterizan por la proliferación clonal de precursores mieloides o linfoides. Según la estirpe de células blásticas que predominen, se clasifican en mieloides o linfoides; Y de acuerdo al grado de diferenciación se clasifican en agudas y crónicas. De esta forma las mismas quedan clasificadas como leucemias mieloides agudas (LMA). Leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (LLC) (Williams, 2001).

La LLA es un neoplasia de la médula ósea que afecta a una clona de las células hematopoyéticas del linaje linfocítico cuya expresión incontrolada determina insuficiencia de la hematopoyesis normal; presentando manifestaciones clínicas diferentes: fiebre causada generalmente por procesos infecciosos, astenia debida a la anemia, dolor articular por la expansión medular infiltrativa del periostio y producción de ácido úrico, pérdida de peso, manifestaciones hemorrágicas, como epistaxis, gingivorragia, hematemesis, hematuria, equimosis, petequias debida a la trombocitopenia, palidez cutánea debida a la trombocitopenia y signos de infiltración a órganos, como testículos, bazo (esplenomegalia), hígado (hepatomegalia) y sistema nervioso central.(Williams, 2001).

La LLA avanza rápidamente y afecta principalmente las células que no están totalmente diferenciadas o desarrolladas. Mientras que la fase crónica avanza de forma lenta y permite la proliferación de mayores cantidades de células desarrolladas.

La etiología de esta enfermedad aún no está bien dilucidada. Está asociada fuertemente a factores de riesgo: alteraciones cromosómicas, exposición a radiación, a sustancias químicas, raza blanca y afecta predominantemente a la población infantil. Se han hecho múltiples intentos para identificar virus como el de Epstein Barr, correspondiente a la leucemia linfoblástica subtipo L3 y la identificación de un virus de la leucemia de células T del adulto tipo 1 y 2 (HTLV 1 y 2); como causa de la leucemia en adultos a células T, recientemente descubierto, lo que refuerza la etiología viral.

El primero en describir esta enfermedad fue Velpeau en 1827, quien observó un paciente de 63 años con fiebre, debilidad y un crecimiento excesivo del abdomen, en el que encontró en la autopsia un hígado y un bazo de gran tamaño (el bazo pesó 4 kilos) y la sangre era como “una papilla de avena” que recordaba la consistencia y el color de las levaduras. Los estudios iniciales de pacientes vivos con leucemia se hicieron en 1845 por 3 investigadores de la época: Virchow en Alemania; Bennett y Craigie en Escocia. Ellos la reconocen como un problema de “glóbulos blancos”. Pero fue descubierta casi al mismo tiempo por dos médicos que llevaron a cabo estudios cuidadosos, tanto en sus enfermos como en las necropsias (Dameshek y Gunz 1964). La clasificación y el estudio de la leucemia no pudo ser visualizada, sino hasta que se conoció la tinción de Erlich en 1891, la cual permitió diferenciar las distintas etapas madurativas de los leucocitos e identificar las diferentes variantes de las células leucémicas. Sin embargo, no es sino hasta 1930 que en Europa comienza a hacerse aspirado de médula ósea. Y posteriormente En 1976 se formula la clasificación morfológica por el grupo Franco Americano Británico, basado en la morfología y en la microscopía de luz, complementado en varias pruebas histoquímicas (Madero, 1997), siendo adoptadas a nivel nacional e internacional.

En Latinoamérica, principalmente en Brasil, la citogenética ha sido implementada en la detección precoz de la fase aguda de la leucemia a través de anomalías cromosómicas secundarias (Pereira, 1993). En el año 1991, Pacheco realizó un estudio donde se diagnosticaron 255 casos de leucemia linfoblástica aguda de los cuales, el subtipo de la clasificación FAB más frecuente fue L1, correspondiente a las edades de 6-20 años en un 36, 2%. Mientras que el subtipo L2 es más frecuente en las edades adultas y predominio en sexo masculino en un 60%. En un artículo de avance médico publicado por Ching-Hong Pui en 1995, hace referencia, en su parte sobre el riesgo específico de la terapia en niños con LLA, de un trabajo patrocinado por el National Cancer Institute en el cual recomendaba una aproximación uniforme para la clasificación de los grupos de riesgos basados en la edad, el conteo inicial de glóbulos blancos en la LLA de linaje "B" y en la recolección de datos sobre las células leucémicas, de sus características citogenéticas e inmunofenotípica para todos los casos en el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales específicamente en la unidad de hematología del hospital tipo IV Miguel Pérez Carreño, las Dras. Perera, Navarro y Landolfi, realizaron un trabajo prospectivo en el periodo comprendido desde enero de 1980 hasta octubre de 1986, orientada respecto al tratamiento que deberían recibir los pacientes con LLA y su supervivencia frente estos tratamientos.

Así mismo en el periodo enero a diciembre 1993-1997. Candallo y López realizaron un estudio para determinar la variedad de LLA según inmunofenotipo y esquemas quimioterapéuticos en pacientes del Hospital universitario Dr. Luis Razetti Barcelona (H.U.L.R). Para el año 1994 la Dra. Ganadillo, Bouchard realizó en el mes de noviembre en el H.U.L.R un trabajo leucosis aguda del adulto.

Venezuela es un país conformado en su mayoría por una población joven (en un 60% aproximadamente); Lo cual la hace vulnerable a los factores de riesgo establecidos a nivel nacional e internacional, como la exposición a radiaciones, raza blanca y alteraciones cromosómicas.

La leucemia constituye una de las enfermedades más temidas no solo por el alto índice de morbimortalidad sino por todos los impactos que se generan a nivel emocional, familiar y social.

El aumento de la incidencia de los casos en Venezuela va en ascenso aproximadamente 5 a 6 casos x cada 100.000 habitantes por año (Capote 2006). En vista del aumento de los números de casos en nuestro estado y por ser esta enfermedad de etiología desconocida, con signos y síntomas inespecíficos y por no estar contemplada dentro de los protocolos de tratamientos interpuestos por sistema de salud pública. Debido a que contamos con suficiente bibliografía provenientes de fuentes directas e indirectas, por lo antes expuesto creemos que es necesario evaluar el comportamiento clínico epidemiológico de la leucemia linfoblástica aguda en Servicio de Hematología y Banco de Sangre del Complejo Hospitalario Universitario Dr."Luis Razetti" Barcelona estado Anzoátegui periodo 2003-2009. Para así mejorar el diagnóstico temprano con la finalidad de contribuir y que se desarrollen oportunos protocolos de tratamiento con miras en lograr la remisión y curación completa de la enfermedad.

Por tal razón nos hemos planteado conocer la predominancia en sexo y edad y correlacionarlos con los estudios nacionales e internacionales. Y al mismo tiempo identificar los subtipos e inmunofenotipo y correlacionarlo con las manifestaciones clínicas y determinar los valores de los hemogramas y manifestaciones asociadas al momento de su ingreso con la finalidad de proporcionar información útil para el diagnóstico de esta enfermedad y así aplicar la terapéutica oportuna que permita la remisión o curación de Leucemia.

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia constituye una de las enfermedades más temidas no solo por el alto índice de mortalidad sino por todos los impactos que se generan a nivel emocional, familiar y social. El aumento de la incidencia de los casos en Venezuela va en ascenso aproximadamente 13 casos x cada 100000 habitantes por año. En vista del aumento de los números de casos en nuestro estado y por ser esta enfermedad de etiología desconocida, con signos y síntomas inespecíficos y por no estar contemplada dentro de los protocolos de tratamientos interpuestos por sistema de salud pública. Debido a que contamos con suficiente bibliografía provenientes de fuentes directas e indirectas por lo antes expuesto creemos que es necesario evaluar el comportamiento clínico epidemiológica de la leucemia linfoblástica aguda en Servicio de Hematología y Banco de Sangre del Complejo Hospitalario Universitario Dr."Luís. Razetti" Barcelona estado Anzoátegui periodo 2003-2009. Para así mejorar el diagnóstico temprano con la finalidad de contribuir y que se desarrollen oportunos protocolos de tratamientos con miras en lograr la remisión y curación completa de la enfermedad.

Por todo lo anteriormente expuesto nos hemos planteado conocer la predominancia en sexo y edad y correlacionarlos con los estudios nacionales e internacionales. Y al mismo tiempo identificar los subtipos e inmunofenotipo y correlacionarlo con las manifestaciones clínicas y determinar los valores de los hemogramas y manifestaciones asociadas al momento de su ingreso con la finalidad

de proporcionar información útil para el diagnóstico de esta enfermedad y así aplicar la terapéutica oportuna que permita la remisión o curación de la Leucemia.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVOS GENERALES

Determinar el comportamiento Clínico y Epidemiológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” Barcelona Edo Anzoátegui 2003-2009.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar la Procedencia, Edad, Sexo y Ocupación de los pacientes que acudieron al Servicio del Hematología del Complejo Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti” Barcelona. Estado Anzoátegui 2003-2009.

Determinar los factores de riesgo de la Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Hematología del Complejo Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.

Conocer los valores de los Hemogramas de los pacientes y correlacionarlos con las manifestaciones clínicas de los pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti” Barcelona Estado Anzoátegui 2003-2009.

Identificar los Subtipos de Leucemias Linfoblástica Aguda según FAB y correlacionarlo con las manifestaciones clínicas de los pacientes que acudieron al

servicio de hematología del Complejo Hospital Universitario Dr. "Luis Razetti" Barcelona estado Anzoátegui 2003-2009.

Correlacionar los subtipos e inmunofenotipo de los pacientes que presentaron Leucemia Linfoblástica Aguda del Complejo Hospital Universitario Dr. "Luis Razetti" Barcelona Estado Anzoátegui 2003-2009

1.3 JUSTIFICACION

En todo el mundo se ha venido observando un aumento en las estadísticas de los casos de cáncer por lo que la leucemia representa uno de ellos, en países como la India se ha encontrado lo siguiente entre el año (1993-1992) 31.828 casos de cáncer de los cuales un 30% corresponde a la leucemia aguda distribuidos en un 23% en Linfoides 23% y Mieloides 6.4% (Vidyas, Hankar, 2000).

Aproximadamente 24000 casos de leucemia aguda en menores de 30 años son diagnosticados cada año en Estados Unidos representando un 83% de los diagnósticos de cáncer en este grupo etario (Chicote, 1995) por ser la Leucemia una enfermedad cosmopolita con una alta tasa de mortalidad que va en Estados Unidos de 3-7 por cada 1000000 habitantes por año mientras que en Colombia la tasa de mortalidad llega a 2.4 por cada 120.000 habitantes (Madero, 1999).

En Caracas, Venezuela se diagnosticaron 70 casos de leucemia aguda (Muller, 1991) posteriormente (Sánchez, 1993) 75 casos de Leucemia Linfoblástica Aguda de los cuales fueron 21 Mieloides y 4 Bifenotípicas con una tasa de incidencia de 4-5 por cada 100.000 habitantes por año la incidencia anual de cáncer en niños jóvenes y adultos es dominada por las leucemias más de 600 casos anuales representando

un 40% seguido de los tumores malignos del sistema nervioso central con un 11% y los linfomas cerca del 10% enfrentar los riesgos y consecuencia del cáncer es un reto no solo para la salud pública sino igualmente para las personas que podemos vernos afectadas. En envista del aumento de los casos en el complejo Hospitalario Dr. Luis Razetti Barcelona Estado Anzoátegui y teniendo en cuenta que las posibilidades del éxito son buenas si tomamos en cuenta que el arma más efectiva es el conocimiento apropiado y en vista de que estas es una enfermedad de etiología y de clínica inespecífica sin ningún de protocolo de tratamiento de salud pública y en virtud de contar con suficiente bibliografía de fuentes directas e indirectas creemos que es necesario conocer cuál es el comportamiento clínico y epidemiológica de la leucemia linfoblástica aguda para así lograr un diagnóstico oportuno con sustentación clínica y saber cuál es la situación en nuestro estado Anzoátegui.

1.4 FACTIBILIDAD

La realización de este trabajo es posible gracias a la existencia de los registros de los pacientes en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti” Barcelona, además de contar con la asesoría de profesores hematólogos e internistas con amplia experiencia en el tratamiento de la enfermedad y colaboración del personal humano del Registro Administrativo de Historias Médicas Complejo Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti” Barcelona Estado Anzoátegui.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 La Leucemia Linfoblástica Aguda

Es una neoplasia maligna de la médula ósea que afecta a una clona de las células hematopoyéticas del linaje linfoides, cuya expresión incontrolada determina insuficiencia de la hematopoyesis normal. (Nacheman, 1990)

2.1.1 Epidemiología

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la neoplasia más frecuente en niños menores de 15 años con pico de incidencia entre 3-4 años de edad, pero también se presenta en adolescentes y adultos con un pico alrededor de los 80 años de edad. Es la leucemia preferentemente infantil, el 80% de las leucemias en niños, son LLA; en cambio en los adultos solo el 20% aproximadamente de las leucemias agudas son LLA.

Afecta predominantemente al sexo masculino es tres veces mayor que en el sexo femenino se sugiere un vínculo entre la patología y el sexo, algunos estudios al respecto dirigidos por la universidad de Columbia Nueva York hizo sospechar la existencia de un gen supresor de tumores ligados al cromosoma X que presenta dos copias en el género femenino `por solo una en varones por lo que llevo a la identificación de un gen supresor PHF6 codificado en el cromosoma X las mutaciones y las pérdidas de fragmentos provocan desactivación del gen en un 35% de las leucemias del adulto dando lugar a la expresión de dos oncogenes TLX-1 TLX -3 así mismo la Dra. Carrizo encontró en su estudio de inmunofenotipo y citogenética de las leucemias agudas que el sexo afectado fue el masculino en su trabajo realizado en el

Hospital María Pineda Barquisimeto iguales resultado encontró la Dra. Livia Bouchard en el Hospital Razetti. En su trabajo de leucosis agudas.

La incidencia en adultos varía entre 0.7 a 1.8 /100.000 habitantes por año (Restrepo, 1992).

2.1.2 Etiología

Esta enfermedad aún no está bien dilucidada. Está asociada fuertemente a factores de riesgo: alteraciones cromosómicas como síndrome de Down, Fanconi, Bloom, Klinefelter, factores ambientales exposición a radiación, a sustancias químicas, raza blanca y afecta predominantemente a la población infantil. Se han hecho múltiples intentos para identificar virus como el de Epstein Barr, correspondiente a la leucemia linfoblástica subtipo L3 y la identificación de un retrovirus HTLV-1 como causa de la leucemia en adultos a células T, recientemente descubierto, lo que refuerza la etiología viral. (Cotran y col, 1993)

2.1.3 Fisiopatología

Se presenta como resultado de una mutación somática de solo una célula progenitora hematopoyética (una sola clona). La proliferación clonal anormal por medio de divisiones sucesivas a partir de una célula progenitora constituye el origen de las leucemias agudas. la falla de los mecanismos de control negativo de crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores lo que conduce a una sobre producción, sin sentido, de células incapaces de madurar y diferenciarse a células sanguíneas funcionales y parecen estar detenidas en una etapa de maduración específica escapan a la apoptosis y el efecto neto es la expansión de la clona leucémica existen evidencias de que la clona neoplásica se desarrolla a

partir de una célula progenitora con una o más mutaciones genéticas las cuales afectan a la proliferación y diferenciación celular. El gen mutado se conoce como oncogén y su contraparte normal es el proto-oncogén por tanto los oncogenes inician un proceso que termina en malignidad podemos mencionar por ejemplo la activación del oncogén MYC, ABL, BCL y RAS, al igual que la formación de genes quiméricos como el BCR/ ABL en la LLA. Los proto-oncogenes son genes normales que suelen codificar proteínas que intervienen en la regulación de la proliferación diferenciación y supervivencia de las células así como de factores de crecimiento y receptores de factores crecimiento de transcripción. Estos proto-oncogenes están regulados muy estrechamente, pero se alteran por mutaciones o se introducen a las células por retrovirus RNA y presentan una actividad aberrante como oncogenes.

Existen factores leucémicos entre ellos están radiación ionizante, factores químicos como el benceno, fármacos cloranfenicol e incluso retro virus el HTLV-1, HTLV-2 que están relacionados con las leucemias/linfomas.

Dado que los genes de inmunoglobulinas (Ig) y TCR son lugares donde se producen múltiples recombinaciones del ADN en los linfocitos B y T y que además estos lugares aumentan su actividad transcripcional después de la recombinación somática, los genes de otros *loci* pueden traslocarse de forma anómala con estos *loci* lo que originaría una transcripción anómala de los primeros. En las neoplasias de los linfocitos B y T. Suelen translocarse proto-oncogenes junto a los loci de los genes de Ig (en los cromosomas 14, 2 y 22) y los genes TCR. Dichas translocaciones cromosómicas suelen acompañarse de un aumento de la transcripción de oncogenes, lo que se cree que es uno de los factores que favorecen la aparición de la leucemia. (Cripe, 1997)

2.1.4 Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos que produce la LAL son los que se derivan de la infiltración de médula ósea, de otros tejidos y órganos como consecuencia de la multiplicación incontrolada de las células leucémicas o linfoblastos.

En ocasiones; sin embargo, la leucemia aguda puede detectarse de manera fortuita, cuando se realizan análisis por cualquier motivo, pero lo habitual es que se presente acompañada de otros síntomas, entre los que destacan (Ruiz, 1999).

2.1.5 Síntomas constitucionales

Son síntomas que se derivan de una alteración del estado general, que se perciben como una sensación de malestar y generalmente incluyen:

Astenia, provocado por la anemia debida a la disminución en la producción de glóbulos rojos por parte de la médula ósea.

Anorexia o hiporexia.

Pérdida de peso.

Fiebre: Puede observarse en la mitad de los pacientes y puede ser debida tanto a la propia leucemia como a la presencia de alguna infección simultánea esta última debida sobre todo a la disminución en la producción de glóbulos blancos o leucocitos por parte de la médula ósea (Ruiz,1999)

Artralgias: debida a la expansión medular infiltrativa y al aumento del ácido úrico secundario a un catabolismo acelerado de los ácidos nucleicos, se observan en la tercera parte de los pacientes. (Lopez, 1992).

2.1.6 Síntomas derivados de la infiltración de los blastos en la médula ósea

Hemorragias: se deben a la disminución en la producción de plaquetas (Trombocitopenia) por parte de la médula ósea. Por ejemplo: epistaxis, gingivorragia, hematemesis, hematuria, equimosis, petequias, palidez cutánea mucosa.

Infecciones: aparecen por la disminución en la producción de leucocitos que provoca la proliferación de los linfoblastos en la médula ósea. Las infecciones pueden producirse en cualquier aparato o sistema (por ejemplo en los pulmones, lo que podría causar Neumonía, en las vías urinarias, y en otras zonas) y se manifiestan entre otros signos por fiebre

Anemia: Se presenta en la mayoría de los pacientes, debido a la disminución en la producción de glóbulos rojos. Las características principales del paciente con Anemia son disnea, palidez y respiración acelerada para compensar la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno. (López, 1992).

2.1.7 Síntomas derivados de la infiltración en tejidos y órganos

Agrandamiento de ganglios linfáticos (adenopatías) testículos, bazo (esplenomegalia), hígado (hepatomegalia): se debe a la infiltración por los blastos en estos órganos.

Infiltración del sistema nervioso: aunque es poco frecuente, a veces los linfoblastos pueden alcanzar el cerebro y la médula espinal o las meninges. Cuando esto ocurre se pueden presentar:

Parálisis de los nervios craneales (alteraciones en la percepción de la sensibilidad (parestesias).

Cefalea, acompañado o no de vómitos. Convulsiones, obnubilación e irritabilidad.

Infiltración de otros tejidos: (piel, mucosas o mamas) son poco frecuentes, aunque pueden verse afectados sobre todo en las recaídas de la leucemia. (López, 1992).

2.1.8 Otros síntomas

Algunos tipos de LLA producen síntomas especiales. Por ejemplo: la LLA que se origina en los precursores de los linfocitos T (LLA-T) afecta con más frecuencia a varones que a mujeres y en más de la mitad de los casos se presenta con una tumoración en el mediastino, la LLA-B madura leucemia de Burkitt, puede acompañarse de un gran tumor en el abdomen, además de hepatoesplenomegalia. (López, 1992).

2.1.9 Clasificación y factores pronósticos.

La clasificación de la LLA se hace a través de la morfología, citoquímica e inmunofenotipo de los linfoblastos de sangre periférica y médula ósea. Desde 1976 la morfología que se hace en los frotis coloreados con los colorantes de tipo Romanowsky fue establecida por el grupo cooperativo FAB (Francés-Americano-Británico), que se basa en ciertos aspectos de células malignas (Restrepo,1992).

Se propusieron tres tipos de linfoblastos: L1, L2, L3, según el tamaño del núcleo y el citoplasma, los nucléolos y la basofilia del citoplasma. En el grupo L1 los linfoblastos son pequeños, los núcleos con cromatina fina o en grumos, con hendidura o circunvalaciones, nucléolos escaso y pocos definidos, el citoplasma escaso y

ligeramente basófilo. El grupo L2 es de linfoblastos grandes y cromatina fina y homogénea, núcleos hendidos y nucléolos prominentes, el citoplasma es variable en tamaño y generalmente basófilo. El grupo L-3 o tipo Burkitt de las células LLA se caracteriza por linfoblastos de gran tamaño, núcleo oval con bordes regulares y cromatina fina; poseen unos o más nucléolos y el citoplasma es abundante, muy basófilo y con vacuolas. (Caramillo, 1995).

En niños alrededor del 85% de las LLA tienen morfología tipo L1 coincidiendo con los resultados obtenidos por la Dra. Carrizo en el hospital Antonio María Pineda de Barquisimeto 2001-2003. En adultos por el contrario la morfología predomina en el tipo L2. Varios estudios han demostrado que la morfología FAB en LLA tiene valor pronóstico en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia; los pacientes que presentan morfología tipo L1 son de mejor pronóstico que las L2 y L3. La significación biológica a excepción de L3 de la clasificación FAB no ha sido aclarada.

El estudio morfológico de la leucemia en general es incompleto si no se acompaña de coloraciones histoquímicas (ácido periódico – reactivo de Schiff (PAS), negro Sudán B, peroxidasas, esterasas), debiendo completarse con estudios inmunológicos (inmunofenotipos de los linfoblastos) y cariotipo, sobre todo si se dispone de laboratorio para realizar estos exámenes. (Caramillo, 1995).

Las LLA desde el punto de vista histoquímico se caracterizan por poseer gránulos o formar bloques en el citoplasma que toman coloración del PAS. Además los linfoblastos son negativos para la peroxidasas, negro Sudán B y esterasas. Desde comienzos de la década de los 80 se han venido desarrollando muchos trabajos desde el punto de vista inmunológico basados en la presencia de antígenos en la superficie

de la membrana de los linfoblastos o cluster de diferenciación (CDs). Lo que ha originado clasificaciones del inmunofenotipo y establecer pronóstico de los diferentes tipos de LLA. El primer marcador que se identificó fue el receptor para hematófago de carnero característico de los linfocito T. Posteriormente se descubrió los receptores para Ig (SmIg), que identifica a las maduras B. (Camarillo, 1995).

Con el uso de anticuerpos monoclonales y heteroantisueros se pudo identificar a otros antígenos tales como Ig y el CALLA (Común Antigen Linphoblastic Leukemia Acute) y a través de ellos detectamos los diferentes grados de diferenciación que tienen los linfocitos desde que se originan de la células madres (Stem Cell) hasta sus formas maduras de T y B. Los Linfoblastos de la LLA pueden tener cierto grado de maduración y se identifica con estos métodos, sirviendo a su vez como valor pronóstico. (Camarillo, 1995).

La presencia de inmunoglobulina intracitoplasmática se utiliza como otro marcador de las etapas de maduración de las células B y su presencia establece un subtipo denominado Pre-B, y representa un estadio intermedio de la evolución de las células B; aproximadamente un 18% de los niños con LLA tienen este fenotipo y tienen un pronóstico menos favorable. Alrededor de 65-70% de LLA en la infancia tiene una característica inmunológica o fenotipo Pre-pre B que posee la estructura: La+, CALLA +, CD19 +, CyIg -, antígeno T -. Estos pacientes tienen un excelente pronóstico y se presentan clínicamente con cifras iniciales bajas de leucocitos, sin visceromegalia importante, sin masa mediastinal y sin otros factores de mal pronóstico presentes. Un 10-15% de LLA son de células T y un porcentaje menor tienen el inmunofenotipo de células B maduras (SmIg +), estos dos últimos grupos responden menos a tratamiento y la supervivencia es corta. (Camarillo, 1995).

La citometría de flujo y análisis molecular han permitido identificar pacientes cuyos blastos poseen las características de estirpe linfocítica y mielocítica. Se ha creado así un grupo de leucemia denominada híbrida cuando la célula maligna o blastos tienen conjuntamente en su superficie antígenos linfocíticos y mielocíticos. Representa un reto para el hematólogo tanto desde un punto de vista diagnóstico como de clasificación. Se distinguen tres grupos diferentes.

- Leucemias bifenotípicas: Existe una sola población leucémica que coexpresa marcadores linfocíticos y mielocíticos en más del 10%.
- Leucemias Bilineales: Se detectan dos poblaciones leucémicas que demuestran por separado características linfocíticas y mielocíticas.
- Leucemias con cambios fenotípicos (Lineage Switch): Se produce una conversión del fenotipo, de mielocítica a linfocítica o viceversa, como sucede en ocasiones después de una recaída, tras la cual blastos tiene un fenotipo diferente del original.

Otro parámetro que se ha venido investigando recientemente para la clasificación y pronóstico es el cariotipo. Alrededor del 40-50% de niños con LLA tienen alteraciones cromosómicas; con mayor o menor número de cromosomas y también translocaciones. En el adulto aproximadamente 2/3 de las pacientes con LLA poseen anormalidades en sus cromosomas. La hiperdiploidia tiene buen pronóstico, no así la hipodiploidia. (Camarillo, 1995). Las translocaciones son frecuentes y tienen un efecto adverso en el pronóstico. Las más frecuentes son: t (4; 11), t (8; 14) y el cromosoma llamado Philadelphia positivo t (9;22), el cromosoma se llama así porque se descubrió en la década de los 60 por un grupo de trabajadores de Philadelphia. Se distingue por ser la primera alteración genética asociada a un cáncer humano. En niños aproximadamente 3-4% de las LLA tienen el cromosoma Philadelphia positivo; en adultos se han descrito un 12% con esta anormalidad cromosómica. Los pacientes

con morfología tipo L3 tienen una alta frecuencia de translocación del tipo t (8; 14). (Camarillo, 1995). En los adultos los factores de riesgo o pronóstico son diferentes de los niños y los resultados publicados son contradictorios. La edad es un importante factor pronóstico en las LLA. Existen estudios que reportan mejores porcentajes en la inducción de la remisión en pacientes menores de 30 años de edad. La mayoría de los autores sostienen que a mayor edad las remisiones son más cotas, los adultos que tienen anormalidades cromosómicas tienen peor pronóstico. (Camarillo, 1995).

Según la OMS basándose en datos de inmunofenotipo, cariotipo y biología molecular permiten clasificarla LLA de acuerdo con el linaje B o T en, Leucemias de células B precursoras, leucemias de células T precursoras o neoplasia de células B maduras, subtipo Linfoma/ Leucemia de Burkitt. (Matutes, 1995)

2.1.10 Diagnóstico

Lo primero es una adecuada anamnesis en busca de signos y síntomas clínicos compatibles con el fracaso hematopoyético, petequias, equimosis, gingivorragias, palidez cutáneo mucosa o la infiltración extra medular. El hemograma constituye uno de los parámetros paraclínicos de entrada, en él nos encontramos con una leucocitosis a expensa de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en un 80% y trombopenia (con menos de 100000/uL) en el 75%. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético, y molecular del aspirado de medula ósea.

En la extensión de la sangre periférica al microscopio se pueden observar (aunque no siempre aparecen). El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se

debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de médula ósea. Nunca se debe iniciar tratamiento sin el aspirado de medula ósea. La presencia de 20% de blastos o más en la médula ósea confirma diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenética del aspirado de medula ósea. Se realizara examen de líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial al SNC. La radiografía de tórax nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, serie ósea, estudio cardiológico (previo al tratamiento que incluya fármacos cardiotoxicos) bioquímica sanguínea incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fosforo, transaminasas, etc., estudios de coagulación, pruebas de Elisa serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre cultivos de sangre orina o de cualquier lesión sospechosa (Atienza, 2004)

2.1.11 Diagnóstico Diferencial

Desde el punto de vista diferencial hay varias enfermedades que se confunden con LLA.

La confusión que trae la presencia de dolores osteoarticulares con una fiebre reumática o artritis reumatoidea.

Las manifestaciones hemorrágicas se presentan igualmente en la purpura trombocitopénica idiopática o inmune (PTI), sin embargo en la PTI no hay alteraciones en la series eritrocítica y leucocítica. La aplasia medular es otra afección que se puede confundir con LLA, sobre todo porque ambas pueden comenzar con

pancitopenia. Sin embargo en la aplasia medular no hay adenomegalia, visceromegalia, ni dolores óseos.

La mononucleosis infecciosa (MI) cuando se presenta con fiebre, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y leucocitos atípicos en sangre periférica, es de los trastorno que se parece a las LLA.

Hay otra patología se confunden con las LLA, tales como los Linfomas (Linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin). De estos el que más se parece a la LLA es el no Hodgkin sobre todo cuando en el linfoma hay infiltración de la medula ósea y la diferenciación es casi imposible. Recordemos que para muchos autores las LLA y los linfomas no Hodgkin en niños es la misma enfermedad con diferentes presentaciones clínicas. El neuroblastoma cuando inicialmente infiltra la medula ósea produce anemia y además hay fiebre, puede semejar una LLA; el sarcoma de Ewing, la artritis reumatoidea juvenil, la neutropenia inmune, la infección por citomegalovirus son también enfermedades que hay que hacer diagnóstico diferencial de la LLA. (Ribera, 1997).

2.1.12 FACTORES DE RIESGOS

Hay varios factores de riesgo para padecer de LLA entre los que destacan:

Ambientales:.. como la exposición a radiación la cual puede hacerse a nivel de las fuentes nucleares, de la terapia medica y del diagnóstico médico. Existen algunos caracteres de la exposición radiante: en primer lugar la incidencia esta en relación con la dosis recibida en segundo lugar, existe un periodo latente que oscila entre 2 – 20 años entre exposición y aparición de la enfermedad; luego de los bombardeos

atómicas de Hiroshima y Nagasaki todas las formas de leucemia excepto la linfocítica crónica, acrecentaron su incidencia en estas poblaciones expuestas. El pico de incidencia fue alcanzado entre los 5- 10 años de la exposición. pero luego de 30 años la incidencia seguía siendo superior

En cuanto a las radiaciones utilizadas en la práctica médica aquellas personas que reciben radiaciones por diferentes causas tienen riesgo a contraer leucemia.

Sexo: Este tipo de leucemia tiene mayor incidencia en hombres en una proporción de tres casos por cada mujer afectada lo que sugiere la existencia de un posible factor supresor de tumores, que debería estar ligado al cromosoma X. se realizó una investigación para demostrar la existencia ha explicado que se trata del gen PHF6, codificado en el cromosoma ligado al sexo femenino y que se expresa en una copia única en el genoma masculino. los investigadores han descubierto pérdidas de fragmentos y mutaciones desactivadoras de este gen en una considerable proporción de la LLA-T primarias en un 35% en adultos y un 16% de las leucemias pediátricas. Estas mutaciones están restringidas a muestras de pacientes del sexo masculino, ha asegurado Toribio, quien ha concluido que la pérdida de PHF6 debida a mutaciones de este gen se asocia al sexo masculino; destacando también que la pérdida de este gen genera la expresión de dos oncogenes TLX1 y TLX3. posibles dianas terapéuticas en LLA-T. (Toribio y col, 2007). estudio realizado por la Dra. Livia Bouchar en el año 1984- 1993 en el Hospital Universitario Dr. "Luis Razetti", se encontró que un predominio del sexo masculino sobre el femenino

Edad: las leucemias varían ampliamente su incidencia con la edad existiendo un pico en la infancia cerca de 5 por (100.000) entre los dos y cuatro años de edad luego decrece en resto de la infancia. A todas las edades la leucemia más frecuente es la

aguda, siendo este de tipo casi las leucemias de adultos jóvenes y de casi dos terceras partes de las leucemias que afectan al hombre de edad

Ocupacionales: como tareas agrícolas debido al uso de pesticida, plaguicidas y en industrias con exposición al benceno.

Genéticos: Hay evidencia de que material genético anormal tienen efectos leucemógenos importantes y estos aumentan el riesgo a desarrollar una leucemia aguda ya que pueden potencialmente activar protooncogenes. El más relacionado con la leucemia es el Síndrome de Down (trisomía 21), también vemos pacientes con cromosomas frágiles como en la Anemia de Fanconi y Síndrome de Bloom. Otros también relacionados son el Síndrome de Klinefelter, el Síndrome de Wiskott Aldrich y el Síndrome de Blakfan Diamon Schwan.

Hereditario: Es raro, se observó que el riesgo de padecer LLA a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir si un gemelo la padece, hay 20% probabilidades de que el otro la manifieste. En caso de que un gemelo en el primer año de vida la padezca, el otro la tendrá unos meses después. Resultados de estudios moleculares demostraron metástasis intrauterina de un gemelo a otro a través de la circulación placentaria.

Agentes infecciosos: Sobre todo los de etiología viral la introducción del genoma viral al DNA del huésped puede conducir a la activación de protooncogenes. como el virus de Epstein Barr (VEB), el cual se vincula con Linfoma Burkitt o LLA L3 y también se han demostrado Linfomas relacionados con VIH; otro agente infeccioso es

el virus linfotrópico humano tipo(1) agente causal de la Leucemia (linfoma de células T).

Quimioterapia y radioterapias previas.

Nutricional: Dieta rica en nitritos. El procesamiento o cocción de los alimentos pueden activar carcinógenos presentes en ellos. Un ejemplo de ello es la presencia de nitritos como preservantes en algunos alimentos, que pueden originar un potente carcinógeno: nitrosamina.

Tabaquismo: antes y durante el embarazo. (Ortega, 2007).

Inmunitario:

Se ha observado una incidencia creciente de leucemias agudas en trastornos inmunitarios tanto congénitos como adquiridos, posiblemente, por la incapacidad del sistema inmune del hospedero de eliminar las clonas transformadas. Por ejemplo: Agamaglobulinemia de Brutton, Ataxia-telangectasia, Síndrome de Wiskott Aldrich, también se ha visto un vínculo con el tratamiento prolongado con inmunosupresores (por ejemplo trasplante renal) y leucemia. Quizá una alteración en el sistema de auto vigilancia inmunitaria mediada por células, o la producción deficiente de anticuerpos contra antígenos extraños, o ambas, conducen a la emergencia y supervivencia de células neoplásicas (Ortega, 2007).

2.2 TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Antes de iniciar el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica es indispensable conocer con prontitud las características clínico biológicas iniciales que serán esenciales para establecer el pronóstico (cuadro 1.1) y para seleccionar el tipo y la secuencia del tratamiento. Estas características incluyen la edad, cifras de leucocitos, fenotipo inmunológico, cariotipo, y en determinadas situaciones estudio de biología molecular. Por otra parte, cabe recordar que son pocas las urgencias terapéuticas de LLA del adulto (masa mediastínica con síndrome de vena cava superior, LLA-B madura con masa tumoral elevada), por lo que puede esperarse a conocer los resultados anteriores que estarán disponibles en 2-4 días.

Cuadro 1.1

Factores pronósticos en la leucemia Linfoblástica Del Adulto.

	<i>Favorable</i>	<i>Desfavorable</i>
Edad	Años	>De 30 años
Sexo	Femenino	Masculino
Leucocitos	< 25*10	< 25*10
Fenotipo inmunológico	T madura B madura	
Citogenética		T(9,22) (BCR/ABL) t(4;11) (ALL/AF4)
Blastos de medula ósea el	<5%	>25%

día 14 del tratamiento		
Remisión completa en 4-5 semanas	Si	No
FAB	L1, L2	L3
Estudio de LCR	Ausencia de blastos	Presencia de blastos

El tratamiento de las LLA se basa en la administración de quimioterapia, es decir, fármacos que tienen la capacidad de destruir las células tumorales (los linfoblastos). No obstante, el tratamiento a administrar dependerá del tipo concreto de LLA, además de otros factores importantes como la edad del paciente o la presencia simultánea de otras enfermedades (por ejemplo, enfermedades cardíacas o pulmonares). Además, junto a la quimioterapia, son importantes otros aspectos como la necesidad de transfusiones de sangre y de plaquetas o la administración de antibióticos o de otros medicamentos que se necesitan para controlar las complicaciones y los efectos secundarios derivados de la quimioterapia. Es una práctica habitual (y un requisito indispensable) que el equipo médico solicite la autorización por escrito del paciente para la administración del tratamiento o la realización de pruebas y exploraciones como la colocación del catéter venoso o la toma de biopsias. (Ribera, 1995)

En líneas generales, el tratamiento tiene varias fases en todos los tipos de LAL. La primera fase se denomina tratamiento de inducción, la segunda es la del tratamiento de intensificación (también llamado de consolidación) y la tercera fase es

el tratamiento de mantenimiento. En algunos tipos de LLA que tienen un riesgo elevado de recaída, tras la fase de consolidación puede ser necesario un trasplante de progenitores hematopoyéticos. La mayor parte de las fases se administran en régimen de ingreso hospitalario, con descansos de 2 a 3 semanas entre ciclo y ciclo, en los que el paciente permanece en su domicilio. Es muy importante seguir estrictamente el plan de tratamiento y no prolongar más de lo indispensable los períodos de descanso entre los ciclos. La fase de mantenimiento se realiza normalmente de forma ambulatoria (Ribera, 1995)

Inducción a la remisión:

El objetivo de esta fase del tratamiento es conseguir la remisión completa, es decir, un buen estado del enfermo, los recuentos hemoperiféricos son normales y no se detectan linfoblastos con las técnicas convencionales, se administran varios medicamentos quimioterápicos durante un período de (4-5) semanas. Se produce generalmente una aplasia, es decir, una falta de producción de leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos debido a que la quimioterapia no actúa sólo sobre los linfoblastos, sino que destruye también las células normales de la médula ósea. El objetivo del tratamiento de inducción es reducir el número de linfoblastos en la médula ósea a menos de un 5%, lo que en términos médicos se llama “remisión completa” (RC)

La combinación de citostáticos más utilizados incluyen la vincristina, (VCR) prednisona (PDN) y un antracíclico (en general daunorubicina DNR). A los que se le puede añadirse la asparaginasa (ASP) todo ello durante 4-5 semanas. La adición de ASP no aumenta la tasa de RC pero parece prolongar su duración respecto a los glucocorticoides, pueden emplearse indistintamente (PDN) metilprednisolona o dexametasona (DXM). Aunque existen evidencias *invitro* de que esta última tiene

mayor eficacia antileucémica no se han registrado diferencias en función del tipo de antracíclico empleado.

Con las pautas anteriores se logra una tasa de RC del 70-85% registrando una mortalidad del 10%; la cual varía ampliamente con la edad (inferior al 5% en adultos jóvenes y un 20-30%; en pacientes de más de 60 años. (Ribera, 1995)

Intensificación/consolidación:

Destinada a disminuir o eliminar la leucemia residual en los pacientes en RC por criterios convencionales estas medidas incluyen la administración de quimioterapia altas dosis de varios ciclos cortos (de una semana aproximadamente, separados por 2 a 3 semanas) que incluyen fármacos a dosis altas. En muchos casos, en estos ciclos se administran fármacos diferentes a los administrados en la fase de inducción los citostáticos más empleados durante esta fase son el metrotexate (MTX) y arabinósido de citosina (ARA-C) ambos fármacos tienen eficacia demostrable en las LAL-T y en las LAL-B madura no son tan eficaces en la LLA cromosomas Philadelphia (LAL Ph), estos dos fármacos cuando se administran a altas dosis constituyen un eficaz sistema de profilaxis de leucemia en el sistema nervioso central al atravesar la barrera hematoencefálica en las pautas que emplean MTX a altas dosis y ARA-C durante la fase de intensificación, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad se sitúa en el 35-40%; además del MTX Y ARA-C altas dosis suelen administrarse otros citostáticos con actividad anti leucémica reconocida como el etopósido (VP-16) vindesina (VDN) mitoxantrone (MTZ) 6- mercaptopurina (MP) con el objetivo de asegurar la remisión obtenida, eliminando células leucémicas residuales (Ribera,1995).

Tratamiento de mantenimiento:

La finalidad de esta fase es eliminar la leucemia residual que pueda existir después del tratamiento de consolidación intensificación. Se administra durante un tiempo prolongado (entre 18-36 meses) una combinación de medicación por vía oral cada día mercaptopurina (MP) diaria y por vía intramuscular una vez por semana metrotexato (MTX). En algunos tipos de LAL, durante los primeros meses de la fase de mantenimiento pueden intercalarse ciclos cortos de quimioterapia de refuerzo. (Ribera, 1995)

Profilaxis en el sistema nervioso central:

La leucemia en el sistema nervioso se detecta en un 5% de los adultos en el momento del diagnóstico frecuencia que es elevada en las LLA-T (8-10%) y las LLA-B maduras (10-15%) debido a la posibilidad de que los linfoblastos puedan alcanzar el sistema nervioso, es preciso administrar mediante punciones lumbares pequeñas dosis de quimioterapia directamente en el sistema nervioso (lo que se denomina quimioterapia intratecal con MTX, ARA-C, DXM o hidrocortisona) cada 3-4 días desde el inicio del tratamiento de inducción. Habitualmente se realizan varias de estas punciones a lo largo de todo el período de tratamiento. A la vez que se inyecta la quimioterapia se aprovecha para extraer unos pocos mililitros de líquido cefalorraquídeo y observar si contiene linfoblastos. En algunos hospitales, junto a la quimioterapia intratecal se administra también al paciente radioterapia craneal o cráneo espinal (sobre el cerebro y la médula espinal) como método de prevención de la afectación del sistema nervioso. (Ribera, 1995).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):

Debe considerarse como una estrategia de tratamiento de intensificación destinada a eliminar la leucemia residual es un procedimiento que se emplea en algunos tipos de LAL con riesgo elevado de recaída y que suele realizarse después de la fase de consolidación. Dura aproximadamente 4-6 semanas y se realiza en régimen de ingreso hospitalario. Las mayores posibilidades de éxito se producen cuando antes de realizar el trasplante hemos conseguido eliminar la mayor parte de células malignas (es decir, cuando hemos conseguido la remisión completa). El trasplante consiste en la administración de un tratamiento de quimioterapia, en general asociado también a radioterapia, seguido de la administración de las células progenitoras hematopoyéticas. Mediante la quimioterapia y la radioterapia se intenta conseguir una eliminación completa de células malignas (linfoblastos). Sin embargo, este tratamiento elimina no sólo las células anómalas sino también las células normales (sanas) de la médula ósea. Por ello, después deben administrarse las células progenitoras hematopoyéticas con el fin de contrarrestar los efectos tóxicos de la quimioterapia y radioterapia sobre la médula ósea y permitir su regeneración.

El TPH puede ser autólogo (si los progenitores hematopoyéticos proceden del propio paciente) o alogénico (si los progenitores hematopoyéticos proceden de un donante, generalmente un familiar compatible o un donante anónimo voluntario compatible procedente de un registro de donantes, o bien de unidades de sangre de cordón umbilical). El trasplante alogénico se asocia a mayores complicaciones que el autólogo, aunque en contrapartida parece ofrecer mayores probabilidades de curación de la enfermedad. Por ello, si el tipo de LLA comporta un alto riesgo de recaída, después de la fase de inducción puede procederse a determinar la compatibilidad del paciente y sus hermanos mediante el análisis de moléculas HLA (se realiza mediante

un simple análisis de sangre). En caso de que no exista ningún familiar compatible puede buscarse un donante voluntario a través de los registros mundiales de donantes de médula ósea, o bien unidades compatibles en los bancos de sangre de cordón umbilical.

En cuanto al método para obtener los progenitores hematopoyéticos, en la actualidad hay 3 fundamentales: los progenitores de sangre periférica, los de médula ósea y los de sangre de cordón umbilical. Hoy en día los más utilizados son los de sangre periférica, debido a que son los de más fácil obtención (no requiere ingreso) además de otras ventajas respecto a los otros progenitores (los de médula y sangre de cordón umbilical). Para obtener los progenitores de sangre se conecta al paciente (o al donante si es un trasplante alogénico) a una máquina de separación celular automática que separa las células madre (los progenitores) del resto de las células, en un proceso llamado aféresis. En unas pocas horas se suelen recoger las células necesarias, que suelen almacenarse congeladas hasta el momento del trasplante, y el donante/paciente puede regresar posteriormente a su domicilio.

Como se ha citado, además del tratamiento con quimioterapia, son importantes otros tratamientos complementarios o de soporte, que ayudan a controlar los efectos secundarios y complicaciones. Entre estos tratamientos complementarios están:

- Transfusiones de concentrados de hematíes, para tratar la anemia.
- Transfusiones de plaquetas, para controlar la hemorragia o evitar que ésta suceda (por ejemplo cuando la cifra de plaquetas es muy baja como consecuencia de la quimioterapia).

- Antibióticos y antifúngicos: son fármacos utilizados para combatir las infecciones producidas por bacterias y hongos, respectivamente.

Factores de crecimiento de colonias (G-CSF): son sustancias que se administran en inyección subcutánea después de finalizar la quimioterapia para estimular la producción de leucocitos y evitar, en lo posible, el riesgo de infección.

Hidratación: habitualmente se administra al paciente una gran cantidad de líquidos con la finalidad de proteger al riñón y evitar que éste u otros órganos sean lesionados por el tratamiento de quimioterapia y por la liberación de productos tóxicos que se produce tras la destrucción de las células malignas.

Enjuagues bucales: durante la administración de quimioterapia, especialmente durante el período de aplasia, no es recomendable el cepillado dental, ya que puede favorecer la hemorragia de las encías y el paso de gérmenes de la boca a la sangre, con el consiguiente riesgo de infección. Por este motivo se recomienda la higiene bucal con enjuagues antisépticos de diversos tipos (Ribera,1995)

Tratamiento de la LLA resistente o en recaída.

Los pacientes en los que la LLA es resistente al tratamiento o bien recaen tienen un pronóstico desfavorable. No existen opciones de tratamientos de segunda línea verdaderamente eficaces para la LLA en adulto refractaria o en recaída. La readministración del tratamiento de inducción comporta una tasa de recaída del 60%, pero son de corta duración. El empleo de pautas basadas en un antraciclinico asociado a colocar altas dosis de ARA-C junto alcaloide de la vinca y glucocorticoides

producen unas tasas de RC similares. Recientemente se están ensayando pautas utilizadas en las leucemias agudas mieloblástica o en los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo (Idarubicina, ARA-C, Flududarabina), con buenos resultados en lo que respecta a la frecuencia de RC, pero estas son, de nuevo, de corta duración (en general inferior a 6 meses), con una probabilidad de SLE (sobrevivencia libre de enfermedad) prolongada inferior al 5%. Por tanto, en estos pacientes la quimioterapia de inducción debe completarse con un tratamiento previo al TPH trasplante de progenitores, preferentemente alogénico. (Ribera,1995)

Tratamiento de formas especiales de la leucemia aguda linfoblástica.

LLA-B madura (Burkitt-Like)

La incidencia de este subtipo de LLA en el adulto es muy baja. El tratamiento con las pautas mencionadas hasta ahora no han proporcionado resultados satisfactorios. En el momento actual los tratamientos de esta variedad de LLA se han adaptado a partir de los protocolos pediátricos. Los fármacos esenciales son la ciclofosfamida (CFM) a altas dosis y la fraccionada, el metrotexate (MTX) a dosis altas con rescate con ácido folínico y altas dosis de ara C (ADAC). Es esencial la profilaxis de la leucemia en el SNC. En estos pacientes es muy importante prevenir (o tratar en su caso) el síndrome de lisis tumoral que se produce por la destrucción masiva de linfoblastos. La tasa de RC con estos protocolos es de 75-85% y la probabilidad de SLE (sobrevivencia libre de enfermedad) prolongada es de alrededor de 50%. (Ribera, 1995)

LLA de muy alto riesgo (Ph+, t[4;11])

La prevalencia de Ph+ en adulto es de 20-25% y aumenta con la edad (un 40% más en mayores de 50 años). La tasa de RC logradas con las pautas de conversiones de tratamiento es del 60% tienen una duración muy corta (inferior a 9 meses).el empleo de ADAC no ha mejorado los resultados. en el momento actual se considera a estas leucemias (sobre todo las que expresan el reordenamiento BCRL/ABL con expresión de p190) como leucemias de células progenitoras hematopoyéticas indiferenciadas y en ella se ensayan pautas más propias de las LAM o de síndrome mielodisplásico de mal pronóstico (por ejemplo FLAG-IDA) cuya eficacia está aún por demostrar .el tratamiento de elección es el TPH (trasplante de progenitores alogénico) tan pronto como sea posible por ello se recomienda efectuar estudio HLA del paciente y hermanos ya que en el momento del diagnóstico debe iniciar sin demora una búsqueda de un donante no emparentado si no se dispone de un hermano histológicamente compatible. Con el TPH alogénico se han referido sobrevida libre de enfermedades (SLE) prolongadas en un 20%; si todo lo anterior no fuera factible podría ensayarse el TPH autogénico a partir progenitor hematopoyetico (PH) de sangre periférica, sometidos a depuración o el doble TPH autogénico. Hay autores que administran interferon alfa después del TPH (trasplante progenitores hematopoyéticos), aunque ello no parece mejorar los resultados. (Ribera, 1995).

Leucemia Aguda linfoblástica en pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada LLA tiene pronósticos desfavorable es lo que se debe sobre todo a la alta frecuencia de características que confieren a la LLA un mal pronóstico (LLA Ph+, sobre todo) y a la mayor toxicidad del tratamiento de inducción, que determina una tasa de mortalidad en la inducción, superior al 20%. La probabilidad de SLE prolongada es inferior al 10% en la actualidad, las opciones de

tratamiento eficaces son escasas. La mayoría de grupos optan por efectuar un tratamiento de inducción con toxicidad escasa (por ejemplo, VCR, DNR y PDN) y una vez el enfermo se halle en RC, administrar una terapia de consolidación más intensiva, que podría incluir el TPH autogénico en los pacientes de edad inferior a 65 años y buen estado general. En este grupo de pacientes el empleo de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) puede resultar útil para acortar la duración de la granulocitopenia. (Ribera, 1995).

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El se baso en una investigación retrospectiva epidemiológica y clínica de corte transversal procedente del sistema de investigación de historias médicas según información registrada por el Departamento de Historias médicas del Complejo Hospitalario Universitario Dr.“Luis Razetti” Barcelona Estado Anzoátegui 2003-2009. Según la clasificación de la BIREME fue aplicada según la clasificación de la UNESCO que tomo en cuenta la temática será una investigación de salud pública.

3.2 UNIVERSO

Lo constituyen los pacientes que ingresaron con diagnóstico de LLA al servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” Barcelona Estado Anzoátegui 2003-2009.

3.3 LA MUESTRA

La constituyen los 36 pacientes que ingresaron con diagnóstico de LLA en el servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” Barcelona Estado Anzoátegui 2003-2009, de los cuales solo se estudiaron 28 porque no se encontraron 8 historias medica por datos incompletos en las historias médicas.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospital Universitario Dr. "Luis Razetti" Barcelona Estado Anzoátegui 2003-2009.

3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Edad menor de 12 años.

Datos incompletos en historias clínicas.

3.6 VARIABLES

Edad, sexo, ocupación, procedencia, antecedentes personales y familiares, factores de riesgos, síntomas y signos generales, hemorrágicos, infiltrativos e infecciosos y estratificación según inmunofenotipo, citoquímicas hemogramas y aspirado de medula ósea.

3.7 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

Los datos se obtuvieron de las Historias Medicas y fueron vaciadas formularios con el cual se recolectaron los datos de los hemogramas, de las pruebas especiales como aspirado de médula ósea estudios, inmunológicos, citoquímicas,

hematológicos especiales y las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de éstos pacientes que incluyen procedencia, factores de riesgo, edad, sexo.

3.8 MATERIALES Y METODOS

Lápices de grafito.

Hoja tipo formulario.

Libros y textos de estadística, hematología.

Fichas de registro de historias médicas.

Historias clínicas.

Impresora hp.

Tinta para impresora.

Computador Laptop.

3.9 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Se aplico el método estadístico, elaboración de cuadros, porcentajes, promedios, desviación estándar, etc., para el procesamiento de los datos.

3.10 TÉCNICA DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron registrados en hojas de cálculos contenidas en documento del programa Microsoft Excel® 2003 de la versión Microsoft® office profesional Edition 2003 y se elaboraron tablas y gráficos de frecuencia relativa y absoluta de los datos obtenidos. Los datos se importaron de la hoja de cálculo al programa EpiInfo distribuido gratuitamente por la Organización Mundial de la Salud.

3.11 INSTITUCIONES Y PERSONAL PARTICIPANTE

Complejo Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti” de Barcelona. (Dpto. de Medicina Interna).

Biblioteca Dr. “Nieves Granados” del Complejo Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti”.

Empleado del servicio de Registros Médicos.

Investigadores: Jesahiro Hidalgo y Carlos Gómez.

Asesor: Dr. Amel Guanchez.

Co-asesor Dra. .María ovalles.

CAPITULO IV: RESULTADOS Y ANALISIS

4.1 PRESENTACION DE RESULTADOS

Tabla 1a. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según Grupo Etario de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. "Luis Razetti" 2003-2009.

Grupo Etario.	Masculino	Femenino	Total
	Nº (%)	Nº (%)	
10-20	10 (50)	04 (50)	14
21-30	05 (25)	02 (25)	07
31-40	02 (10)	00 (0)	02
41-50	01 (5)	02 (25)	03
51-60	01 (5)	00 (0)	01
61-70	00 (0)	00 (0)	00
71 años y más	01 (5)	00 (0)	01
Total	20 (100)	08 (100)	28
Promedio			26,67
DE			14,80

Fuente: Registros Médicos. Complejo Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis del Cuadro: Se encontró que de 28 pacientes estudiados, en el sexo masculino de (20) casos el grupo etario más afectado es (10-20) años con (10) casos que corresponden al 50%, en el sexo femenino de (8) casos el grupo etario más afectado es de (10-20) con (4) casos que corresponden al 50%. El grupo etario menos afectado de los (20) casos del sexo masculino fue el de (61-70) años con (0) casos que corresponde al 0%, en el sexo femenino el grupo etario menos afectado de los (8) casos fue el de (51-60) años con (0) casos que corresponde 100%; con un promedio de edad de 26,67.

Discusión: De modo semejante a nuestros resultados el estudio realizado por la Dra. Livia Bouchar en el año 1984- 1993 en el Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti”, se encontró que de 67 casos hubo un predominio del sexo masculino sobre el femenino con 57,0% y 43,0% respectivamente, también se encontró un predominio en las edades comprendidas de 10-20 años con un 89,5%. Lo que denota un aumento en el predominio del sexo masculino e un 14,48% y una disminución en el predominio de las edades comprendidas de 10-20 años de 39,5%.

Tabla 1b. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según Ocupación y Sexo de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.

Ocupación	Masculino Nº (%)	Femenino Nº (%)
Estudiante	08 (40)	4 (50)
Obrero	11 (55)	2 (25)
Profesional	01 (5)	1 (12,5)
Desemplead o	00 (0)	1 (12,5)
Total	20 (100)	8 (100)

Fuente: Registros Médicos. Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis del Cuadro: Encontramos que de los (28) casos estudiados, de los (20) casos del sexo masculino (11) son obreros que representan el 55%; Esta incidencia puede ser producto a la gran exposición a agentes químicos que están expuestos (pesticidas, plaguicidas, bencenos, ect). En cambio para el sexo femenino de (8) casos, (4) son estudiantes que representa el 50%. Mientras que de (20) casos del sexo masculino, (0) casos que representa un 0 % corresponde a los desempleados, en cambio para el sexo femenino de (8) casos, (1) caso corresponde a los profesionales el cual representan un 12,5%.

Discusión: En un trabajo realizado por el Dr. Sumaya Parrales Solórzano en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” Managua Nicaragua en los años comprendidos del 2001-2004 se encontró que de 52 casos el 56,87% pertenece a la ocupación obrera. Podemos notar que en ambos estudios la clase obrera es la más afectada.

Tabla 1c. Comportamiento Clínico y Epidemiológico Según Procedencia de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. "Luis Razetti" 2003-2009.

Procedencia	Masculino		Femenino	
	Nº	%	Nº	%
Urbano	12	60	06	75
Rural	08	40	02	25
Total	20	100	8	100

Fuente: Registros Médicos. Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis del Cuadro: Se evidencia, que de los (28) casos estudiados, de los (20) casos que corresponden al sexo masculino (12) casos se ubican a la zona urbana que representan el 60%, mientras que para el sexo femenino de los (8) casos, (6) se ubican en la zona urbana constituyendo un 75% .De los (20) casos del sexo masculino (8) casos se encuentra en la zona rural representando el 40%, mientras que de los (8) casos del sexo femenino, (2) casos se encuentran en la zona rural representando el 25%.

Discusión: En un trabajo realizado por el Dr. Sumaya PARRALES Solórzano en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” Managua Nicaragua en los años comprendidos del 2001-2004 se encontró que de 52 pacientes el 63,3% de los casos tienen procedencia rural. Podemos notar que no hay una correlación en ambas investigaciones ya que la que predomina en la nuestra es la procedencia urbana con un 64,8%; Esto puede ser producto de que el estado Anzoátegui es un estado petrolero y muchas de sus refinerías se encuentran aledañas de las zonas urbanas.

Tabla 2. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según Factores de Riesgo y Sexo de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luís Razetti” 2003-2009.

Factores de riesgos	Masculino		Femenino	
	Nº	%	Nº	%
Edad > 50 Años	02	10	0	0
Exposición a radiación	02	10	0	0
Familiares con LLA	02	10	0	0
Infecciones virales	02	10	02	25
Alteraciones genéticas	01	5	0	0
Ignorados	11	55	06	75
Total	20	100	08	100

Fuente: Registros Médicos. Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis del Cuadro: Se denota que de los (28) casos estudiados, de los (20) casos que corresponden al sexo masculino en (11) casos los factores de riesgos no fueron reportados constituyendo el 55% y (9) casos distribuidos en los diferentes factores de riesgos para un 45%, mientras de los (8) casos del sexo femenino en (6) casos los factores de riesgos no fueron reportados constituyendo el 75% y (2) casos presentaron infecciones virales. El factor de riesgo que menos se presentó en (20) casos del sexo masculino fueron las alteraciones genéticas con (1) caso, que corresponde al 5%, mientras que de los (8) casos del sexo femenino, fueron las exposición a radiación con 0 casos que corresponde el 0%.

Discusión: Se puede observar que existe concordancia entre este trabajo y lo expuesto por (Ortega 2007) sobre los diferentes factores de riesgos tales como sexo masculino, exposición a radiación y agentes químicos, genéticos como síndrome de Down etc.

Tabla 3. Comportamiento Clínico y Epidemiológico Según Manifestaciones Clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.

	Nº de Pacientes	%
Síndrome Anémico	23	82,14
Síndrome Febril	18	64,28
Infiltración Extramedular	10	35,71
Manifestaciones Hemorrágicas	10	35,71

Fuente: Registros Médicos. Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis: Se encontró que 23/28 pacientes de los pacientes presentaron síntomas anémicos constituyendo el 82,14%, mientras que 10/28 presentaron manifestaciones hemorrágicas constituyendo el 35%.

Discusión: En un trabajo realizado por el Dra. Fabiola Vizcarra Reyes en el Hospital General de Medellín en el año 2004, se encontró que el 69,34% de los pacientes presentaron síntomas anémicos y el 13,62% presentaron manifestaciones Hemorrágicas. Se puede notar que en ambas investigaciones la mayoría de los pacientes presentan síntomas anémicos

Tabla 4. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según la Correlación entre Subtipos FAB y Inmunofenotipo de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del complejo Hospitalario Universitario Dr. "Luis Razetti" 2003-2009.

Subtipos			Pro B		Pre	Común		T	NR		Total	
F	N	%	N	%	%	N	%	N	%	N		%
AB												
L 1	3	10,71	1	1,00	0	0	0	0	0	2	15,38	3
L 2	1	3,57	0	0	0	1	1,0	0	0	0	0	1
L 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NR	24	85,71	0	0	0	9	9,0	4	10,0	1	84,62	24
Tota	28	100	1	1,00	0	1	1,00	4	10,0	1	100	28

Fuente: Registros Médicos. Complejo Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis del Cuadro: Se encontró que de los 28 casos estudiados (24) casos no reportaron subtipos el cual representan el 85,71%, de los cuales (9) casos presentaron inmunofenotipo “común” constituyendo el 90% del mismo, de los 28 casos estudiados (3) casos presentaron subtipos “L1” que corresponde al 10,71%, en el cual (1) de los casos presenta inmunofenotipo “Pro- B” el cual constituye el 100% para este inmunofenotipo, (2) casos no fueron reportados constituyendo el 15,3% de los mismos. En cambio de los (28) casos, (1) caso presento subtipo L2 que corresponde al 3,57%, en el cual presento inmunofenotipo “Común” que constituía el 10% del mismo.

Discusión: En un trabajo realizado por la Dra. Corrizo en el Hospital María Pineda Barquisimeto en el periodo 2001-2002 encontró que de 16 casos 11 casos correspondieron al subtipo L1 para un 59,7% y el inmunofenotipo mas predominante fue el común para 4 casos representando un 21,1%. Por lo que no difiere de nuestros hallazgos.

Tabla 5a. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los valores de hemograma de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. "Luis Razetti" 2003-2009.

HEMOGRAMAS	PROMEDIOS	DESVIACIÓN ESTANDAR
Hemoglobina g/dl	7,68	2,44
Cuenta Blanca mm ³	13643,71	24502,27
Plaquetas mm ³	81071,42	98601, 30

Fuente: Registros Médicos. Complejo Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis del Cuadro: Se encontró que en la población de 28 pacientes estudiados los valores de hemoglobina presentaron (X: 7,68 - DE: 2,44 g/dl), de cuenta blanca (X: 13643,71 – DE: 24502,27 mm³) y de plaquetas (X: 81071,42 – DE: 98601,30 mm³), observándose un promedio por debajo de los valores normales de la células hematopoyéticas.

Tabla 5b. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los valores de hemograma (Plaquetas) y correlación con las manifestaciones clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. "Luis Razetti" 2003-2009.

Parámetros Hematológicos Plaquetas (mm ³)	Nº de Pacientes	Manifestaciones Hemorrágicas			
		SI		NO	
		Nº	%	Nº	%
< 10000	06	02	7,14	04	14,28
10000 - 49999	11	06	21,42	05	17,85
50000 - 150000	04	00	0	04	14,28
>150000	07	03	10,71	04	14,28
Total	28	11	39,27	17	60,69

Fuente: Registros Médicos. Complejo Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis: Se evidencia que de los (28) casos estudiados; (11) presentaron manifestaciones Hemorrágicas para un 39% y 60,69% de los pacientes estudiados no presento manifestaciones hemorrágicas el cual no corresponde con la trombocitopenia presentada por la mayoría de los pacientes estudiados obtenidos, esto producto de la disminución de producción de plaquetas por la medula ósea como consecuencia de la multiplicación incontrolada de linfoblasto.

Discusión: En un estudio realizado por (Azalea Girón y Col) en el departamento de Patología y Hematología del Hospital Escuela en Honduras el 67% de los pacientes tuvieron trombocitopenia y solo el 7% de los pacientes presentaron manifestaciones Hemorrágicas se puede observar que en ambas investigaciones no hay correlación entre los valores de hemogramas y las manifestaciones hemorrágicas.

Tabla 5c. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los valores de hemograma (Leucocitos) y correlación con las manifestaciones clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.

Parámetros Hematológicos Leucocitos (mm ³)	Nº de Pacientes	Manifestaciones Infecciosas			
		SI		NO	
		Nº	%	Nº	%
< 4000	15	09	32,14	06	21,42
4000 - 10000	07	05	17,85	02	7,14
>10000	06	04	14,28	02	7,14
Total	28	18	64,27	10	35,73

Fuente: Registros Médicos. Complejo Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis: Se observó que de los (28) casos estudiados, el 64,27% presentaron manifestaciones infecciosas de los cuales, (9) presentaron una cuenta blanca de $< 4000 \text{ mm}^3$ para un 32,14% y (2) una cuenta blanca $>10000 \text{ mm}^3$ para un 7,14% con lo que la leucopenia presentada por la mayoría de los pacientes estudiados se correlacionan con las manifestaciones clínicas de tipo infecciosas de las cuales el 99% eran fiebre, esto producto por la disminución de leucocitos que provoca la proliferación de linfoblastos en la médula ósea.

Discusión: En un trabajo realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Amejeiras” en el servicio de hematología por la Dra. Lidia Suárez y Col. 14% de los pacientes presentaban leucopenia y el 54% presentó leucocitosis, observándose que en ambas investigaciones no hay correlaciones en los valores de cuenta blanca.

Tabla 5d. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los valores de hemograma (Hemoglobina) y correlación con las manifestaciones clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. "Luis Razetti" 2003-2009.

Parámetros Hematológicos Hemoglobina(g/dl)	N° de Pacientes	Manifestaciones Anémicas			
		SI	NO		
		N°	%	N°	%
< 7	13	12	42,85	01	3,57
7 - 10	11	10	35,7	01	3,57
>10	04	01	3,57	03	10,71
Total	28	23	82,13	05	17,85

Fuente: Registros Médicos. Complejo Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis: Se denota que de los (28) casos estudiados, (21) presentaron manifestaciones Anémicas para un 82,13%, por lo que los resultados obtenidos se correlacionan con las manifestaciones clínicas presentada por los pacientes estudiados. También se puede observar que un 3,57 reportaron valores de Hemoglobina normales, lo que indica que se pueden presentar pacientes con diagnóstico de LLA que tienen valores de hemoglobina normales.

Discusión: (López, 1992) refiere que las manifestaciones anémicas se producen en la mayoría de los pacientes y es producto de la disminución de glóbulos rojos producto de la proliferación de linfoblasto en la medula ósea por lo que se correlaciona con loa resultado de nuestro trabajo donde la mayoría de los pacientes tienen Manifestaciones Anémicas.

Tabla 6. Comportamiento Clínico y Epidemiológico según los Subtipos FAB y Correlacionarlos con las Manifestaciones Clínicas de los Pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. “Luis Razetti” 2003-2009.

Subtipos	Síntomas y Signos Generales	Síntomas Anémicos	Síntomas Hemorrágicos	Síntomas Infiltrativos
N				
L1	3	Fiebre (2)	Disnea (1)	Epistaxis (1) Adenopatías (2)
		Pérdida de Peso (2)	Palidez (2)	Gingivorragia (1)
L2	1	Pérdida de Peso (1)	Palidez (1)	Adenopatías (1)
		Astenia (1)		
L3	0	—	—	—

* Lo que se encuentra entre () son los números de casos.

Fuente: Registros Médicos. Complejo Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona. Edo. Anzoátegui. 2003-2009.

Análisis del Cuadro: Se encontró que en el subtipo L1 de (3) casos (2) presentaron síntomas infiltrativos, como adenopatías, (2) casos síntomas anémicos como la palidez cutáneo mucosa , (2) casos síntomas inespecíficos o generales como fiebre, pérdida de peso y (1) caso síntomas hemorrágicos como epistaxis y gingivorragia, en cambio en el subtipo L2 solo se presento (1) caso, el cual presento síntomas inespecíficos como pérdida de peso y astenia, síntomas anémicos, como palidez y astenia y síntomas infiltrativos como adenopatías Lo que indica que no hay una correlación entra las manifestaciones clínicas y la clasificación FAB.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Ya que el sexo más afectado fue el masculino y la edad predominante entre 10 y 20 años es conveniente la sospecha diagnóstica en este grupo epidemiológico para la realización del diagnóstico precoz.

En el sexo masculino la ocupación obrera fue la más afectada esto debido a las labores que desempeñan están expuestos a distintos agentes químicos (bencenos, pinturas, pesticidas, etc.) por lo que es de vital importancia la previsión diagnóstica en este grupo epidemiológico para la prevención de LLA aguda.

Tanto para el sexo masculino como el femenino la procedencia más afectada es la urbana, esto producto de que el estado Anzoátegui es un estado petrolero y la mayoría de sus empresas petroquímicas están aledañas a las zonas urbanas, por lo que se debe de tomar en cuenta este aspecto epidemiológico para la sospecha de LLA y el diagnóstico precoz de la misma.

En los 28 pacientes estudiados el 57,14% los factores de riesgos fueron ignorados y el 42,85% distribuidos en los distintos factores de riesgos por lo que es conveniente hacer mayor énfasis en los factores de riesgos para determinar cuál es el que mayor afecta a los pacientes con diagnóstico de leucemia proveniente del estado Anzoátegui.

Los síntomas y signos clínicos más frecuentes fueron los anémicos producto de la multiplicación incontrolada de linfoblastos, por lo que se debe de hacer sospecha diagnóstica de LLA a todo paciente con manifestaciones clínicas anémicas que presenten riesgos epidemiológicos.

De los 28 pacientes 24 no presentaron subtipo según la FAB, mientras que el inmunofenotipo que más predominó fue el común con 10 casos, por lo que no se pudo determinar si existe una correlación entre los subtipos según FAB y el inmunofenotipo por la carencia de datos obtenidos.

De los pacientes estudiados el 64,27% presentó manifestaciones infecciosas de las cuales la mayoría presentó leucopenia, el 82,13% manifestaciones anémicas de las cuales el 95,655 presentó valores de hemoglobina < de 10 g/dl, observándose que existe una correlación entre los valores de hemograma y las manifestaciones clínicas. Pero lo que más llamó la atención fue que un 3,57% presentaron valores hematológicos normales. Por lo que es apropiado realizar una presunción diagnóstica a estos pacientes, sin pasar por alto los que presenten valores de hemogramas normales.

5.2 RECOMENDACIONES

Se plantean las siguientes recomendaciones, teniendo en cuenta, los hallazgos obtenidos en la investigación:

Tomar como de vital importancia el uso de los datos clínicos anamnésicos y de examen físico en la orientación diagnóstica de los procesos oncohematológicos.

Estudiar con mayor detenimiento jóvenes en edades comprendidas 10-20 años con factores de riesgos presentes.

Prestar mayor atención a pacientes provenientes de la zona urbana del estado Anzoátegui con valores de hemogramas alterados.

Se recomienda realizar rutina de inmunofenotipo y citogenética a todos los pacientes con impresión diagnóstica de leucemia aguda que acudan al servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Dr. Luis Razetti.

A las autoridades competentes, ayudar a estos pacientes con los recursos económicos necesarios, para realizar dichos estudios y así lograr un protocolo diagnóstico más completo, el cual permita iniciar la terapéutica lo más pronto posible.

Continuar realizando estudios que ayuden a identificar los diferentes factores de riesgo de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Intervenir a nivel de los factores de riesgos modificables como exposición a radiación y ocupación de este modo prevenir o retrasar la aparición de leucemia linfoblástica aguda en adulto.

Desarrollar una fundación de apoyo psicológico y económico debido a los impactos negativos que se generan tanto en el paciente como en sus familiares.

Crear planes terapéuticos de acuerdo a los factores de riesgos.

Se recomienda hacer más investigación prospectiva que permitan evaluar los parámetros clínicos y epidemiológicos sobre la leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos ya que existen pocas investigaciones al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Bennetts, Catovsky D., Daniel M. La Clasificación Morfológica de las Leucemias Agudas: Correlación Clínica. Editorial BJ. Hematología. 1998. Barcelona, España.

Beutler E, Lichtman M, Coller B, et al. Williams Hematology. 6th edition 2001.

Bishop, J.1990 The Molecular Genetics of Cancer Science, 235:305-311.

Capote, Negrin Luis G.Aspectos Epidemiológicos del Cáncer en Venezuela. Rev. venezolana oncología, volumen.18.n.4, p 269-281.2006.

Candallo,R 1999.Variedad de Leucemia Linfoblástica Aguda según Inmunofenotipo y Esquemas Quimioterapéuticos Aplicados en Pacientes Hospital Universitario Dr. Luis Razetti enero 1993-1997.Trabajo de grado Dpto. medicina interna escuela de medicina U.D.O Anzoátegui pp97.(Multígrafo)

Cotran, Kumar, Robbins. Patología Estructural y Funcional Robbins. 4ta. Edición. Volumen II, 1990.

Corrizo Gesery, 2003 Inmunofenotipo y Citogenética de las Leucemias Agudas hospital Dr. Antonio maría pineda Barquisimeto.U.C.L.A.pp.41 (multígrafo).

Cripe, L.1997.Adult Acute Leukemia curre. publ. cáncer 21(1):1-64.

G. J. Ruiz Arquelles. Fundamentos de Hematología. 2da. Edición. Editorial Médica Panamericana. 1999.

Greaves MF, Pegram SM. Epidemiology of Acute Leukemia Subtypes. Background and First Report. 1985.

Heatch CW Jr. Epidemiology and Hereditary aspects of Acute Leukemia. Eds. Neoplastic diseases of the blood. 2da. Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone.

Isselbacher, Braun Wald, Wilson,... Principios de Medicina Interna Harrison. 13va. Edición. Editorial Iberoamericana. Mc Graw Hill. Volumen II, 1994.

James Nachman, Md. Leucemias Agudas en Adultos Jóvenes. Editorial Médica Panamericana. 1990.

Konior G, Leventhal B. Immunocompetence and prognosis in Acute Leukemia. Semin. Oncol. 3, 1976.

Muller, A Et al .1997. Leucemias Agudas Diagnostico Morfológico, Citoquímico e Inmunofenotipo II Congreso Venezolano de Hematología caracas Resúmenes.

Nachman, James Md. Leucemias Agudas en Adultos Jóvenes. Editorial Médica Panamericana. 1990.

Lichtman MA. Clasificación y Manifestaciones Clínicas de desórdenes de las Células Madres Hematopoyéticas. Edit. Hematología. 4ta. Edición. New York, Mc Graw Hill.1990.

López B. Antonio et al Leucemia Linfoblástica.Enciclopedia Iberoamericana hematología, volumen II.España,Ediciones Universidad de Salamanca,1992

Ortega Sánchez, Manuel Alfredo. Leucemia Linfoblástica Aguda. Revista Medicina Interna de México. volumen 23.Numero 1, p.26-33.2007.

Pareira, K.Et al.1993.Correlation between chromosomal abnormalities and blast phenotype in the blast crisis of Ph-positive CGL.Cancer genetics and cytogenetics 22.29-34.

Parrales, S. 2004. Comportamiento Clínico de las Leucemias Agudas en el servicio de Medicina Interna. Hospital Dr. Roberto Calderón Universidad nacional Autónoma de managuas. Nicaragua UNAM. En línea disponible ;[http://www.minsa.gob.ni/bns/monografías/full_text/medicina interna](http://www.minsa.gob.ni/bns/monografías/full_text/medicina%20interna) consultado mayo 2008

Pérez Requejo J.L. Hematología .Editorial Disinlimed. México, Mc Graw Hill.1995.

Restrepo, A. Hematología Fundamentos de Medicina.4ta Edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín Colombia. Ribera Santasuna J M, Sierra

Gil J, Rozman C. Leucemias Agudas. Medicina Interna.12va. Edición, Barcelona Doyma, 1992.

Ruiz Arquelles G J. Fundamentos de Hematología. 2da. Edición. Editorial Médica Panamericana. 1999.

Sabafren J.Sans, C .B Raebel, Vives Corrons JL. Hematología Clínica. 4ta.Edicion.Editorial Harcoort.1995.

Shirlyn B Mckenzie, PHD. Hematología Clínica.1era Edicion.Editorial El Manual Moderno. México 2000.

Suarez Vianed Marsan y colaboradores Caracterización Biológica y Clínica de Pacientes Con Leucemias Linfoides Aguda Pro-B.Revista Cubana de Hematología Inmunologia.volumen 22.Numero 2 p.33-36.2006.

Suarez Lidia y colaboradores Leucemia Linfoblástica Adulto Hospital Hermanos Ameijerías .Revista Cubana de Hematología volumen 42.Numero1 p.18-26.2003.

Vidyas hankar,C.2000 Leukemias The most common Childhood Malignancy in India.Pdiatries.37:1234-1238.

Vizcarra Fabiola, 2004. Estudio Multifactorial de la Leucemia Linfoblástica aguda implicaciones Clínicas Hospital general Medellín Luz Castro de Gutiérrez Trabajo de asceno.pp74

LISTA DE ABREVIATURAS

ARA-C: Arabinósido de citosina.

ARN: Acido ribonucleico

ASP: Asparginasa.

CALLA: Antígeno común leucemia linfoblastica aguda.

CFM: ciclofosfamida.

CMV: Citomegalovirus.

CD: Claustre diferenciación.

DNR: Daunorobicina.

DXM: Dexametasona.

FAB: Franco Américo Británico.

G-CSF: Factor de crecimiento de colonia

HLA: Antígeno leucocitario humano.

HTVL: Virus linfotropico humano.

Ig: Inmunoglobulina.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

MI: Mononucleosis infecciosa.

MP: Mercaptopurina

MTX: Metrotexate.

MTZ: Mitoxantrone.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAS: Acido peróxido de Shiff

PDN: Prednisona.

Ph: Philadelphia.

PTI: Purpura trombocitopenica ideopatica.

RC: Remisión completa.

SLE: Sobrevivencia libre de enfermedad.

SNC: Sistema nervioso central.

TCR: Receptor de linfocitos T

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

VCR: Vincristina.

VDN: Vindesina.

VEB: Virus de Epstein Barr.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO**

TÍTULO	“COMPORTAMIENTO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO “DR. LUIS RAZETTI” DE BARCELONA ANZOÁTEGUI 2003-2009.”
SUBTÍTULO	

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
Gómez Marcano, carlos José	CVLAC: 12.673.595 E MAIL: carlgomez@hotmail.com
Hidalgo Quijada, Jesahiro Jose	CVLAC: 15.676531 E MAIL: jesahiro@gmail.com

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

Leucemia Linfoblástica
comportamiento
Clinico Epidemiológico

ÀREA	SUBÀREA
Escuela de Ciencias de la Salud	Medicina

RESUMEN (ABSTRACT)

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia de la médula ósea que afecta a una clona de las células hematopoyéticas del linaje linfoide cuya expresión incontrolada determina insuficiencia de la hematopoyesis normal. El objetivo principal de este trabajo determinar el comportamiento clínico y epidemiológico de la LLA complejo Hospital Universitario Dr. Luis Razetti Barcelona Estado Anzoátegui 2005-2009. Se realizó una investigación retrospectiva epidemiológica y clínica de corte transversal procedente del sistema de investigación de historias médicas según información registrada por el Departamento de Historias Médicas de una muestra de 28 casos de LLA; para lo cual utilizamos un instrumento tipo formulario para la recolección de datos. En nuestro trabajo el sexo más afectado fue el masculino con 20/28 casos correspondiendo 71,48%; el grupo etario más afectado para ambos sexo fue el 10-20 años con 14/28 casos correspondiendo el 50% , el mayor número de casos fue de procedencia urbana con 18/28 casos correspondiendo el 64,28%, la ocupación obrera fue la más afectada con 13/28 casos correspondiendo el 46,42%, los factores de riesgos fueron ignorados en 17/28 casos correspondiendo el 60,71%, se presentaron 3/28 casos de subtipos L1, uno de los casos tenía inmunofenotipo Pro B, mientras que el inmunofenotipo que más se reporto fue común con 10/24 casos en el cual 9/10 casos no presentaron subtipo según la FAB, los subtipos L1 presentaron manifestaciones clínicas inespecíficas, anémicas, hemorrágicas e infiltrativas. Concluimos que el sexo masculino es el más afectado, que el mayor número de caso proviene de la zona urbana, que los subtipos según la FAB no presentan síntomas clínicos específicos, el subtipo que predominó fue el L1.

CONTRIBUIDORES

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
Profesor. Amel Guàncez	ROL	CA	AS	TU: X	JU
	CVLAC:	9.968.147			
	E_MAIL	amelguanchez@gmail.com			
Profesora. Maria Ovalles	ROL	CA	AS	TU	JU
	CVLAC:				
	E_MAIL				
Profesor. Humberto Gomez	ROL	CA	AS	TU	JU
	CVLAC:	3.851.145			
	E_MAIL	hguverito@hotmail.com			
Profesora Sabrina Droz	ROL	CA	AS	TU	JU
	CVLAC:				
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

12	11	2010
-----------	-----------	-------------

LENGUAJE. SPA

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
TesisLeucemialinfoblasticahurlr.doc	APPLICATION/MSWORD

CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS: A B C D E F
G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z. a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v
w x y z. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9.

ALCANCE

ESPACIAL: _____ (OPCIONAL)

TEMPORAL: _____ (OPCIONAL)

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Médico Cirujano.

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Pregrado.

ÁREA DE ESTUDIO:

Ciencias de la Salud.

INSTITUCIÓN:

Universidad de Oriente/ Núcleo Anzoátegui.

DERECHOS

ARTICULO 41. Del Reglamento de Trabajo de Grado: "Los trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo quien lo participara al Consejo Universitario".

Hidalgo Quijada, Jesahiro José

AUTOR

Gómez Marcano, Carlos José

AUTOR

Dr. Amel Guàncez

ASESOR

Dra. María Ovalles

CO- ASESOR

Dr. Humberto Gómez

JURADO

Dra Sabrina Droz

JURADO

Prof. (a). Rosybel Villegas

POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS