

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Trabajo Final

Factores de riesgo y sintomatología de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos del Hospital de Niños Zona Norte Roberto Carra de la ciudad de Rosario durante el periodo 2022- 2023

Autor: Ignacio Pieckenstainer

Tutora: Dra. Prof. Mónica Gustaffson

Co-tutora: Dra. María Fabiana García

Co-tutor: Dr. Prof. Ariel Blajos

Rosario, 2024

Índice

Introducción 4
Marco teórico 6
Leucemia linfoblástica aguda 6
Epidemiologia argentina 7
Etiología 7
Manifestaciones clínicas 8
Diagnóstico 9
Examen físico 10
Análisis de sangre 10
Frotis de sangre periférica 11
Aspiración y biopsia de médula ósea 11
Punción lumbar 11
Sistema de clasificación 11
Tratamiento 12
Objetivos 14
Objetivo General 14
Objetivos específicos 14
Materiales y métodos 15
Diseño 15
Ámbito 15
Población y Criterios de Selección de Muestra 15
Criterios de inclusión 15
Criterio de exclusión 15
Muestreo y tamaño muestral 16
Instrumento de recolección de datos 16
Definiciones 16
Variables 17
Análisis estadístico 18
Consideraciones éticas 19
Resultados 20
Discusión 23
Limitaciones 25
Conclusión 26

Referencias bibliográficas 27
Anexo 1. Autorizaciones 33

Resumen

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tipo de neoplasia que se caracteriza por la excesiva producción de linfoblastos en la medula ósea, se da tanto en adultos como en niños, encontrándose con mayor frecuencia en pacientes pediátricos.

Objetivo: Describir los signos, síntomas y factores de riesgo presentes en la población de pacientes diagnosticados con LLA que concurren al Hospital de Niños Zona Norte "Roberto Carra de la ciudad de Rosario durante el periodo 2022- 2023

Materiales y métodos: Estudio de tipo cuantitativo, descriptivo de tipo transversal y retrospectivo llevado a cabo en el Hospital de Niños Zona Norte. La población estuvo conformada por la totalidad de historias clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA entre enero del 2022 y diciembre del 2023. El análisis estadístico estuvo compuesto de una investigación descriptiva de las variables del estudio relacionadas con los signos, síntomas y factores de riesgo en pacientes diagnosticados con LLA. Las variables se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Resultados: Se encontraron 12 casos de LLA pediátrica, con una edad promedio de 9 ± 3.84 años (min: 4; max. 15). De estos el 58% eran del sexo femenino y 42% masculinos. Se encontró que el 66% (n=8) de los pacientes pediátricos fueron diagnosticados con LLA tipo B y 33% (n=4) de tipo PRE-B. Los síntomas más frecuentes fueron plaquetopenia, fiebre, leucopenia, anemia, adenopatía submaxilar, petequias y LDH aumentada. Entre los factores de riesgo se encontraron tabaquismo durante la gestación, antecedentes de tumor cerebral, exposición a químicos, preeclampsia durante el embarazo y nacimiento prematuro.

Conclusión: Se encontró una mayor frecuencia de LLA en pacientes pediátricos de sexo femenino con edad promedio de 9 años. Rango etario de todos los pacientes: de 4 a 15 años.

Las manifestaciones clínicas reportadas incluyeron fiebre, plaquetopenia, leucopenia, anemia, adenopatías, petequias y LDH elevada. Entre los factores de riesgo descriptos por la literatura, se identificó la presencia de tabaquismo, la exposición a agentes contaminantes y neoplasia previa (con exposición a rayos terapéuticos.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, pacientes pediátricos, manifestaciones clínicas, factores de riesgo

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología, hematológica heterogénea caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras en la médula ósea y su diseminación a la sangre periférica, y otros órganos. La tasa de incidencia de LLA ajustada por edad en los Estados Unidos es de 1,38 por cada 100.000 personas al año, con aproximadamente 5.930 casos nuevos y 1.500 muertes estimadas en 2019 (Carreras, 2018; Siegel et al., 2019). Es la neoplasia maligna pediátrica más común y representa entre el 75% y el 80% de los casos de leucemias agudas entre los niños (Esparza y Sakamoto, 2005).

La edad promedio en el momento del diagnóstico de LLA es de 15 años, con un 55,4% de los pacientes diagnosticados antes de los 20 años. Por el contrario, el 28% de los pacientes son diagnosticados a los 45 años o más, y solo aproximadamente el 12.3% de los pacientes son diagnosticados a los 65 años o más (Carreras, 2018).

Las tasas de curación y los resultados de supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA han mejorado en las últimas décadas. Las mejoras se deben en gran medida a los avances en la comprensión de la genética molecular y la patogénesis de la enfermedad, la incorporación de terapias adaptadas al riesgo, la llegada de nuevos agentes dirigidos, y el uso del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH). Los análisis de la base de datos SEER han mostrado mejoras en la supervivencia de niños y pacientes, adolescentes y adultos jóvenes, con tasas de supervivencia general (SG) a 5 años del 89% y 61%, respectivamente (Ma et al., 2014; Pulte et al., 2009).

A pesar de los avances significativos en el diagnóstico y tratamiento en las últimas décadas, la LLA sigue siendo una patología de gran relevancia clínica, debido a su complejidad biológica y su impacto en la calidad de vida de los niños afectados. Según El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), las leucemias, linfomas y tumores en el sistema nervioso central corresponden a las patologías oncológicas más frecuentes, en menores de 15 años. Entre los años 2000 y 2019, se reportan 27.016 casos. En Argentina, la LLA representa un 36% de las neoplasias reportadas en menores de 15 años, mientras que en la provincia de Santa Fe, se reporta un promedio anual de 39 casos entre los años 2000 a 2019 (Moreno y Chaplín, 2021). Asimismo, se observa su pico de incidencia entre los 2–5 años, siendo la estirpe de células B, más frecuente. En cambio, la neoplasia de estirpe de células T se presenta en adolescentes (Halfon-Domenech, 2021).

Se ha demostrado la existencia de múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de LLA en infantes, entre los que se encuentran los genéticos (Trisomía 21), ambientales

(exposición a rayos), y exposición a otros agentes alquilantes para la adquisición de esta enfermedad (Malard y Mohty, 2020).

Con respecto a los pesticidas, una investigación ejecutada en Paraguay en el 2022 encontró una asociación entre los pacientes pediátricos y su lugar de vivienda. En zonas rurales, con exposición a glifosato y fungicidas, existe una mayor incidencia de LLA (Martínez et al., 2022).

Un estudio realizado en Colombia destaca el papel de la madre, ya que es la primera en dar cuenta de la sintomatología. En un estudio, descubrieron que, en promedio, desde la detección de los síntomas (por las madres o grupo familiar) hasta el diagnóstico, transcurren 30 días. En este, se destaca las siguientes manifestaciones como más frecuentes: Palidez (83,6%), anorexia (72,6%), pérdida de peso (62,5%), petequias y equimosis (39,1%), mareos (30,5%), dolor articular (28,9%), fiebre (27,3%), entre otros (Castro-Jiménez et al., 2015).

El profesional tratante puede comenzar a sospechar de una patología tumoral cuando recibe hemograma con una notable alteración de los elementos formes. Ante la sospecha clínica y resultados de laboratorio sugestivos, se debe realizar una biopsia de Medula Ósea, en caso de ser positiva, se procede a realizar una Punción lumbar.

Los tratamientos están estandarizados con protocolos quimioterapéuticos internacionales, bien definidos por grupos de riesgo (Tasker et al., 2020). La vida social de estos pacientes se ve afectada durante la etapa de tratamiento, donde hasta el 65% abandona la escuela, principalmente durante la fase de inducción terapéutica (Recalde et al., 2022). La Sociedad Argentina de Hematología (SAH), en su guía de Diagnóstico y Tratamiento, del año 2017, recomienda siempre evaluar otros aparatos y sistemas, como pensar en la posibilidad de pérdida de fertilidad y sugerir crio preservación de semen y Ovocitos.

La presentación clínica de esta patología es variable y puede ser confusa en las primeras consultas al profesional de salud, debido a su inespecificidad. Múltiples autores de libros e investigaciones están de acuerdo en que los síntomas más frecuentes son: síndrome febril, adenopatías, sangrados, anorexia y otros (Keating, 2022; Lanzkowsky et al, 2022; Polin y Ditmar, 2022; Tasker et al, 2020).

Es por ello que el presente estudio busca describir los factores de riesgo y la sintomatología descriptos por las literaturas. Para lo cual se formula la siguiente interrogante: ¿Cuáles fueron los signos y síntomas referidos, y los factores de riesgo descriptos por la bibliografía, identificados en la población de pacientes diagnosticados con

LLA, atendidos en el Hospital de Niños Zona Norte "Roberto Carra, de la ciudad de Rosario, durante el periodo 2022- 2023?

Marco teórico

Leucemia linfoblástica aguda

Es un grupo heterogéneo de neoplasias, con anomalías genéticas y cromosómicas que afectan a los linfoblastos de la medula ósea, causando su proliferación excesiva, pudiendo perjudicar a dos tipos de linfocitos (las células B y las células T). Esta patología es diferenciada entre varios subtipos, en función del tipo de linfocitos implicados y marcadores de su pared celular implicados. La LLA viene siendo el tipo de cáncer más reincidente en la infancia, y el subtipo que más frecuente es el de células B. En vista de que este padecimiento evoluciona de manera acelerada y en la misma media se agrava, es fundamental su diagnóstico precoz; no obstante, los constantes adelantos obtenidos tanto a nivel terapéutico como en los ensayos clínicos favorecen el pronóstico en pacientes pediátricos, puesto que la mayoría que recibe el tratamiento, alcanza a curarse (The Nemours Foundation, 2018).

La transformación maligna y la proliferación no controlada de una célula progenitora hematopoyética con diferenciación anormal y de supervivencia prolongada determinan un alto número de linfoblastos circulantes, reemplazo de la médula ósea normal por células malignas y posibilidad de infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC) y órganos abdominales. Los síntomas son cansancio, palidez, infección, dolor óseo, hematomas, petequias, y hemorragias. El examen del frotis de sangre periférica y de la médula ósea suele ser diagnósticos (Manual MSD, 2017).

En el mismo orden de ideas, Lassaletta (2016) coincide en que, en edad pediátrica, esta enfermedad es la neoplasia más común, representando entre el 75 y 80% de todas las leucemias agudas. También, en el 25% de todos los tumores en menores de 15 años y en el 19% de todas las masas de los pacientes con menos de 19 años de edad, se constituyen en LLA. Paralelamente, su incidencia ha podido determinarse con pico máximo entre los 2 y 5 años de edad.

En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad: mientras que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados, la LLA de estirpe B es con

diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales "leucemógenos" en los países industrializados. En países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca (Lassaletta, 2016).

Otros datos más recientes son aportados por la Sociedad Norteamericana Contra El Cáncer (2020), y entre estos han destacado que:

- El riesgo de LLA es el mayor en los niños menores de 5 años. Luego, el riesgo se reduce lentamente hasta la mitad de los años veinte y vuelve a elevarse otra vez lentamente después de los 50 años. En general, alrededor de 4 de cada 10 casos de LLA corresponden a adultos.
- El riesgo promedio que tiene una persona de padecer LLA durante su vida es de aproximadamente 1 en 1,000. El riesgo es ligeramente mayor entre los hombres que entre las mujeres, y es mayor en los estadounidenses de raza blanca que en las de raza negra.
- La mayoría de los casos de LLA ocurren en niños, Aunque la tasa de mortalidad solo es elevada en los pacientes adultos. Los niños pueden reaccionar mejor debido a diferencias en el tipo de LLA de la niñez y la adultez, diferencias en tratamiento (los cuerpos de los niños a menudo pueden manejar un tratamiento agresivo mejor que los adultos) o cierta combinación de estas.

Epidemiologia argentina

Los datos más actualizados hasta la presentación de este trabajo son del organismo ROHA. En Argentina, se diagnostican 503 menores de 15 años con leucemias en promedio anual. Representando 36.3% de la incidencia de estas patologías. En la región central, Buenos Aires tienen un promedio anual de 186 diagnosticados, entre los años 2000 y 2019, y la provincia de Santa Fe, 39, respectivamente. La región antes nombrada es la que posee un mayor promedio anual con 309 casos. Le sigue la región noroeste con 70 casos, Noreste con 59, región Cuyo con 34, y región Patagonia con 32 casos. Entre los años 2012-16 se determinó que la sobrevida de los pacientes a los 36 meses llegó a ser de 76.1%, ya que, de los 2175, solo fallecieron 600 en ese lapso. Más del 60% de los casos no tuvieron metástasis (Moreno y Chaplín, 2021).

Etiología

La LLA es causada por una serie de aberraciones genéticas adquiridas, y la

transformación maligna generalmente tiene lugar en la célula madre pluripotente (Emadi y Law, 2022). Aunque la etiología exacta se desconoce, se han descrito algunos factores predisponentes genéticos, virales y ambientales. Entre los factores de riesgo se incluyen tener un hermano con antecedentes de leucemia, haber recibido radioterapia o quimioterapia para otros tipos de cáncer, y ciertas afecciones genéticas como el síndrome de trisomía 21. Además, se ha reportado que ciertos avances en herramientas genómicas prometen ser útiles para detectar a los pacientes con alto riesgo de LLA (Jiménez-Morales et al., 2017).

Son pocos los factores vinculados con un incremento de riesgo de LLA que ha sido posible identificar, sin embargo, la Tabla 1 muestra los factores de riesgos aceptados y los genes relacionados (cuando sea pertinente) de la LLA según la literatura consultada (Kliegman et al, 2020; Lanzkowsky et al, 2022):

Tabla 1. Factores de riesgo de LLA.

Exposiciones ambientales	• Exposición prenatal a los rayos X. • Exposición posnatal a dosis altas de radiación (por ejemplo, la radiación terapéutica, como se solía usar para afecciones como hiperplasia tímica). • Tratamiento previo con quimioterapia. • Radiación ionizante (para fines diagnósticos) • Drogas: • Agentes alquilantes • Epipodofilotoxina (inhibidores de la topoisomerasa II) • Exposición a benceno
Infecciones virales	• Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV1), • Virus de Epstein-Barr (EBV).
Sexo	• Ligeramente más común en los hombres que en las mujeres
Genetica	• Gemelo idéntico con LLA: una persona que tenga un gemelo idéntico que padece esta enfermedad en el primer año de vida estará en presencia de un mayor riesgo de padecer LLA. • Síndrome de Down. • Neurofibromatosis. • Síndrome de Klinefelter. • Síndrome de Bloom. • Anemia de Fanconi (múltiples genes; la LLA se observa con mucha menor frecuencia que la leucemia mieloide aguda). • Ataxia telangiectasia. • Síndrome de Li-Fraumeni. • Deficiencia constitucional de reparación de errores de emparejamiento (mutación bialélica en MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). • Variantes genéticas heredadas de penetrancia alta y baja.

Manifestaciones clínicas

Los autores Keating (2022), Lanzkowsky et al. (2022), Kliegman et al. (2020), y Polin y Ditmar (2022) indican que la presentación de la sintomatología es muy variados, ya que no existe un signo patognomónico de las leucemias y toda manifestación clínica va a ser

consecuencia de la invasión medular y de la infiltración a otros órganos.

Muchas veces, el profesional comienza a sospechar la patología luego de obtener un hemograma con valores alterados en sus elementos formes, en especial anemia con trombocitopenia, leucopenia, u pancitopenia. A continuación, se detallan los signos y síntomas más frecuentes:

- Cansancio, debilidad, y palidez (por anemia).
- Aparición de equimosis y petequias (por la plaquetopenia).
- Adenomegalias en el cuello, debajo del brazo, en el abdomen, o la ingle.
- Fiebre, sudoración excesiva e infecciones, tales como bronquitis o tonsilitis, que no evolucionan bien (por leucopenia).
- Dolor en las articulaciones y los huesos, cojera (por la invasión de la médula ósea por las células leucémicas).
- Adenopatías o aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (por ocupación de las células leucémicas).
- Dificultad respiratoria, taquicardia, o dolor torácico.
- Dolor abdominal (causado por la acumulación de células neoplásicas que derivan en hepato-esplenomegalia).
- Pérdida del apetito.
- Dolores de cabeza, vómitos, accidente cerebrovascular y alteraciones de la visión, el equilibrio, la audición y los músculos faciales.

Una presentación atípica documentada fue en una niña de 8 años, que padeció artritis en grandes articulaciones y artralgias, en un caso expuesto por Queizana, Beierbachb y Rossi, en Buenos Aires, año 2020. Por lo tanto, existe la posibilidad de un debut con un síndrome paraneoplásico.

La SAH, en su guía de Diagnóstico y Tratamiento del año 2017, recomienda siempre evaluar junto con el diagnóstico de LLA:

- Evaluación del sistema nervioso central.
- Evaluación testicular.
- Mujeres en edad fértil: prueba de embarazo, consulta ginecológica sobre fertilidad e inhibición del ciclo menstrual.
- Hombres: evaluar crio, preservación de semen, ovocitos u embrión.

Diagnóstico

Conocer los diferentes métodos diagnósticos, permite al profesional de salud,

discernir sobre el verdadero origen de la enfermedad del paciente, como también, justificar la solicitud de estudios complementarios. De acuerdo con el criterio de expertos de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (Castro-Jiménez), en niños, los métodos que fundamentalmente se consideran a la hora de determinar la LLA son: los exámenes físicos, la historia clínica del paciente, el hemograma completo, es decir, recuento completo de células sanguíneas (CBC), y aspiración de la médula ósea (Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica [ASCO], 2017).

Examen físico

Según la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), con el examen físico el objetivo es verificar los signos generales de salud, signos patológicos, masas o cualquier otro aspecto que se considere irregular (AEAL, 2017).

Se debe revisar los ojos, la boca, la piel y las orejas. Se puede realizar un examen del sistema nervioso. El médico palpará el abdomen del paciente para detectar signos de hepatomegalia o esplenomegalia (Hospital de Investigación Infantil San Judas, 2018).

Así mismo se consideran los antecedentes médicos de las enfermedades y los tratamientos previos del paciente, los médicos buscarán patologías heredadas que podrían contribuir al desarrollo del cáncer infantil. Sin embargo, los estudios han demostrado que solo entre el 8 y el 10% de los casos de cáncer infantil son heredados (AEAL, 2017; Hospital de Investigación Infantil San Judas, 2018).

Análisis de sangre

Un CBC sirve para un recuento de cada tipo de célula de la sangre y además puede demostrar la presencia de células de leucemia anormales. Para el momento en que se diagnostica en pediatría, casi todos los pacientes con LLA, este examen les resulta positivo, con presencia de linfoblastos circulantes. Un análisis de sangre proporciona información sobre la función renal y hepática del cuerpo y sobre otras mediciones, como los niveles de sodio (ASCO, 2017).

Sin embargo, en términos generales, es habitual que de cualquier persona con LLA se detecten bajos niveles de glóbulos rojos y plaquetas, así como también pueden hallarse, normales o bajos niveles de glóbulos blancos. Cabe destacar que todas estas variaciones en los niveles de células sanguíneas pueden representar el indicio de otro tipo de afección distinto a la leucemia. Asimismo, es posible que la sangre sea examinada con la finalidad de constatar la existencia de linfoblastos u otras células anormales (ASCO, 2017).

Frotis de sangre periférica

En este sentido la hace referencia al estudio en el que se coloca una gota de sangre en un portaobjetos para analizar las células con un microscopio y así saber cómo lucen. Los cambios en los números y en la apariencia de las células a menudo ayudan a diagnosticar la leucemia. La mayoría de los pacientes con LLA tienen demasiados glóbulos blancos inmaduros llamados linfoblastos (o simplemente blastos) en la sangre e insuficientes glóbulos rojos o plaquetas. Los linfoblastos no se encuentran normalmente en la sangre, y no funcionan como leucocitos normales (Sociedad Norteamericana Contra El Cáncer, 2018)

Aspiración y biopsia de médula ósea

Se trata de dos técnicas que, suelen hacerse juntas para analizar la médula. La aspiración se trata de la extracción de una muestra del líquido mediante una aguja, mientras que la biopsia consiste en la extirpación de una pequeña cantidad de tejido sólido, también con una aguja; es algo común que la ubicación anatómica de la que se toman las muestras para estos dos procedimientos sea del hueso pélvico. Básicamente, la aspiración de la médula ósea es indicada si, en los niños, el especialista sospecha una leucemia.

En la biopsia de LLA, La MO se evidencia llena de linfoblastos, dándole un aspecto de hipercelularidad, Reemplazando los elementos normales. (Kumar et al, 2021). Se procede a realizar otros estudios más complejos como citometría de flujo, citogenéticos y estudios moleculares, para lograr la correcta clasificación de la LLA.

Punción lumbar

La prueba de líquido cefalorraquídeo, como también es conocido este estudio, es posible mediante una punción espinal (lumbar), en la que se extrae una muestra que luego es analizada para determinar si las células neoplásicas se propagaron al líquido cefalorraquídeo (LCR) (Clínica Mayo, 2018). Sin embargo, actualmente no hay exámenes especiales que se recomienden para detectar la leucemia linfocítica aguda (LLA) en sus comienzos.

Sistema de clasificación

Actualmente, todos los autores están de acuerdo en la utilización del sistema de clasificación de las Leucemias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Este sistema utiliza Marcadores fenotípicos, y características genómicas y moleculares, de suma

importancia para el pronóstico y manejo de la enfermedad (Emadi y Law, 2022)

En el análisis fenotípico, los marcadores de superficie indican que aproximadamente el 85% de los casos de LLA son *leucemias linfoblásticas agudas B,* aproximadamente el 15% son *leucemias linfoblásticas T* y aproximadamente el 1% proceden de linfocitos B maduros, que se denomina *leucemia de Burkitt*, y es uno de los cánceres con crecimiento más rápido en el ser humano.

Las anomalías cromosómicas se utilizan para subclasificar la LLA en grupos pronósticos como la inactivación de genes supresores tumorales y las mutaciones que activan las vías NOTCH1 o RAS (Kliegman et al, 2020)

Otra entidad muy poco frecuente pero importante destacada, es la Leucemia aguda de linaje incierto, que ocurre en el 2% de casos. Se la llama de esta manera porque sus células podrían presentar: marcadores fenotípicos linfoides y mieloides al mismo tiempo o distintas poblaciones celulares con diferentes marcadores cada una. Este fenómeno se lo conoce como “cambio de linaje”.

El genoma se obtiene utilizando métodos de estudios genómicos y moleculares, como el PCR y hibridación con inmunofluorescencia in situ (Lanzkowsky et al, 2022).

Tratamiento

Para lograr una adecuada terapéutica, se divide a los pacientes en grupos de riesgo, y para ello se utilizan los siguientes parámetros:

- La edad en el momento del diagnóstico
- La cifra inicial de leucocitos,
- Las características inmunofenotípicas y citogenéticas de las poblaciones de blastos,
- La rapidez de respuesta al tratamiento inicial (es decir, tiempo necesario para eliminar las células leucémicas de la médula ósea o de la sangre periférica) y
- La valoración de la enferemedad residual minima al finalizar la terapia de inducción (Kliegman et al., 2020)

La tabla 2, muestra los principales grupos de riesgos para el tratamiento favorable o no favorable de la LLA según la literatura consultada (Lanzkowsky et al, 2022).

Tabla 2. Grupos de riesgo (Lanzkowsky et al, 2022).

Factor/es	Favorables	No favorables
Edad en años	1 – 9	<1 o >10
Recuento de leucocitos por L	< 1.953.125.000.000.000	> 1.953.125.000.000.000
Inmunofenotipo	Precursor de C. B	Precursor de C T
Sexo	Niña	Niño
Genética	Hiperploidia >50 cromosomas Trisomías 4 y 10 T(12;21)/ETV6-RUNX1	Hipoploidia
Compromiso al sistema nervioso central	Ausente	Presente
Enfermedad residual medible	"enfermedad no detectable por citomorfología con sensibilidad 0,01%" (Sociedad Argentina de Hematología, 2021, pág. 391)	Enfermedad detectable por citomorfología

Se establecieron protocolos internacionales y su adaptación nacional para el tratamiento de la LLA. Su duración siempre será de 2 a 3 años (Kliegman et al, 2020).

La terapia de inicio, llamada **Inducción**, tiene como objetivo eliminar las células leucémicas de la M.O. Esta fase dura 4 semanas y se administra vincristina, un corticoide como la dexametasona y una sola dosis asparaginasa pegilada de acción prolongada. Esta terapia consigue la remisión del 98% de todos los pacientes, y una normalización de los valores formes del hemograma, especialmente neutrófilos y plaquetas. También se realiza administración intratecal

La segunda fase, llamada **consolidación**, tiene un tratamiento intensivo que abarca el SNC con terapia intratecal (A través de PL) y combinando terapia sistémica. Tiene como objetivo prevenir recidivas

Luego, por 14 a 28 semanas, según el grupo de riesgo del paciente, comienza la fase de intensificación. Esta fase tiene etapas agresivas y fases no tóxicas. Los fármacos utilizados son: la citarabina, el metotrexato, la asparaginasa y la vincristina, para erradicar la enfermedad residual.

Por último, los pacientes entran en la fase de terapia de mantenimiento, que dura 2-3 años según el protocolo aplicado. Pueden recibir: mercaptopurina, metotrexato oral semanal, dosis intermitentes de vincristina y un corticoide (Kliegman et al, 2020).

Objetivos

Objetivo General

- Describir los signos, síntomas y factores de riesgo descritos por la literatura presentes en la población de pacientes diagnosticados con LLA que concurren al Hospital de Niños Zona Norte Roberto Carra de la ciudad de Rosario durante el periodo 2022- 2023

Objetivos específicos

- Identificar las características sociodemográficas de la población de estudio.
- Caracterizar los hallazgos de manifestaciones clínicas y factores de riesgo de acuerdo con el momento evolutivo de la enfermedad.

Materiales y métodos

Diseño

El estudio fue de tipo cuantitativo, descriptivo de tipo transversal y retrospectivo. El mismo tuvo una duración de seis meses comprendidos entre el 1 de octubre de 2023 al 30 de abril de 2024.

Ámbito

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Niños Zona Norte ubicado en la Av. de los Trabajadores 1331 zona norte de la ciudad de Rosario en la trama urbana que limita con el parque Alem.

Es un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. Esta institución de larga trayectoria y de referencia regional y provincial se destaca por formar profesionales para la atención al niño y adolescentes con patologías agudas hasta los 15 años y con patología crónica hasta los 18 años de edad, con el propósito de resolver consultas generales y de emergencia, ya que cuenta con especialidades clínicas y quirúrgicas.

Teniendo como prioridad la atención a la población carente de seguridad social. Para brindar dicha cobertura, la institución cuenta con los siguientes servicios: terapia intensiva pediátrica, guardia general, internación clínica, hospital de día, servicio de vacunación, consultorios externos, servicio de radiología y ecografía, laboratorio de análisis clínico, bacteriología, banco de sangre y odontología.

Población y Criterios de Selección de Muestra

La población estuvo conformada por la totalidad de historias clínicas de pacientes pediátricos atendidos entre enero de 2022 y diciembre de 2023. A los cuales se les aplicaron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 15 años, de ambos sexos, que hubieran recibido diagnóstico de LLA.

Criterio de exclusión

- Historias clínicas que no presenten un registro completo de los datos requeridos en el estudio.

- Pacientes con diagnóstico de anemia aplásica (congénita o adquirida), mielofibrosis o linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.

Muestreo y tamaño muestral

El muestreo fue no probabilístico y por conveniencia; con la incorporación consecutiva de todos los casos.

Instrumento de recolección de datos

El instrumento empleado para la recolección de datos fueron las historias clínicas de las cuales se tomaron las variables relacionadas con las manifestaciones clínicas y los factores de riesgos presentes en los pacientes diagnosticados con LLA durante el periodo evaluado. Para esto se acudió al centro de salud los días lunes del mes de diciembre y enero en horario entre las 08:00am y las 12:00m para la revisión y recolección de datos.

Definiciones

- **Leucemia linfoblástica aguda:** Tipo de cáncer hematológico y de la médula ósea que afecta los glóbulos blancos. Para el diagnóstico de la LLA se consideron la edad del paciente, el conteo inicial de glóbulos blancos (un valor mayor a 15.000 linfocitos/mm^3 se consideró LLA) y la afectación del sistema nervioso central.
- **Subtipo de LLA**: La LLA se clasifica en LLA T y LLA B o pre-B, basados en los dos tipos básicos de linfocitos, los B y los T, y sus formas inmaduras.
- **Signos y síntomas:** Manifestación objetiva y medible de una enfermedad o afección que puede ser observada o detectada por un médico o profesional de la salud durante una exploración física o a través de una prueba de diagnóstico. Se evaluaron la presencia de síntomas entre los que se incluyeron adenomegalia, equimosis, fiebre, dolor en los huesos, infecciones frecuentes y sangrado de las encías.
- **Factores de riesgo:** Característica biológica o conducta que incrementa la probabilidad de padecer o morir de alguna enfermedad en aquellos individuos que la presentan. Se evaluó la presencia de factores de riesgos tales como exposición a agentes cancerígenos, antecedentes de radioterapia o quimioterapia. síndromes mielodisplásicos, síndromes genéticos raros entre otros.
- **Tiempo evolutivo de la enfermedad:** Tiempo que pasa desde el diagnóstico de una enfermedad o el comienzo del tratamiento hasta que la enfermedad empieza a empeorar o se disemina a otras partes del cuerpo. Las células de la leucemia entran

en la sangre al poco tiempo y a veces pueden propagarse a los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) y a otros órganos.

Variables

- Edad materna: Cantitativa discreta:
  operacionalización: En años cumplidos al momento del diagnóstico de LLA

- Sexo: Cualitativa nominal dicotómica
  operacionalización: género referido en la historia clínica.
  - Femenino
  - Masculino

- Signos y síntomas: Cualitativa dicotómica
  Operacionalización: Presente / Ausente
  - Cansancio, debilidad y palidez (por anemia). (Si / No)
  - Aparición de equimosis petequias. (Si / No)
  - adenomegalias en el cuello, debajo del brazo, abdomen o ingle. (Si / No)
  - Fiebre, sudoración excesiva e infecciones (bronquitis o tonsilitis). (Si / No)
  - Dolor en las articulaciones y los huesos. (Si / No)
  - Adenopatías o aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. (Si / No)
  - Dificultad respiratoria, taquicardia o dolor torácico. (Si / No)
  - Dolor abdominal. (Si / No)
  - Pérdida del apetito. (Si / No)
  - Dolores de cabeza. (Si / No)
  - Vómitos. (Si / No)
  - Accidente cerebrovascular. (Si / No)
  - Alteraciones de la visión, del equilibrio, de la audición o los músculos faciales. (Si / No)

- Factores de Riesgo: Cualitativa dicotómica
  operacionalización: Presente / Ausente
  - Exposición prenatal a los rayos X. (Si / No)
  - Exposición posnatal a dosis altas de radiación. (Si / No)

- Tratamiento previo con quimioterapia. (Si / No)
- Radiación ionizante (para fines diagnósticos). (Si / No)
- Drogas. (Si / No)
- Agentes alquilantes. (Si / No)
- Epipodofilotoxina (inhibidores de la topoisomerasa II). (Si / No)
- Exposición a benceno. (Si / No)
- Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV1). (Si / No)
- Virus de Epstein-Barr (EBV). (Si / No)
- Síndrome de Down. (Si / No)
- Neurofibromatosis. (Si / No)
- Síndrome de Klinefelter. (Si / No)
- Síndrome de Bloom. (Si / No)
- Anemia de Fanconi. (Si / No)
- Ataxia telangiectasia. (Si / No)
- Síndrome de Li-Fraumeni. (Si / No)
- Deficiencia constitucional de reparación de errores de emparejamiento (mutación bialélica en MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). (Si / No)
- Variantes genéticas heredadas de penetrancia alta y baja. (Si / No)

- Tiempo evolutivo: Cantitativa discreta:
  operacionalización: Tiempo transcurrido en meses desde el diagnóstico de la LLA

Análisis estadístico

El análisis estadístico constó de un análisis descriptivo de las variables del estudio relacionadas con los signos, síntomas y factores de riesgo en pacientes diagnosticados con LLA. Las variables cuantitativas se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas porcentuales y se resumieron a través de medidas de posición centrales: media, mediana y modo y no centrales: cuartiles 1 y 3 y medidas de dispersión: rango y desvío estándar. Mientras que las variables cualitativas se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas porcentuales. A partir de estos resúmenes se construyeron gráficos con el programa Excel y tablas para una fácil visualización.

Consideraciones éticas

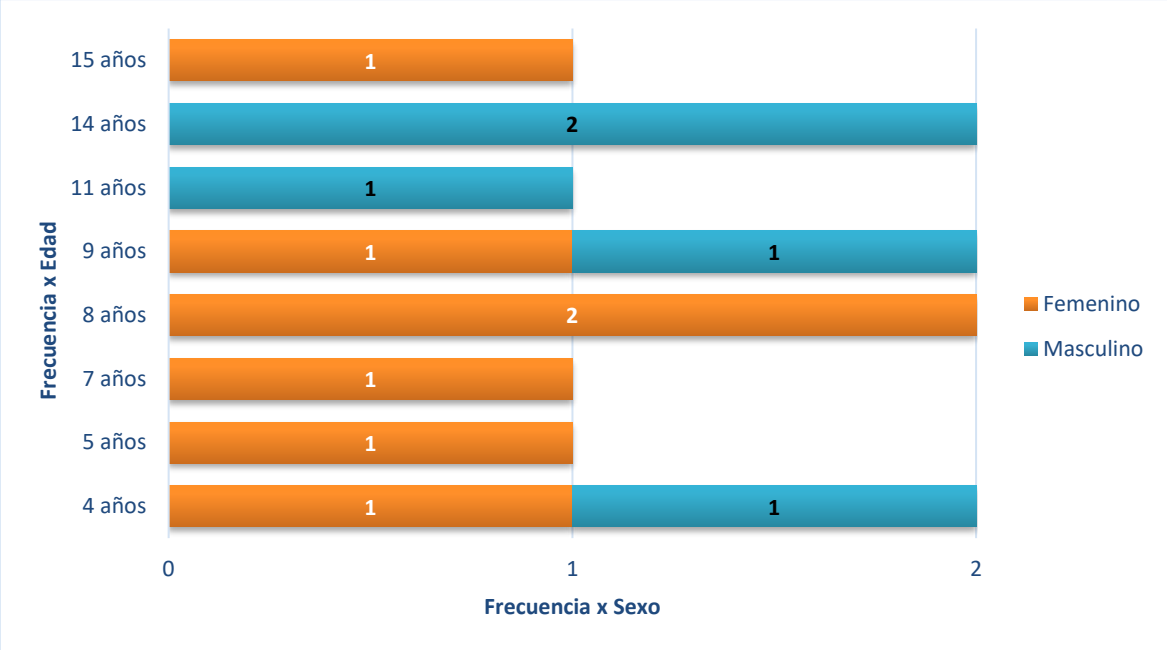
Se respetaron los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y la Ley de Protección de Datos Personales (Ley 25.326), de aplicación en todo territorio nacional, reservando la identidad y los datos obtenidos, asegurando el anonimato y la confidencialidad de los pacientes.

Se obtuvo autorización de las autoridades del Hospital de Niños del Norte para la realización del estudio.

Resultados

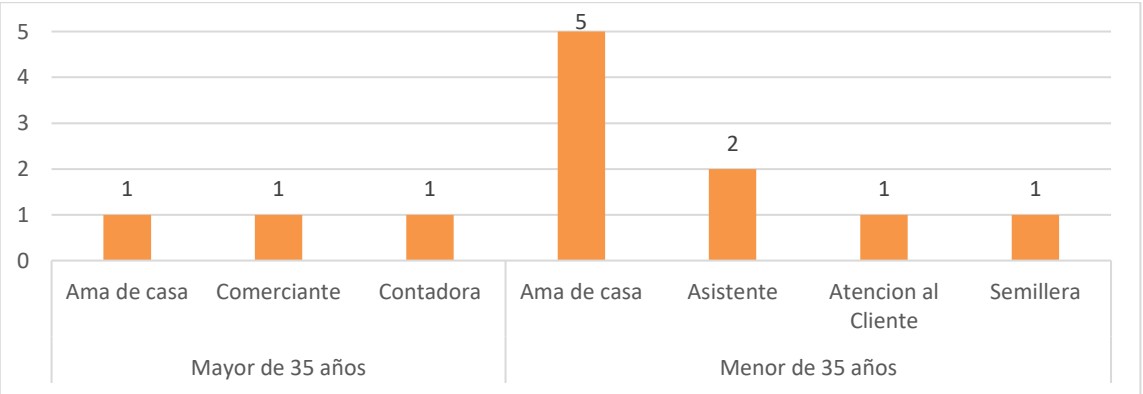
Se caracterizaron 12 casos de LLA pediátrica, con una edad promedio de 9 ± 3.84 años (min: 4; max. 15). De estos el 58% eran del sexo femenino y 42% masculinos (Grafico 1).

Grafico 1. Distribución de la población pediátrica según edad y sexo



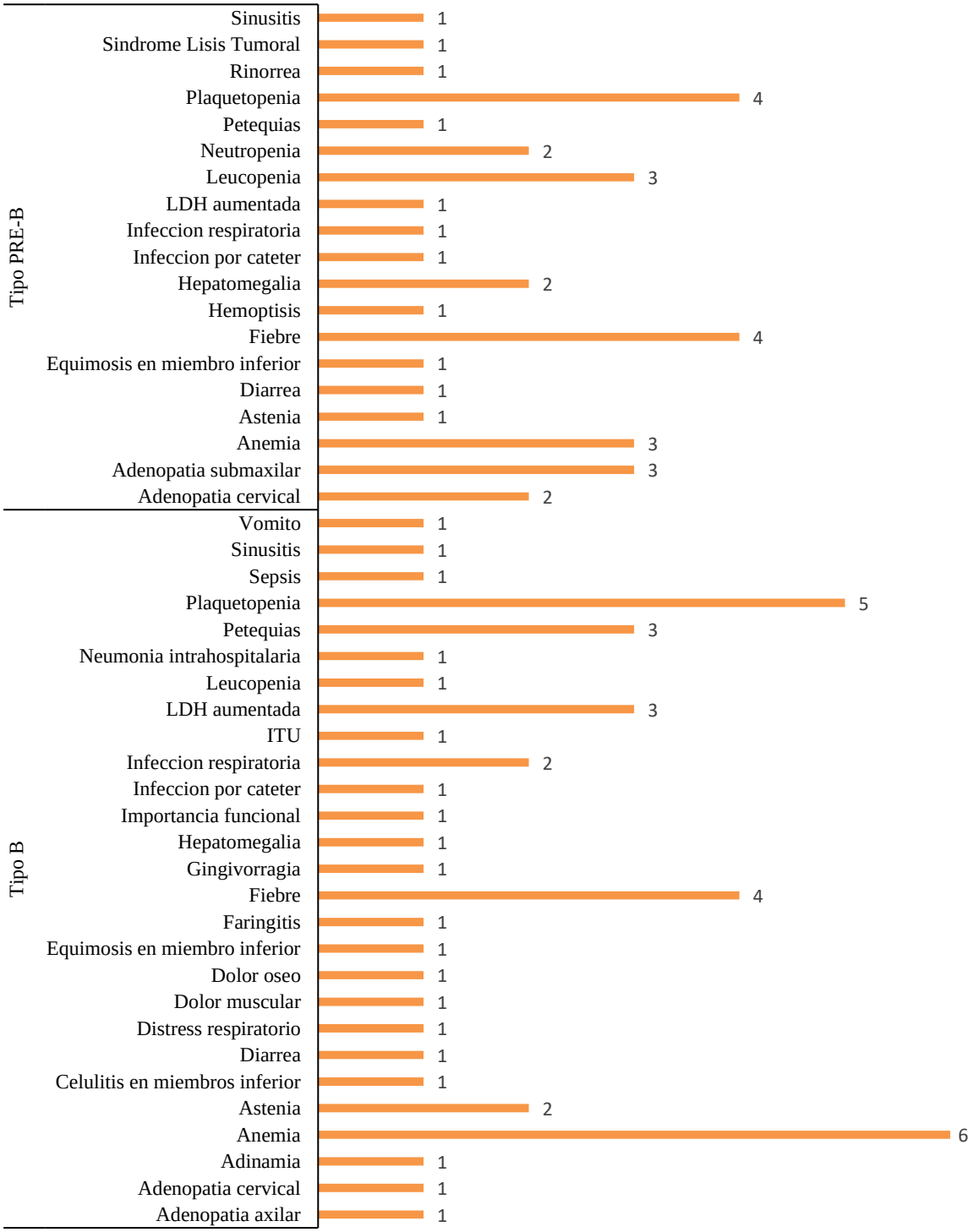
Al constatar los datos sociodemográficos se pudo observar que el 75% de las madres tenían menos de 35 años y 25% eran mayores de 35 años; en promedio cada madre tenía 30.5 ± 5.62 años (min: 24; max. 40); de estas el 50% era ama de casa (Grafico 2). El 100% posee vivienda con todos los servicios.

Grafico 2. Datos de las madres de niños diagnosticados con LLA



Se observó que el 66% (n=8) de los pacientes pediátricos fueron diagnosticados con LLA tipo B y 33% (n=4) de tipo PRE-B. El grafico 3, muestra los síntomas presentados por los niños de acuerdo al tipo de LLA diagnosticado.

Grafico 3. Síntomas presentes en los pacientes pediátricos según el tipo de LLA diagnosticado



*ITU: Infecciones del tracto urinario; * LDH: lactato deshidrogenasa

Se puede observar que entre los pacientes diagnosticados con LLA PRE-B los síntomas más frecuentes fueron: Signos de laboratorio: plaquetopenia, leucopenia, anemia y sintomatología referida: fiebre, adenopatías submaxilar y axilar, hepatomegalias.

En los casos diagnosticados con LLA tipo B los síntomas más frecuentes fueron: signos de laboratorio: anemia, plaquetopenia, LDH aumentada y como sintomatología referida: fiebre, petequias, astenia e infecciones simultaneas.

El 66% (n=8) no presento factores de riesgos de tipo ambiental ni genético. Del 33% restante:

- 1 paciente tuvo su madre fumadora durante la gestación y después del nacimiento se encontraba expuesto a humo de tabaco (fumador pasivo)
- 1 paciente presentó antecedentes de tumor cerebral en región parietal, consumo de agua de pozo y la madre estuvo expuesta a químicos laborales durante la gestación.

Se destaca:

- 1 paciente fue prematuro debido a preeclampsia en la madre durante la gestación.
- 1 paciente fue prematuro sin motivo aparente.

Discusión

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad oncohematológica más común en niños. Su presentación clínica típica incluye un síndrome febril prolongado acompañado de debilidad, pérdida de peso y palidez generalizada (Agil et al., 2020). Tal como se muestra en los hallazgos obtenidos en el presente estudios donde el 67% de los casos diagnosticados con LLA presento fiebre como síntoma principal. Según Emadi y Law (2023) puede haber signos y síntomas relacionados con citopenias (anemia, sangrado, infecciones) o agrandamiento de órganos debido a la producción de células sanguíneas fuera de la médula ósea, síntomas encontrados en la población pediátrica estudiada.

La frecuencia de LLA en niños varía según la edad, pero se presenta con mayor frecuencia entre los 2 y los 5 años, con una relación ligeramente superior en el género masculino (Cedeño y Ramírez, 2021). Sin embargo, en los casos estudiados la mayor frecuencia se encontró en los pacientes mayores de 8 años de sexo femenino. Estos resultados difieren con la literatura consultada donde se plantea que la LLA es ligeramente más común en los hombres que en las mujeres.

Un estudio donde se analizaron 24 casos de LLA encontró que el 66% fueron del género masculino y el 34% del femenino (Hernández-Estrada et al., 2017); así mismo un estudio con 160 pacientes pediátricos con LLA, evidencio una mayor frecuencia masculina con el 54% de los casos un promedio de edad de 7,82 años (Marsán et al., 2019); mientras que un estudio retrospectivo que incluyo a 101 infantes el 51% fueron del sexo femenino y el 49% son del sexo masculino existiendo en este estudio una pequeña diferencia en ambos género (Cordero et al., 2017) coincidiendo con los datos encontrado en este estudio. Cabe destacar, que aun cuando en la mayoría de los estudios encontrados tuvo predomino el género masculino la diferencia porcentual es mínima por lo que se puede decir que la LLA puede presentarse tanto en hombres como en mujeres.

En cuanto a las manifestaciones clínicas la literatura consultada plantea la presencia de adenopatía, fiebre, hemorragia y palidez son síntomas característicos durante la patología de LLA (Reyes-Baque et al., 2021; Villalba et al., 2016). En cuanto a los exámenes de laboratorio se han encontrado alteraciones como presencia de leucocitosis y plaquetas bajas (Medina et al., 2020; Pennella et al., 2018). Hallazgo que también estuvieron presentes en la población pediátrica con LLA estudiada.

Es importante resaltar que entre los factores de riesgos ambientales relacionados con

la LLA en niños de acuerdo estudios previos se destacan los antecedente de cáncer familiar con el 53%, madres que durante el embrazo estuvieron expuestas a fumigaciones en parcelas con el 47%, madres que durante el embarazo se expusieron a pesticidas en el hogar con el 47% y madres que aceptan el consumo de tabaco con el 16% (Verdezoto et al., 20023). Mientras que los factores de riesgo que clínicamente se han encontrado en el diagnóstico de la LLA en niños se mencionan un peso mayor a 4000g al nacimiento, edad materna mayor a 35 años, historia materna de pérdidas fetales, exposición a radiación ionizante in útero y posnatal, exposición directa a hidrocarburos y pesticidas, alcoholismo durante el embarazo (Onostre et al., 2015).

En relación a esto, en el presente estudio se evidenciaron como factores de riesgo ambientales la exposición materna a fumigaciones en parcelas durante el desempeño de sus labores como semillero y antecedentes de tumor cerebral en región parietal. Mientras que como factores clínicos se observó bajo peso al nacer, edad materna mayor a 35 años en algunos casos, preeclampsia y tabaquismo durante la gestación. Estos factores de riesgos referidos en las historias clínicas de los pacientes coinciden los expuestos en la literatura consultada.

Los factores genéticos juegan un papel cada vez más importante en la causa de las leucemias agudas. Esta afirmación se basa en varias razones: existe una fuerte asociación entre ciertas translocaciones cromosómicas y la LLA; la incidencia de leucemia aguda es mayor en familiares de pacientes con leucemia aguda; y ciertas enfermedades genéticas, como el síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi, entre otras, tienen una mayor incidencia de leucemia aguda (Lassaletta, 2016).

El diagnóstico oportuno de la LLA en niños es crucial para mejorar la supervivencia y el tratamiento de esta enfermedad, ya que si no se diagnostica y trata a tiempo, la LLA puede ser letal. Por tanto, un diagnóstico precoz permite iniciar el tratamiento de manera inmediata, lo que aumenta las posibilidades de curación y mejora la supervivencia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la supervivencia de los pacientes con LLA infantil ha mejorado significativamente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta a una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos (Instituto Nacional del Cáncer, 2024)

Otra ventaja del diagnóstico oportuno de la LLA es la reducción de la morbilidad asociada con la enfermedad, como la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia, lo que disminuye el riesgo de infecciones y hemorragias. Esto a su vez permite que los niños reciban tratamiento de manera efectiva, mejorando su calidad de vida y reduciendo el

impacto de la enfermedad en su crecimiento y desarrollo. Por tanto, los síntomas y factores de riesgo de la LLA en niños son fundamentales para un diagnóstico oportuno y un tratamiento efectivo.

Limitaciones

El hecho de tratarse de un estudio de carácter retrospectivo, en el cual se emplearon fuentes secundarias para la recolección de datos, hace posible la existencia de subregistro.

Por su parte, debido a que el estudio fue unicéntrico los resultados obtenidos no pueden ser extrapolables a la totalidad de pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en los diversos centros de salud de la ciudad de Rosario.

Conclusión

Se encontró una mayor frecuencia de LLA en pacientes pediátricos de sexo femenino con edad promedio de 9 años. Rango etario de todos los pacientes: de 4 a 15 años.

Las manifestaciones clínicas reportadas incluyeron fiebre, plaquetopenia, leucopenia, anemia, adenopatías, petequias y LDH elevada. Entre los factores de riesgo descriptos por la literatura, se identificó la presencia de tabaquismo, la exposición a agentes contaminantes y neoplasia previa (con exposición a rayos terapéuticos). Hubo 2 pacientes con nacimiento prematuro.

Referencias bibliográficas

Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia [AEAL]. (2017). *¿Cómo se diagnostica la Leucemia Linfoblástica Aguda?*. http://www.aeal.es/leucemia-linfoblastica-aguda-espana/3-como-se-diagnostica-la-leucemia-linfoblastica-aguda/

Agil Vázquez, E. J., Corría-Milán, I. I., & Cruz Vázquez, L. D. (2020). Leucemia linfoblástica aguda en edad pediátrica. *Congreso Internacional Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas*. https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/750/490

Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica [ASCO]. (2017). *Leucemia - linfoblástica aguda - ALL - infantil: Diagnóstico.* https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/leucemia-linfobl%-C3%A1stica-aguda-all-infantil/diagn%C3%B3stico

Castro-Jiménez, M. Á., Rueda-Arenas, E., & Cabrera-Rodríguez, D. (2015). Aproximación a la semiología clínica prediagnóstica, advertida por la madre, de la leucemia linfoide aguda pediátrica. *Archivos argentinos de pediatría*, *113*(4), 331-336. https://doi.org/10.5546/aap.2015.331

Cedeño, M. C. M., & Ramírez, C. C. P. (2021). Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños: análisis citogenético y valor pronóstico. *Polo del Conocimiento*, *6*(7), 346-377. https://doi.org/10.23857/pc.v6i7.2854

Clínica Mayo. (2018). Leucemia linfocítica aguda. https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/acute-lymphocytic-leukemia/diagnosis-treatment/drc-

20369083

Cordero, G. B., Hernández, O. G., & Sojo, C. V. (2017). Diagnóstico clínico de leucemia linfoide aguda T. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, *21*(4), 545-550. https://www.medigraphic.com/pdfs/pinar/rcm-2017/rcm174n.pdf

Emadi, A., & Law, J. Y. (2023). *Leucemia linfoblástica aguda (LLA)*. Manual MSD Versión Para Profesionales. https://www.msdmanuals.com/es-ve/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla

Esparza, S. D., & Sakamoto, K. M. (2005). Topics in pediatric leukemia--acute lymphoblastic leukemia. *MedGenMed: Medscape General Medicine*, *7*(1), 23. Recuperado de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16369328/

Halfon-Domenech, C. (2021). Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría*, *56*(1), 1-9. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1245-1789(21)44720-7.

Hernández-Estrada, M. M., Haro-Acosta, M. E., Hurtado-Llamas, R. M., Ortega-Vélez, G., & Barreras-Serrano, A. (2017). Causas de mortalidad por leucemia linfoblástica en niños del Instituto Mexicano del Seguro Social. *El Residente*, *12*(2), 44-47.

Hospital de Investigación Infantil San Judas. (2018). Leucemia linfoblástica aguda (LLA). https://together.stjude.org/es-us/acerca-del-c%C3%A1ncer-pedi%C3%A1trico/tipos/leucemia/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla.html

Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos de Norteamérica. (2019). *Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®)*. https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq#_12_toc

Instituto Nacional del Cáncer. (2024). *Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil*. Cancer.gov.

https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq

Jiménez-Morales, S., Hidalgo-Miranda, A., & Ramírez-Bello, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletin médico del Hospital Infantil de Mexico*, *74*(1), 13–26. doi:10.1016/j.bmhimx.2016.07.007

Keating A.K., &. K.-P. (2022). *Diagnóstico y tratamiento pediátricos*. 26e. McGraw Hill.

Kliegman, R. M., Blum, N. J., Shah, S. S., St Geme, J. W., Tasker, R. C., Wilson, K. M., & Behrman, R. E. (2020). *Nelson. Tratado de Pediatría*. (21. ed.). Elsevier.

Kumar, V. M., Abbas, A. K., Aster, J. C., Turner, J. R., & Perkins, J. A. (2021). *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. Elsevier.

Lanzkowsky, P., Lipton, J., & Fish, J. D. (2022). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Academic Press.

Lassaletta, A. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, *XX*(6), 380-389. https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/09/Pediatria-Integral-XX-06_WEB.pdf#page=32

Ma, H., Sun, H., & Sun, X. (2014). Survival improvement by decade of patients aged 0–14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. *Scientific Reports*, *4*(1). doi:10.1038/srep04227

Malard, F., & Mohty, M. (2020). Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* , *395*(10230), 1146–1162. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1

Marsán Suárez, V., Macías Abraham, C., Díaz Domínguez, G., Triana Marrero, Y., Lam Díaz, R., Machín García, S., García Caraballoso, M., Valdés Sojo, C., & Cháguez Leyva., O. (2019). CD45 y leucemia linfoide aguda pediátrica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, *35*(3). https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/973/890

Martínez, M., Talavera, G., Benítez, M. L., Noguera, J., & Mesquita, M. (2022). Factores

de riesgo ambientales y perinatales en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda, de una población hospitalaria. Estudio de caso-control. *Pediatría (Asunción)*, *49*(2), 67-76. https://doi.org/https://doi.org/10.31698/ped.49022022002

Medina, R. A., Ayestas, L. M. S., Fu, L., & Rodriguez, G. (2020). Factores asociados a recaídas en leucemia linfoblástica aguda tratados en niños del Hospital Escuela. *Archivos de medicina*, *16*(2), 4. https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7467867.pdf

Moreno, F., & Chaplín, M. A. (2021). *Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires. https://doi.org/https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-07/07-22-Registro-oncopedi%C3%A1trico-argentino.pdf

Onostre Guerra, Raúl David, Sardinas Castellón, Susan, Riveros Morón, Astrid, Álvarez Endara, Julio, Velásquez, Haydeé, & Vásquez Rivera, Silvia. (2015). Diagnóstico temprano de leucemia aguda en niños y adolescentes. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, *54*(2), 110-115. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000200010&lng=es&tlng=es

Pennella, C. L., Rossi, J. G., Baialardo, E. M., Alonso, C. N., Guitter, M. R., Sánchez La Rosa, C. G., ... & Felice, M. S. (2018). Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down. *Archivos argentinos de pediatría*, *116*(4), 500-507.

Polin, R. A., & Ditmar, M. F. (2022). *Pediatría. Secretos*. Elsevier.

Pulte, D., Gondos, A., & Brenner, H. (2009). Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*, *113*(7), 1408–1411. doi:10.1182/blood-2008-06-164863

Races, A. (2018). 1975-2015: leucemia, tasas de incidencia anual (leucemia linfocítica aguda). https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_single/sect_01_table.05_2pgs.pdf

Recalde Bermeo, M. R., García Ríos, C. A., & Criollo Criollo, A. d. (2022). Calidad de vida en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia por diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. *Eugenio Espejo, 16*(1). https://doi.org/10.37135/ee.04.13.04

Reyes-Baque, J., Mendoza-Cedeño, M., & Pozo-Ramírez, C. (2021). Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños: Análisis citogenético y valor pronóstico. *Polo del Conocimiento, 6*(7), 346-377. https://doi.org/10.23857/pc.v6i7.2854

Sasaki, K., Jabbour, E., Short, N. J., Jain, N., Ravandi, F., Pui, C. H., & Kantarjian, H. (2021). Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980-2017. *American journal of hematology, 96*(6), 650–658. https://doi.org/10.1002/ajh.26156

Shu, X. O., Linet, M. S., Steinbuch, M., Wen, W. Q., Buckley, J. D., Neglia, J. P., . . . Robison, L. L. (1999). Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *Journal of the National Cancer Institute, 91*(20), 1765-1772. https://doi.org/10.1093/jnci/91.20.1765

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *69*(1), 7–34. doi:10.3322/caac.21551

Sociedad Argentina de Hematología. (2021). *LEUCEMIAS AGUDAS. En S. A. Hematología, Guías de Diagnóstico y tratamiento* (págs. 383-403). Germán Stemmelin.

Sociedad Norteamericana Contra El Cáncer. (2020). *Estadísticas importantes sobre la leucemia linfocítica aguda (ALL).* https://www. cancer.org/es/cancer/leucemia-

linfocitica-aguda/ acerca/estadisticas-clave.html

The Nemours Foundation. (2018). *Leucemia linfoblástica aguda.* (E. Caywood, Editor) .https://kidshealth.org/es/parents/all-esp.html

Verdezoto Unda, S. D., Estrella Cahueñas, B. M., & Robles Aguirre, R. S. (2023). Sobrevida en población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda tratada con protocolo ALLIC-BFM de quimioterapia. Revisión sistemática. *Revista Eugenio Espejo*, *17*(1), 78-97.

Villalba Toquica, C. del P., Martínez Silva, P. A., & Acero, H. (2016). Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatría*, *49*(1), 17–22. https://www.revistapediatria.org/rp/article/view/28

Anexo 1. Autorizaciones

01 de Julio, 2024. Rosario, Santa Fe

Universidad Abierta Interamericana.
Facultad de Medicina Y Cs. De la Salud
Sede Regional Rosario
Sr. Director de Carrera Medicina
Dr. Prof Kilstein, Jorge Guillermo

S / D

La que subscribe, Dra. Prof. Gustafsson Mónica declara por medio de la presente, haber realizado la tutoría de la Tesis **"Factores De Riesgo Y Sintomatología, De La Leucemia Linfoblástica Aguda En Pacientes Pediátricos Del Hospital De Niños Zona Norte "Roberto Carra". Rosario. 2022- 2023."** Del autor Alumno Pieckenstainer Ignacio.

Doy mi conformidad para que el presente Trabajo Final sea defendido y comprometo mi presencia en tal evento. Sin más, lo saludo atte.



Dra. Mónica Gustafsson

01 de Julio, 2024. Rosario, Santa Fe

Universidad Abierta Interamericana.

Facultad de Medicina Y Cs. De la Salud

Sede Regional Rosario

Sr. Director de Carrera Medicina

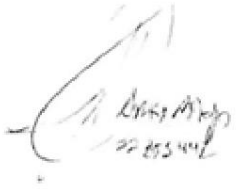
Dr. Prof Kilstein, Jorge Guillermo

S / D

El que subscribe, Dr. Prof. Blajos Ariel, declara por medio de la presente, haber realizado la tutoría de la Tesis **"Factores De Riesgo Y Sintomatología, De La Leucemia Linfoblástica Aguda En Pacientes Pediátricos Del Hospital De Niños Zona Norte "Roberto Carra". Rosario. 2022- 2023."** Del autor Alumno Pieckenstainer Ignacio.

Doy mi conformidad para que el presente Trabajo Final sea defendido y comprometo mi presencia en tal evento.

Sin más, lo saludo atte.



Dr. Prof. Blajos, Ariel.

Hospital de Niños Zona Norte
Dr. Roberto M. Carra

Santa Fe Provincia | Ministerio de Salud

Rosario, 07 de diciembre 2023.

Sr. Ignacio Pieckenstainer

S / D

En referencia a la solicitud de Ignacio Pieckenstainer DNI 40.125.028 alumno de 6to año de medicina de la Universidad Abierta Interamericana y con el objetivo de cumplimentar un trabajo final de la carrera, se autoriza el acceso a la información clínica de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de enfermedad oncohematológica.

La responsabilidad tutorial institucional corresponde a la Dra. Salerno Estefanía perteneciente a la Unidad Oncohematológica del Hospital de Niños Zona Norte.

Dra. MÓNICA JURADO
DIRECTORA
Hosp.Prov.de Niños "Zona Norte"
Dr. Roberto M. Carra

Hospital Provincial de Niños Zona Norte "Dr. Roberto M. Carra"
Dirección. AV. DE LOS TRABAJADORES 1331
2000 ROSARIO – SANTA FE
TEL. (0341) 4893300
E-mail: direccionhnzn@santafe.gov.ar

01 de agosto, 2024. Rosario, Santa Fe

Universidad Abierta Interamericana.
Facultad de Medicina Y Cs. De la Salud
Sede Regional Rosario
Sr. Director de Carrera Medicina
Dr. Prof Kilstein, Jorge Guillermo

S / D

La que subscribe, Dra. García,María Fabiana declara por medio de la presente, participar en carácter de **co- tutora**en la Tesis **"Factores De Riesgo Y Sintomatología, De La Leucemia Linfoblástica Aguda En Pacientes Pediátricos Del Hospital De Niños Zona Norte "Roberto Carra".Rosario. 2022- 2023."** Del autor Alumno Pieckenstainer Ignacio.

Mis responsabilidades incluyen asesoramiento y brindar información de las historias clínicas de la institución.

Sin más, saludo atte.

GARCIA MARIA FABIANA
Mat. 11534
Hematología - Oncología
Pediátrica
12/708 - 324/0008 - 338/0007

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a quienes me acompañaron en la realización de este trabajo final de carrera:

- Al equipo directivo del Hospital De Niños Zona Norte.
- A mis tutores, Mónica Gustaffson y Ariel Blajos.
- Mi co-tutora María Fabiana García, que aporto los datos esenciales de las HC.
- A Elizabeth Serrani, por su colaboración y asesoramiento.
- A mis evaluadoras por sus correcciones y aportes esenciales, Florencia Fernández, María Soledad Rodríguez, Paula Curetti y Albertina Ghelfi.
- A mi familia.