



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada. Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: ATI120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticayvalores.com/>

Año: X Número:1 Artículo no.:100 Período: 1ro de septiembre al 31 de diciembre del 2022.

TÍTULO: Contenidos para el rediseño curricular de la carrera de medicina sobre la temática del cáncer de crecimiento rápido de células linfoides. Leucemia linfoblástica aguda.

AUTORES:

1. Máster. Carlos Gustavo López Barrionuevo.
2. Est. Gabriela Alexandra Villacis Paredes.
3. Est. Karen Daniela Salazar Pullutacsi.

RESUMEN: El objetivo de este trabajo investigativo es identificar contenidos para el enriquecimiento del diseño curricular de la carrera de medicina acerca de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se recopiló información en bases de datos, boletines médicos internacionales, revistas y actas. La LLA es una enfermedad compleja, un cáncer de crecimiento rápido de células linfoides en la medula ósea que con un pronto diagnóstico acompañado de un efectivo tratamiento mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVES: diseño curricular, Leucemia linfoblástica Aguda, cáncer, análisis citogenético, cromosomas.

TITLE: Contents for the curricular redesign of the medicine career on the theme of rapidly growing lymphoid cell cancer. Acute lymphoblastic leukemia.

AUTHORS:

1. Master. Carlos Gustavo López Barrionuevo.
2. Stud. Gabriela Alexandra Villacis Paredes.
3. Stud. Karen Daniela Salazar Pullutacsi.

ABSTRACT: The objective of this research work is to identify contents for the enrichment of the curricular design of the medical career about the pathophysiology, diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Information was collected from databases, international medical bulletins, magazines and records. ALL is a complex disease, a rapidly growing cancer of lymphoid cells in the bone marrow that, with prompt diagnosis accompanied by effective treatment, would improve the quality of life of patients.

KEY WORDS: curricular design, Acute lymphoblastic leukemia, cancer, cytogenetic analysis, chromosomes.

INTRODUCCIÓN.

El perfeccionamiento constante del currículo en la licenciatura en medicina es una de las condiciones imprescindibles para la mejora de la calidad de la educación y la formación de estos profesionales cuyo desempeño futuro es esencial en la conservación de la salud de la población, la reducción de la mortalidad, y la elevación de la calidad de vida de los ciudadanos. En este caso, se investigó acerca de una enfermedad cuyo temprano diagnóstico y tratamiento puede incidir en la calidad de vida de los que la padecen, así como reducir las muertes por esa patología.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se distingue por ser un cáncer hematológico maligno, que tiene su origen en las células precursoras linfoides caracterizada por el crecimiento a normal de las mismas en la medula ósea, sangre periférica y otros órganos; la más frecuente en la infancia y que

ha sido objeto de múltiples avances en su diagnóstico, estadificación y tratamiento, lo que ha permitido un aumento en sus tasas de supervivencia (Pico et al, 2019).

Se trata del cáncer más común en pediatría, pero igualmente afecta a adultos de todas las edades. En edad pediátrica es más frecuente, con una mayor incidencia entre los 2 y 5 años; en la infancia existe una tasa de curación de más del 90%, y con menos frecuencia se presenta en los adultos y representa una enfermedad más devastadora con una tasa de supervivencia de entre el 30 y el 55% (Antunes, 2019)

La incidencia de este tipo de cáncer en los niños hace todavía más significativa la búsqueda a que se refiere el presente trabajo, ya que el conocimiento profundo de la enfermedad y sus características conlleva que los médicos en formación estén alertas ante los posibles síntomas de la misma en sus prácticas y actividad profesional definitiva.

La enfermedad tiene 2 subtipos principales, que surgen del linaje de células B o del linaje de células T, con una variedad de características citogenéticas y moleculares; el diagnóstico de esta se establece por la presencia de un 20% o más de células linfáticas malignas en la MO; conocer las alteraciones moleculares y citogenéticas nos pueden permitir establecer un riesgo de la enfermedad y el pronóstico de la misma, además de conseguir proponer nuevos esquemas terapéuticos eficaces para el paciente (Kantarjian et al, 1988).

La leucemia linfoblástica aguda está dentro de la familia de patologías que se originan por infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético en la MO, sangre u otros tejidos; representa entre un 75% y 80% de las leucemias que aparecen en los niños, y su origen es multifactorial, pero el de origen genético es el más mencionado. La leucemia linfoblástica aguda constituye uno de los cuatro tipos de leucemia que se diagnostica en los infantes y jóvenes (<20 años). Generalmente, en este tipo de leucemias, los tumores no son comunes, pero si hay afectación en la medula ósea, en casos específicos al ser descubierta también causa afectación en los ganglios

linfáticos, hígado y bazo. Este tipo de neoplasia tiene su origen a partir de células inmaduras de los linfocitos en la medula ósea, los signos y síntomas más frecuentes son fiebre y hematomas en el cuerpo (Reyes-Baque et al, 2021).

El tratamiento establecido para la leucemia linfoblástica aguda consiste en dar quimioterapia combinada, y la intensidad va variando en función al riesgo; de forma general, el tratamiento para la LLA consta de tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. La primera fase tiene una duración de cuatro a seis semanas y tiene como objetivo inducir la remisión completa (RC), es la fase más crucial del tratamiento debido a que de esta dependen los resultados posteriores (Nica & Sardinias, 2018).

En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, en las últimas décadas su supervivencia ha ido aumentado notablemente, gracias a los avances en las tecnologías en el campo de la genética, y al igual que en el tratamiento, las cifras de supervivencia arrojan un 90% en los países más desarrollados; sin embargo, todavía existe un pequeño grupo de pacientes que fracasan en el tratamiento establecido por posibles complicaciones que se pueden presentar a lo largo del mismo, y se establece una prevalencia de un 10%-20% en estos pacientes (Lassaletta, 2016).

Que los estudiantes de la licenciatura en medicina puedan buscar y conocer nuevas estrategias sería de suma ayuda para este grupo de pacientes y valorar a los que tengan mayor riesgo de recaída. Hoy en día uno de los temas que más inquietan es la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes a largo plazo, y el nivel de toxicidad que pueda generar la terapéutica indicada. Las investigaciones son cada vez más importantes, generando más conocimiento en la biología de la leucemia linfoblástica aguda, ya que emplear inmunoterapia y dianas moleculares hacen que nos podamos plantear nuevas propuestas terapéuticas y un futuro más prometedor en esta enfermedad (Lassaletta, 2016).

En los últimos años ha avanzado la eficacia en cuanto a los regímenes de quimioterapia; estos avances han logrado disminuir la mortalidad y aumentar la sobrevida en la actualidad. La eficacia del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda es más evidente en países desarrollados que cuentan con más tecnología, medicamentos y equipos; sin embargo, en países menos favorecidos, las tasas de curación no superan el 35%, y algunos factores relacionados con esto son el diagnóstico tardío, elevadas tasas de recaídas, diferencias biológicas, abandono del tratamiento o toxicidad por quimioterapia. En Ecuador, esta problemática no se encuentra exenta, se presenta mayoritariamente en el sexo masculino; sin embargo, datos arrojan que la mortalidad tiene una tendencia sostenida en el periodo 2010-2014 con un porcentaje de supervivencia del 49.6% (Nica & Sardinas, 2018).

Uno de los sectores poblacionales que más pueden ayudar a la mejora de los tratamientos y solución definitiva de los problemas, que se presentan en estos pacientes, son los médicos que se forman en estos países menos favorecidos; por ello, la investigación, en el contexto ecuaatoriano, resulta de vital importancia para el fortalecimiento de los conocimientos que deben tener los estudiantes sobre la patología mencionada.

DESARROLLO.

Materiales y métodos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada en bases de datos como Medline, PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science y Clinical Key, complementando la información con revistas de alto impacto como Scielo, Scopus, revisiones de estudios clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas y enfoques de meta-análisis, donde se indagaron palabras clave como: “leucemia linfoblástica aguda”, “LLA prevalencia”, “fisiopatología”, “manifestaciones clínicas”, “citogenética”, “diagnóstico”, “tratamiento”, “LLA etiología”, “pronostico”, entre otras. Estas palabras se introdujeron de forma individual como combinadas para facilitar la búsqueda.

Además, se indagó en revistas nacionales como internacionales, en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud OMS, en guías clínicas las mismas que ayudaron a conseguir información más detallada, y cabe mencionar, que se tomó información de los últimos 5 años, descartando publicaciones no actualizadas.

Resultados.

La búsqueda bibliográfica determinó la selección y actualización de un grupo de ideas que se deben tomar en cuenta para el fortalecimiento del área de los contenidos en los programas de la licenciatura en medicina, los cuales se mencionan y referencian a continuación. De igual forma, se ofrece por esta vía información acerca de un grupo de fuentes bibliográficas confiables, que se pueden emplear en la preparación de docentes y estudiantes. Otro aspecto importante para considerar en la información que se ha recabado es lo relacionado con la clasificación de LLA de acuerdo a diferentes criterios, lo que actualiza el pronóstico de la enfermedad.

La leucemia linfoblástica aguda constituye el trastorno oncológico más frecuente en los niños y jóvenes, y en este tipo de enfermedad, hay una producción anormal de células linfoides inmaduras denominadas blastos. Las leucemias tienen distintas características de pluralidad con lo que pueden ser clasificadas con base a su tipo celular que las produce o el grado de maduración de estas. De acuerdo con las estirpes celulares, las leucemias pueden ser de dos tipos: linfoblásticas o mieloblásticas, dependiendo de sus características. La LLA se deriva del estirpe linfoide, linfocitos T y B respectivamente, y representa entre un 75%-80% de todos los casos de leucemia infantil. Aproximadamente, el 85% de los casos de LLA son de linaje B (LLA-B) y el 15%, de linaje T (LLA-T). (Ágil et al, 2021)

Clasificación.

Existen distintas formas de clasificar la leucemia linfoblástica aguda, la clasificación actual distingue a las LLA según el estadio madurativo de sus blastos (células inmaduras) y también ayudan en cuanto a posibles implicaciones pronósticas:

- **Morfológica.** La clasificación morfológica más antigua es la elaborada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), que lo clasificó en: L1, L2 y L3, y tenía una aceptación universal, ya que en la actualidad esta clasificación ya no se utiliza.
- **Inmunobiológica.** El progreso de las técnicas de citometría de flujo y la aparición de los anticuerpos monoclonales y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha permitido poder clasificar en distintos tipos a la LLA, según el estadio de maduración, en que estén los linfoblastos. Este tipo de clasificación es la más utilizada hoy en día, porque cuenta también con implicaciones pronósticas y de tratamiento (Lassaletta, 2016).

Clasificación en adultos.

Leucemia linfoblástica aguda de células B.

- 75% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda.
- Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo 25%.
 - Citogenética: t (9;22) (q34;q11), dando lugar al gen de fusión BCR-ABL1.
- Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia negativo (50%).

Leucemia linfoblástica aguda de células T.

- 25% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda.

Clasificación de la OMS, 2 de los subtipos:

Leucemia linfoblástica de células B/linfoma.

- Leucemia/linfoma linfoblástico de células B, no especificado.
- Leucemia de células tipo B con anomalías genéticas recurrentes.

- Leucemia linfoblástica de células B con t (9;22) (q34; q11); fusión BCR-ABL1 (cromosoma Philadelphia), 25%.
- Leucemia de células B con hipodiploidía 2% (<44 cromosomas).
- Leucemia de células B con t (1;19) (q23; p13.3) 3%.
- Leucemia linfoblástica de células B con hiperdiploidía (+50 cromosomas), 7% LLA de células B en adultos (más común).
- Leucemia de células B con t (5;14) (q31.1; q32.3); fusión IL3-IGH (<1%).
- Entidad provisional: Leucemia/linfoma linfoblástico de células B, similar a BCR-ABL1 (similar al cromosoma Philadelphia) (10% al 30%).
- Leucemia linfoblástica de células B con t(v;11q23.3).
- Leucemia de células B con t (12;21) (p13.2; q22.1); fusión ETV6-RUNX1.

Leucemia linfoblástica de células T/linfoma.

- Entidad provisional: precursor de células T tempranas.
- Entidad provisional: leucemia linfoblástica de células NK.
- Están presentes entre un 50%- 70% las anomalías cariotípicas de los casos de leucemia linfoblástica aguda de células T.

Clasificación en niños.

Clasificación de la OMS, 2 subtipos:

Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células B (88% de los casos en niños).

- Leucemia linfoblástica aguda de células B con frecuentes anomalías genéticas.
 - Leucemia de células B con t (9;22) (q34.1; q11.2); fusión BCR-ABL1 (cromosoma Philadelphia) (2% al 4%).
 - Leucemia de células B con t (5;14) (q31.1; q32.3); fusión IL3-IGH (<1%).
 - Leucemia/linfoma de células B con t (1;19) (q23; p13.3); fusión TCF3-PBX1.

- Leucemia de células B con t (v;11q23.3) 8%.
- Leucemia de células B con translocaciones de receptores de citoquinas o enzima tirosina quinasa tipo BCR-ABL1 (entidad provisional).
- Leucemia de células B con t (12;21) (p13.2; q22.1); fusión ETV6-RUNX1 (22%).
- Leucemia de células B con hipodiploidía 1% (- de 44 cromosomas).
- Leucemia de células B con iAMP21 (amplificación intracromosómica del cromosoma 21) (entidad provisional).
- Leucemia de células B con hiperdiploidía 25% (+ de 50 cromosomas).
- Leucemia linfoblástica de células B/linfoma no especificado.

Puede tener otros defectos genéticos específicos, ya que no presenta ninguna de estas anomalías mencionadas anteriormente.

Leucemia linfoblástica aguda de células T/linfoma.

- Leucemia linfoblástica temprana de células T precursoras (entidad provisional).
 - 2% de los niños con LLA (12% de todas las leucemias linfoblásticas agudas de células T pediátricas).
- Leucemia linfoblástica de células NK (entidad provisional).

Citogenética.

Las anomalías de las células leucémicas se han podido identificar casi en su totalidad en un 100% gracias a los avances en la tecnología en el campo de la biología molecular en los últimos años. Las anomalías genéticas presentes pueden estar afectando su estructura o el número de cromosomas. La hiperdiploidia en los linfoblastos, que es el aumento del número de cromosomas >51, es un factor que indica un buen pronóstico.

En el presente, entendemos que esto pasa, porque hay mayor tendencia a la apoptosis por parte de las células leucemias hiperdiploides, debido a que estas células tienen la capacidad de acumular concentraciones altas de metabolitos activos del metotrexato, y es por ello, que son mucho más sensibles a este medicamento. Las más usuales son las translocaciones (Lassaletta, 2016).

La clasificación de la LLA como ya lo mencionamos antes, requiere de la característica de las células linfocíticas malignas en la M.O., para de esta manera, poder establecer peculiaridades genéticas moleculares o celulares y el fenotipo. Por si sola, la morfología suele ser adecuada para el diagnóstico, y cabe mencionar, que los otros estudios también son esenciales para clasificar a la LLA y el tipo; todos estos aportes tienen una influencia considerable para dar un pronóstico y la elección correcta del tratamiento. En la actualidad, la clasificación que se utiliza es la de la OMS.

Las pruebas de laboratorio fenotípicas arrojan que un 85% son casos de LLA de tipo B y un 15% corresponde a las leucemias linfoblásticas de tipo T, y aproximadamente el 1% se originan de linfocitos B maduros; esta es menos usual y se denomina Leucemia de Burkitt, y es el tipo de cáncer de crecimiento más acelerado que consta con un manejo terapéutico diferente (Peña, 2019).

Actualmente, los factores genéticos están teniendo un papel cada vez más importante en cuanto a la etiología de las leucemias linfoblásticas agudas. Esta afirmación está basada en:

- La asociación cercana de la leucemia linfoblástica aguda y algunas alteraciones cromosómicas
- Familiares de pacientes con leucemia linfoblástica aguda; la tendencia de presentación es más grande.
- Mayor incidencia de LLA en determinadas enfermedades genéticas

Tabla 1. Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA.

Traslocación	Porcentaje de Frecuencia	Genes afectados	Características
t (1:19) (q23; p13)	5 al 6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis, intensivo tratamiento.
t (9:22) (q34; p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Tratamiento imatinib. Hiperleucocitosis.
T (4:11) (q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre.
T (12:21) (p13; q22)	25% B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen. Marcada sensibilidad a la asparraginas, pronóstico bueno.

Nota: translocaciones más frecuentes, genes afectados y sus características. Fuente: Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid, 2018.

Epidemiología.

Los datos epidemiológicos muestran una incidencia de leucemia linfoblástica en niños y jóvenes de 3 a 4 casos por cada 100.000. A pesar de afectar a estos dos grupos etarios, la incidencia es mayor entre los dos a cinco años, predominantemente en hombres. Las características de los subtipos de la leucemia linfoblástica aguda son diferentes de acuerdo con componentes celulares, moleculares y características biológicas, riesgo de poder tener una recaída, respuesta deseada en la terapia indicada, asociada a diversos resultados, lo cual define a la LLA como una enfermedad heterogénea (Espinoza et al, 2019).

La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA) dice que la leucemia linfoblástica aguda es una de las patologías oncológicas más comunes entre el periodo 2014-2018 con un diagnóstico en niños de 41% y en niñas de 39%. En Ecuador, aún existe esta problemática, ya que la mortalidad sigue teniendo una tendencia sostenida, que hoy en día los nuevos avances y mejoras en cuanto a las técnicas diagnósticas y terapéuticas, pueden servir de mucha ayuda para tener nuevas

opciones terapéuticas, y llegar a un diagnóstico más acertado y de forma más rápida (Reyes-Baque et al, 2021).

En Ecuador, las tasas de mortalidad de esta enfermedad fueron de un 4,38% y 3,94% para los varones y mujeres, respectivamente; un informe del INEC del Ecuador reporta que la leucemia linfoblástica aguda fue la causa de más días de hospitalización de pacientes en el año 2014; el número que se reportó fue más de 28.000 días de estancia, el reporte arrojó que el mayor número de casos se dio en pacientes <24 años (Espinoza et al, 2019).

Según la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), en el boletín epidemiológico número 8, en el año 2019, se dio a conocer la información que la leucemia linfoblástica aguda ocupa el primer puesto en frecuencia de los tipos de cáncer que se presentan; sin embargo, hay que conocer que la atención de la LLA genera un costo no solo individual para el paciente sino es un costo familiar y económico; en países desarrollados la mortalidad es menor, teniendo una supervivencia de un 80%. En Ecuador aún se habla de esta problemática, y en la ciudad de Guayaquil, la LLA se presenta con mayor frecuencia en los varones que en las mujeres, y tal como está descrito en los estudios, en la presente investigación en este tipo de neoplasia en menores de 19 años, ha arrojado datos que nos dicen que es una de las principales causas de mortalidad en niños. Además, en este estudio se evidenció una tasa de prevalencia en el año 2009 de 2,03; en el 2014 una tasa con 2,91; en el año 2018 fue de 2,45 muertes por cada 1.000 habitantes. En LLA, la prevalencia más alta fue en el grupo de 5-9 años (Figura 1 y 2) (Sociedad de la Lucha Contra el Cáncer, 2019).

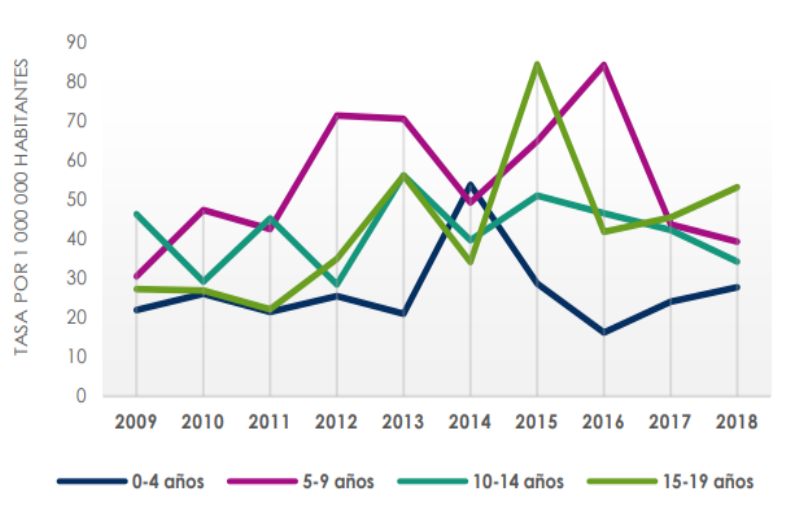


Figura 1. Tasa de mortalidad de leucemia linfoblástica aguda, según grupo etario, periodo 2009-2018. Autor: Cotto, Feijoo y Briones, 2019.

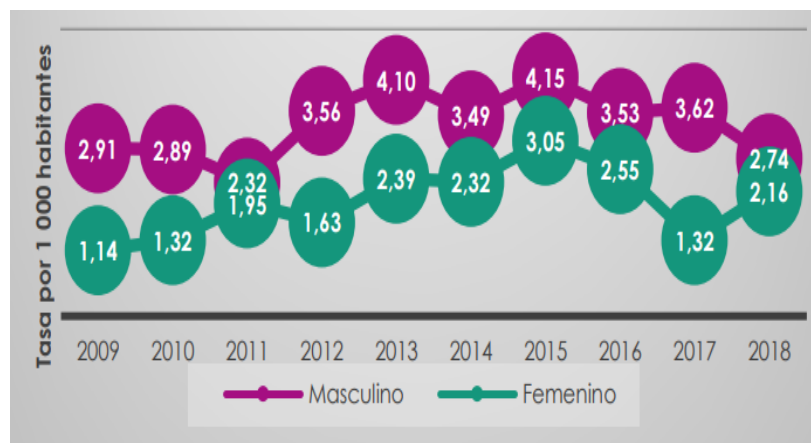


Figura 2. Leucemia linfoblástica aguda, tasa de años de años perdidos, periodo 2009-2018. Nota: el gráfico representa la tasa de años perdidos tanto en el sexo masculino como femenino por cada 1.000 habitantes. Autor: Cotto, Feijoo y Briones, 2019

Fisiopatología.

La leucemia linfoblástica aguda se origina por un crecimiento anormal y maligno de las células progenitoras inmaduras linfoides; estas son capaces de crecer anormalmente y dar lugar a un clon idéntico de células linfoides progenitoras en un punto bloqueadas en su diferenciación.

Hoy en día, son cada vez más importantes los factores genéticos en la etiología de la enfermedad, ya que se plantea una estrecha relación entre la LLA y las translocaciones de cromosomas. En estudios que se han realizado, se han podido encontrar diferentes variantes polimórficas en distintos genes afines a la LLA, como el síndrome de Down, Síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, Síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, y síndrome Schwachman; los estudios determinan que más del 20% de los linfoblastos en la M.O. o en sangre periférica son referente para el diagnóstico (Lassaletta, 2016).

De la misma manera, hay otros factores predisponentes para leucemia linfoblástica aguda que comprenden: irradiación (exponerse a radiación ionizante), ciertos solventes, pesticidas, plaguicidas, virus de Epstein-Barr (VEB) y el VIH; sin embargo, aparecen de novo (nuevo) en personas sanas en la mayoría de los casos. En la LLA, las afectaciones/alteraciones cromosómicas son el sello distintivo, pero no son suficientes para dar un diagnóstico que indique que es leucemia, y para ello se necesitan más pruebas que ayuden a tener una confirmación certera (Espinoza et al, 2019).

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas de la LLA son variables, y las manifestaciones clínicas de la enfermedad se correlacionan con la carga de células leucémicas y el grado de sustitución que tenga la médula ósea (Nica & Sardinias, 2018):

- Hematomas y petequias, u otros sangrados (por trombocitopenia).
- Debilidad, palidez y cansancio (por anemia).
- Bultos en el cuello, debajo del brazo, en el estómago o la ingle.

- Fiebre, diaforesis e infecciones, como bronquitis o tonsilitis, poca evolución (funcionamiento deficiente de leucocitos).
- Dolor de huesos y dolor articular (debido a que la médula ósea se invadió de células leucémicas).
- Dificultad respiratoria, taquicardia o dolor torácico.
- Dolor abdominal (causado por la acumulación de células sanguíneas anormales en órganos como los riñones, el hígado y el bazo).
- Pérdida del apetito.
- Linfadenopatías (por las células leucémicas).
- Dolores de cabeza, vómitos, accidente cerebrovascular y alteraciones de la visión, el equilibrio, la audición y los músculos faciales (Rodríguez, Salinas, & Revelo, 2020).

Por otra parte, la LLA se presenta de forma rara con pancitopenia severa. En este caso, se debe siempre tener en cuenta, y por ende, realizar un diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea, incluyendo una biopsia de M.O. en las pruebas a realizar.

Los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia en 65%, los síntomas y signos en la LLA tienen una evolución de días, e incluso pueden durar meses; la pérdida de peso no es significativa pero la presencia de anorexia si era evidente y más frecuente. En algunas ocasiones, la infiltración de la médula ósea trae como consecuencia que los pacientes comiencen a presentar sensibilidad o dolor en los huesos largos o ya más agudo como artralgiás; estos síntomas y signos se pueden confundir con enfermedades reumatológicas que pueden llevarnos a dar diagnósticos errados. Las manifestaciones clínicas de la LLA de estirpe T (15%) posee rasgos característicos. En pacientes que tienen LLA de mayor edad, presentan recuentos leucocitarios altos al diagnóstico. (Lassaletta, 2016)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio al diagnóstico de las LLA.

Características clínicas y de laboratorio.	% de los pacientes.
Síntomas y hallazgos en la exploración:	
• Fiebre	61
• Sangrado (púrpura, petequias...)	48
• Dolor óseo	23
• Adenopatía	50
• Esplenomegalia	63
• Hepatoesplenomegalia	68
Hallazgos de laboratorio Recuento de leucocitos (mm ³):	
• <10.000	53
• 10.000- 49.000	30
• >50.000	17
Hemoglobina (g/dl):	
• <7.0	43
• 7,1 – 10,9	45
• >11	12
Recuento plaquetas (mm ³):	
• <20.000	28
• 20.000- 99.000	47
• >100.000	25
Morfología linfoblastos:	
• L1	84
• L2	15
• L3	1

Nota: signos, síntomas y pruebas de laboratorio. Fuente: Servicio de Hemato-Oncología

Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid, 2018.

Diagnóstico.

El diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda se basa en una buena anamnesis, minucioso examen físico, recuento sanguíneo completo (hemograma) y pruebas de médula ósea. Se confirma el diagnóstico mediante estudios citogenéticos, moleculares y morfológicos del aspirado de médula ósea.

Pruebas de médula ósea.

Hay dos tipos principales, aspiración de médula ósea y biopsia de médula ósea. Ambas pruebas implican la extracción de una muestra de médula ósea y hueso. Las muestras se envían a un laboratorio para su análisis.

Pruebas genéticas. Para buscar cambios genéticos y cromosómicos (MedlinePlus, 2021).

Generalmente para confirmar el diagnóstico se indica un aspirado de médula ósea para valorar si existe o no invasión de blastos (células inmaduras); si existe una blastosis medular que supere el 30% de la totalidad celular se podrá emitir dicho diagnóstico. Además, en los conteos celulares de la biometría hemática se presenta un aumento de leucocitos ($> 50.000\text{mm}^3$) y la presencia de blastos reportados en la misma, y en consecuencia, una disminución importante en el conteo de las plaquetas (trombocitopenia), neutrófilos, hemoglobina, y eritrocitos (Ágil et al, 2021).

Si se diagnostica leucemia linfocítica aguda, es posible que se realicen pruebas adicionales para ver si el cáncer se ha diseminado. Estas incluyen pruebas por imágenes y una punción lumbar, que es un procedimiento para recolectar y analizar el líquido cefalorraquídeo (MedlinePlus, 2021).

Tratamiento.

En la leucemia linfoblástica aguda, el factor pronóstico individual más esencial es el tratamiento, porque sin una terapia efectiva, la enfermedad es mortal. El tratamiento va en función al riesgo, teniendo en cuenta la edad para emitir un diagnóstico, características citogenéticas e

inmunofenotípicas, la cantidad de leucocitos, rapidez de respuesta después de iniciar con el tratamiento (tiempo que toma la eliminación de MO y sangre las células malignas), y por último, al final de la fase de inducción, valorar la enfermedad residual mínima (Antunes, 2019).

Los pacientes con LLA son sometidos a una fase de inducción-remisión de 4 semanas seguida de una terapia de intensificación o consolidación (de 6 a 8 meses) y tratamiento de continuación prolongado (mantenimiento), que se extiende hasta los 2-3 años desde el momento del diagnóstico. Se han identificado factores pronósticos que permiten estratificar el tratamiento para administrar un tratamiento menos intensivo a aquellos con una probabilidad muy alta de curación y un tratamiento más intensivo a aquellos con mayor riesgo de fracaso del tratamiento (Niederhuber et al, 2020).

Opciones de tratamiento.

El tratamiento consiste en realizar quimioterapia multimedamentosa administrada en 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento, junto con profilaxis del sistema nervioso central, y se hace según el grupo de riesgo específico definido por las características clínicas y de laboratorio. Los regímenes son complejos y variados; además, se recomienda la participación en un ensayo clínico cuando sea posible.

La intensidad del tratamiento necesario para lograr la curación varía y los pacientes son tratados según los grupos de riesgo definidos por las características clínicas y de laboratorio.

Los factores que determinan las opciones y la intensidad del tratamiento son

- Edad.
- Recuento de glóbulos blancos.
- Inmunofenotipo.
- Características citogenéticas.
- Presencia o ausencia de enfermedad extramedular.

- Presencia o ausencia de síndrome de Down.
- Presencia del cromosoma Filadelfia.
- Clasificación del grupo de riesgo (para la leucemia linfoblástica aguda de células B): bajo, estándar o alto 16.
- Respuesta al tratamiento inicial.

Fase 1 del tratamiento: Inducción.

- Los regímenes suelen consistir en una base de vincristina, un corticosteroide, pegaspargasa con o sin antraciclinas, y las directrices describen los regímenes específicos. Se añade un inhibidor de la tirosina quinasa para los pacientes con enfermedad positiva al cromosoma Filadelfia. Se añade un inhibidor de la tirosina quinasa o ruxolitinib para los pacientes con enfermedad de células B similar al cromosoma Filadelfia.

Fase 2 del tratamiento: consolidación.

- Para pacientes que logran una remisión completa tras la terapia de inducción inicial. Implica combinaciones de varios agentes quimioterapéuticos para maximizar la sinergia y minimizar la resistencia a los fármacos; a menudo se utilizan agentes no utilizados en la inducción inicial

Fase 3 del tratamiento: terapia de mantenimiento.

- Esta última fase generalmente continúa hasta que se consigue una remisión completa sostenida de 2 a 3 años.

Profilaxis del sistema nervioso central.

- Se incluye a lo largo de las 3 fases del tratamiento para garantizar la prevención y el tratamiento de la propagación de las células cancerosas al sistema nervioso central.

Opciones de tratamiento.***Quimioterapia intratecal.***

Metotrexato intratecal solo o con otros fármacos (por ejemplo, citarabina intratecal) y un esteroide intratecal (dexametasona o prednisona); La triple terapia intratecal incluye metotrexato, citarabina y un esteroide.

Terapia sistémica.

Dosis altas de metotrexato, citarabina, dexametasona o pegaspargasa.

Irradiación craneal.

Reservada para aquellos con mayor riesgo de enfermedad del sistema nervioso central, debido a los efectos tóxicos que provocan discapacidad intelectual y neoplasias secundarias. Suele recomendarse cuando se detecta afectación del SNC en el momento del diagnóstico.

Tratamiento de la enfermedad refractaria o recidivante.

La primera recaída en la médula ósea se trata con una terapia de reinducción para lograr una segunda remisión completa, a menudo utilizando el mismo régimen utilizado inicialmente, incluyendo un inhibidor de la tirosina quinasa en pacientes con enfermedad positiva al cromosoma Filadelfia. El blinatumumab, el tisagenlecleucel o la inotuzumab ozogamicina son opciones para la enfermedad refractaria o los pacientes que no toleran los inhibidores de la tirosina quinasa.

El tratamiento de posreinducción para los pacientes que logran una segunda remisión completa puede incluir un trasplante de células madre hematopoyéticas para la leucemia linfoblástica aguda de células T o la enfermedad de células B precursoras con recaída temprana en la médula (no es beneficioso para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B hipodiploides).

La terapia para las segundas y posteriores recaídas varía, y no se han establecido directrices claras; puede realizarse o repetirse el trasplante de células madre hematopoyéticas, dado que la curación con quimioterapia sola es rara (Hunger & Mullighan, 2015).

Pronóstico.

El pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda depende del riesgo y de una adecuada selección de los regímenes de tratamiento y la evaluación de la elegibilidad para el trasplante de células hemopoyéticas. La supervivencia global de la enfermedad es de 5 años después del tratamiento con 86,3% (Mohseni et al, 2018).

Tabla 3. Factores favorables y adversos en LLA.

	Factor favorable	Factor adverso
Características demográficas y clínicas		
Edad	De 1 año a <10 años	<1 año a \geq 10 años
Sexo	femenino	masculino
Raza y etnia	Blanco-asiático	Negro- hispano
Características clínicas, biológicas o genéticas de la leucemia.		
Afectación del SNC	no	si
Recuento sanguíneo en el momento del diagnóstico	Recuento sanguíneo bajo; $<50 \times 10^9$ células por L para la leucemia linfoblástica aguda de células B y $<100 \times 10^9$ células por L para la leucemia linfoblástica aguda de células T	Recuento sanguíneo elevado; $\geq 50 \times 10^9$ por L para la leucemia linfoblástica aguda de células B y $\geq 100 \times 10^9$ células por L para la leucemia linfoblástica aguda de células T
Inmunofenotipo	Linaje de células B	Linaje de células T
Características citogenéticas	Hiperdiploidía, ETV6-RUNX, TCF3-PBX1, y trisomía de los cromosomas 4, 10 o 17	Hipodiploidía, cromosoma Filadelfia BCR-ABL1 positivo, reordenamientos MLL, TCF3-HLF, y cariotipo complejo (≥ 5 anomalías cromosómicas)
Características genómicas	Reordenación de DUX4 (delección de ERG)	Supresiones o mutaciones de IKZF1, cromosoma Filadelfia, reordenación de MEF2D
Respuesta al tratamiento		
Enfermedad mínima residual en los puntos de tiempo especificados	Enfermedad mínima residual baja $<10^{-3}$ células nucleadas o indetectable	Persistencia de enfermedad mínima residual $\geq 10^{-3}$ células nucleadas, cuanto mayor sea este valor peor será el pronóstico

Nota: factores favorables y desfavorables en LLA. Fuente: Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid, 2018.

Discusión.

Los contenidos esenciales sobre la leucemia linfoblástica aguda se han revelado a través de este estudio, que puso de manifiesto un conjunto de definiciones, características y opciones de tratamiento específicas como vía de información a los docentes y estudiantes de la carrera de medicina de la UNIANDES.

Se caracteriza por ser una enfermedad maligna que afecta a la médula ósea, y es un tipo de neoplasia en el cual se identifica una proliferación anormal de las células precursoras linfoides (linfocitos T o B); es más frecuente en niños de entre uno a catorce años, tiene una prevalencia mayor en el sexo masculino, y entre los síntomas y signos clínicos que más frecuentemente se encuentran tenemos: fiebre, petequias, fatiga, y adenopatías. Además, se realizan exámenes de laboratorio como: hemograma completo, frotis de sangre periférica, y análisis citogenético complementario (Reyes-Baque et al, 2021).

Los casos de leucemia linfoblástica aguda aparecen esporádicamente en su mayoría sin factores de riesgo establecido; un factor de riesgo puede ser la exposición a la radiación ionizante, además de tener ciertos síndromes que se asocian a un riesgo aproximado de un 3% como el síndrome de Down de desarrollar leucemia a los 30 años de edad; también otros síndromes hereditarios de premalignidad como la ataxia-telangiectasia (Ferri, 2021).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la leucemia linfoblástica aguda son la anemia y la trombocitopenia; la neutropenia que se presenta puede traer infecciones graves para el paciente con esta enfermedad; el dolor óseo y el dolor en las articulaciones causados por la infiltración leucémica son mucho más comunes en la leucemia linfoblástica aguda; estos síntomas son más intensos en los infantes. Los órganos que más comúnmente sufren afectación extramedular en esta enfermedad son el hígado, timo, bazo y los ganglios linfáticos (Niederhuber et al, 2020).

El diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda se realiza haciendo una correcta y minuciosa anamnesis, además de las pruebas complementarias como hemograma completo y también la prueba citogenética que brinda un alto valor pronóstico en la leucemia linfoblástica aguda y brinda un diagnóstico más certero, ya que coadyuva en el análisis de las alteraciones de las células leucémicas cuando existe la presencia de alteraciones cromosómicas, mismas que son dadas por el desarrollo de la LLA, analizando la evolución de la patología; la presencia del cromosoma filadelfia suele ser favorable en algunos casos, a diferencia de alteraciones genéticas como la translocación t(4-11) que da un pronóstico desfavorable. Cabe mencionar, que la ausencia de estas alteraciones no quiere decir que sea un valor favorable, ya que en cualquier momento podría presentarse una translocación o alteración genética (Reyes-Baque et al, 2021).

La leucemia linfoblástica aguda ocupa el primer lugar en frecuencia con una supervivencia superior al 80% con un diagnóstico temprano y un buen manejo de la terapéutica, ya que el tratamiento de este tipo de cáncer es urgente y debe iniciarse una vez llegado al diagnóstico de esta. Los protocolos de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda son complejos e intensos, duran un periodo de entre 2 a 3 años, y el tratamiento que se establece en estos casos consta de tres fases para ayudar a aplacar el crecimiento anormal de las células malignas.

Estas tres fases empiezan con Quimioterapia de inducción para eliminar el mayor número posible de células leucémicas de la médula ósea y tiene una duración de entre 4 a 6 semanas; Consolidación para eliminar cualquier célula restante y erradicar la enfermedad residual con duración de 6 a 9 meses, variando la duración e intensidad en función del riesgo de recaída; Terapia de mantenimiento prolongada para prevenir la recaída de la enfermedad después de la inducción y la consolidación; este régimen es menos intensivo y tóxico que dura de 2 a 3 años.

La profilaxis del sistema nervioso central se administra a todos los pacientes para prevenir el desarrollo de la enfermedad del sistema nervioso central o la recaída; la profilaxis elimina las células

leucémicas de los lugares a los que no accede fácilmente la quimioterapia sistémica que no atraviesa la barrera hematoencefálica (Hunger & Mullighan, 2015).

Las estrategias para analizar las aberraciones genéticas y epigenéticas moleculares en las células leucémicas han dado lugar a una comprensión más completa de los mecanismos moleculares que conducen a la resistencia a los fármacos de quimioterapia y a los resultados adversos en la LLA. Los enfoques genómicos, combinados con los perfiles transcripcionales y la proteómica, están dando lugar a un conocimiento cada vez mayor de la patogénesis y la biología de la LLA, y darán lugar a un repertorio cada vez mayor de terapias dirigidas para su evaluación clínica. En última instancia, estas tecnologías emergentes deberían conducir a una nueva era de la medicina molecular individualizada, que daría lugar a regímenes más eficaces y menos tóxicos (Mohseni et al, 2018).

Con el avance de las nuevas tecnologías en medicina y gracias a la secuenciación genómica y el desarrollo de nuevas terapias moleculares, inmunológicas y celulares, el diagnóstico, y por consiguiente, la detección temprana de la leucemia linfoblástica aguda sería de gran utilidad indicar un tratamiento más específico para los pacientes que tienen esta enfermedad, para que de esta manera poder mejorar no sólo la tasa de curación de la LLA, sino también la calidad de vida de los pacientes (Niederhuber et al, 2020).

CONCLUSIONES.

Para el fortalecimiento curricular de la licenciatura en medicina en la UNIANDES, es necesario tomar en consideración temas como los que se han identificado en esta en el área de los contenidos. De igual forma, la búsqueda bibliográfica realizada ha permitido la construcción de gráficos, tablas, y otros recursos visuales que van a formar parte de los recursos didácticos.

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer que aparece con mayor frecuencia en los niños y jóvenes, y en menor porcentaje en los adultos; los síntomas y signos característicos de la enfermedad y que aparecen de forma más habitual ayudan a llegar a un diagnóstico temprano, y nos

permiten que el tratamiento indicado para el paciente sea eficaz y logre eliminar las células malignas anormales que se forman en este tipo de neoplasia.

Gracias a las nuevas técnicas genómicas, éstas nos brindan más conocimientos para entender los procesos leucémicos y el origen, frecuencia y tipo de leucemia que tiene el paciente, permitiendo de esta manera lograr indicar un tratamiento más individualizado al paciente y mejorar sin duda alguna su calidad de vida, ya que es una enfermedad muy compleja, que no solo implica a la persona que lo padece sino a la familia en sí, porque su atención genera un costo tanto familiar, social y económico; que gracias a los avances tecnológicos en la genética, se podría disminuir el porcentaje de mortalidad que tiene la enfermedad y ofrecer una medicina personalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ágil, E., Corría, I., & Cruz, L. (2021). LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EDAD PEDIÁTRICA. Cuba: In cibamanz2021. <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/750/490>
2. Antunes, N. (2019). Leucemia linfoblástica aguda: fisiopatología, diagnóstico e abordajes terapéuticos (Doctoral dissertation). https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43361/1/MICF_Nidia_Matias.pdf
3. Espinoza, C., Villacrés, L., Caicedo, G., Herrera, M., Mayorga, E., Cáceres, Á., Jara., D. & Cuenca, S. (2019). Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 38(6), 762-771.
4. Ferri, F. (2021). Ferri's Clinical Advisor 2022, E-Book. Elsevier Health Sciences.
5. Hunger, S., & Mullighan, C. (2015). Acute lymphoblastic leukemia in children. New England Journal of Medicine, 373(16), 1541-1552.

6. Kantarjian, H. M., Walters, R. S., Smith, T. L., Keating, M. J., Barlogie, B., McCredie, K. B., & Freireich, E. J. (1988). Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphocytic leukemia. *Blood*, 72(5), 1784-1789. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0006497120792724?token=39059884DAEC139B431FF4E76326C90EAA1A752DA76F52FC1D2690AE7E889A5A9F7341C3F2CC04D293AAC8916D3FEDF8&originRegion=us-east-1&originCreation=20220515202425>
7. Lassaletta, A. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral*, Madrid, 20(6), 380-389.
8. MedlinePlus. (2021). Leucemia linfoblástica aguda. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/acuteleukemia.html>
9. Mohseni, M., Uludag, H., & Brandwein, J. M. (2018). Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. *American journal of blood research*, 8(4), 29-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334189/pdf/ajbr0008-0029.pdf>
10. Niederhuber, J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., & Tepper, J. E. (2020). Abeloff. *Oncología clínica*. Elsevier Health Sciences.
11. Nina, N., & Sardinas, S. (2018). Resultados de la inducción en niños con leucemia linfoblástica aguda en el hospital del niño "Ovidio Aliaga Uria"; periodo 2013-2015: serie de casos. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 59(2), 17-26. http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v59n2/v59n2_a03.pdf
12. Peña, J (2019). Impacto de hiperleucocitosis en la morbimortalidad de pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Obtenido

de: tesis de grado de la Universidad de El Salvador.

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1151382/575-11106284.pdf>

13. Pico, J., Espín, L., González, A., & Alvarado, D. (2019). Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría. *Oncología (Ecuador)*, 29(2), 127-136.
14. Reyes-Baque, M., 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.
15. Sociedad de la lucha contra el cáncer. (2019). Mortalidad por cáncer de estómago en guayaquil. período 2009-2018. Obtenido de <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/1%20Boletin%20Epi%20Ca%20Est%C3%B3mago%202019.pdf>

DATOS DE LOS AUTORES.

- 1. Carlos Gustavo López Barrionuevo.** Magíster en Gerencia en Salud para el Desarrollo Local. Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador. E-mail: ua.carlosglopezb@uniandes.edu.ec
- 2. Gabriela Alexandra Villacis Paredes.** Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador. E-mail: ma.gabrielaavp10@uniandes.edu.ec
- 3. Karen Daniela Salazar Pullutacsi.** Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador. E-mail: ma.karendsp56@uniandes.edu.ec

RECIBIDO: 13 de junio del 2022.

APROBADO: 1 de agosto del 2022.