



Caracterización de las manifestaciones clínico-analíticas al diagnóstico de leucemia aguda en pacientes internados en el Hospital de Niños Víctor J. Vilela de la ciudad de Rosario desde el año 2013 al 2022.



Trabajo Final. Carrera de Posgrado de Especialización en Pediatría.
Universidad Nacional de Rosario.

CARRERISTA: Petrocelli, Sofía.
TUTORES: Auce, Verónica y Giménez Molinillo, Germán
CENTRO FORMADOR: Hospital de Niños Víctor J Vilela
FECHA: Febrero 2025

Índice

RESUMEN	2
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	7
MARCO TEÓRICO.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño.....	11
Ámbito.....	11
Población, Criterios de inclusión y de exclusión	11
Muestreo.....	11
Definiciones.....	11
Variables.....	12
Análisis estadístico	15
Aspectos éticos.....	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXO	39

RESUMEN

Introducción:

La leucemia constituye dentro del cáncer infantil la enfermedad oncológica más frecuente. Existen múltiples manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad las cuales deben conducir a la sospecha diagnóstica y su consecuente estudio y/o derivación para un tratamiento oportuno. Este trabajo busca describir estas manifestaciones clínicas y los hallazgos del laboratorio en pacientes con posterior diagnóstico de leucemia aguda en el Hospital de Niños “Víctor J. Vilela” de la ciudad de Rosario entre el año 2013 y el 2022 y el tiempo de demora hasta arribar al diagnóstico.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo a través de la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados con leucemia aguda. La recolección de datos comprendió un período de diez años y se establecieron diversos criterios de inclusión y exclusión para asegurar la validez de la muestra. Las variables registradas abarcaron características poblacionales, clínicas y analíticas.

Resultados:

Se incluyeron 67 pacientes durante el período estudiado, el 45% hombres y el 55% mujeres con una edad promedio de 4,59 años. Dentro de los síntomas y signos que motivaron la consulta médica los más frecuentes fueron fiebre (68,6%), decaimiento/ astenia (56,7%) y palidez (23,8%), sangrados mucocutáneos (31,3%), dolor/ distensión abdominal (16,4%), dolores óseos (16,4%) y pérdida de peso (13,4%). En cuanto a los hallazgos al examen físico se presentaron con palidez (80,5%), hepatomegalia (74,6%), fiebre (68,6%), esplenomegalia (62,6%), adenopatías (62,6%), hematomas y petequias (64,1%), alteración de los signos vitales (58,2%) y mal estado general (50,7%). Los hallazgos de laboratorio más frecuentes al diagnóstico fueron leucocitosis (50,7%), neutropenia (52,2%), anemia (86,5%) y trombocitopenia (88%). El tiempo de demora diagnóstica de leucemia en nuestra serie fue de 14 días en promedio con una moda de 30 días.

Conclusión:

En el estudio se evidencia las múltiples manifestaciones clínicas iniciales con las que puede presentarse esta enfermedad, no registrándose en nuestro caso ningún paciente asintomático y presentando el 98,5% al menos una determinación en el laboratorio alterada. Esto refuerza la importancia de una anamnesis detallada y un examen físico riguroso poniendo especial énfasis en pesquisar signos y síntomas de alarma para el diagnóstico oportuno y precoz de las leucemias agudas.

Palabras clave: Leucemia aguda – Manifestaciones clínicas – Manifestaciones analíticas -

Diagnóstico - Pediatría

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

HB: Hemoglobina

INC: Instituto Nacional del Cáncer

LDH: Lactato deshidrogenasa

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

LMA: Leucemia mieloblástica aguda

ROHA: Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino

SNC: Sistema nervioso central

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

TP: Tiempo de protrombina

KTTP: Tiempo de tromboplastina parcial activado

INTRODUCCIÓN

De acuerdo al Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), la incidencia de cáncer infantil en menores de 15 años durante el período 2000-19 fue de 131 casos anuales por millón de niños. Dentro del cáncer infantil la leucemia constituye la enfermedad oncológica más frecuente. Es la primera causa de muerte por enfermedad en el grupo de 5 a 15 años, precedida sólo por los accidentes. Durante el período del 2000-19 se diagnosticaron 503 casos anuales de leucemia infantil en Argentina con una tasa de incidencia de 30-40 casos por millón de niños. En la provincia de Santa Fe se reportaron 39 casos anuales. (1)

La leucemia es una enfermedad neoplásica en la que se produce una transformación maligna de las células hematopoyéticas. La proliferación de clones anormales en la médula ósea conduce al desarrollo de citopenias e infiltración de distintos órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, SNC, testículos, piel). (2)

Existen múltiples manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad las cuales deben conducir a la sospecha diagnóstica y su consecuente estudio y/o derivación a un efector de mayor complejidad para su abordaje. Entre ellas podemos enumerar síntomas generales como fiebre, malestar general, astenia y pérdida de peso; dolores óseos y articulares; lesiones en piel como petequias, hematomas, nódulos subcutáneos o adenopatías patológicas; visceromegalias como esplenomegalia y/o hepatomegalia; hemorragias retinianas; dificultad respiratoria por presencia de masa mediastinal con dolor torácico, tos, compresión traqueobronquial o cardiovascular. En pacientes con compromiso del sistema nervioso central pueden presentar manifestaciones neurológicas como vómitos, cefalea, papiledema, letargia, convulsiones, rigidez de nuca y raramente, anormalidades de los nervios craneales. Por último, puede existir aumento del volumen o masa testicular en caso de presentar infiltración. Dentro de las manifestaciones hematológicas podemos enumerar la presencia en el laboratorio de anemia, leucocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia o eosinofilia. (3,4)

Como se puede observar el abanico de síntomas y signos clínicos presentes al inicio de la enfermedad es amplio y en muchos casos inespecífico, compartiendo formas de presentación de múltiples enfermedades pediátricas frecuentes por lo que arribar al diagnóstico es en muchos casos un desafío.

Mejorar el diagnóstico precoz del cáncer es una prioridad clave para muchos servicios de salud. El Plan Oncológico del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, por ejemplo, estipula que todos los pacientes con sospecha de cáncer deben ser atendidos por un especialista en un plazo no mayor a dos semanas. Las directrices posteriores del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) detallan una serie de signos y síntomas específicos

que deberían alertar a los médicos y, en caso de sospechar leucemia, realizar un laboratorio de sangre o derivar al paciente de forma inmediata. (5)

Con el mismo objetivo se han publicado múltiples trabajos en distintos países que analizan las manifestaciones clínicas iniciales en su población.

Un estudio desarrollado en Alemania en el año 2009 donde se proponen posterior análisis “Banderas rojas para reconocer la leucemia en la práctica diaria”.(4)

Un metaanálisis publicado en la BMJ Journals en el año 2016 que incluyó estudios desarrollados en 21 países en el que se identificaron 95 signos y síntomas de presentación, resalta la importancia una historia clínica completa y una exploración clínica exhaustiva, incluyendo palpación abdominal, palpación para detectar linfadenopatías y un examen minucioso de la piel. Concluye que la aparición de múltiples síntomas y signos debe alertar a los médicos sobre una posible leucemia.(5)

También se publicó en el British Journal of Nursing en 2019 un estudio titulado “Reconocimiento y manejo de leucemia en niños” donde también se destaca la presentación diversa de la leucemia infantil, la necesidad de un alto índice de sospecha e invita a no desestimar la preocupación de los padres sobre los síntomas de su hijo ya que suele ser un factor clave en el retraso del diagnóstico. (6)

Por otro lado, distintas publicaciones buscaron analizar los factores implicados en las demoras diagnósticas, entre ellos una revisión publicada en la American Cancer Society en 2007 titulada “Retrasos en el diagnóstico del cáncer infantil” y un estudio realizado en México donde analiza los factores clínicos y sociales que afectan el diagnóstico de cáncer infantil en su población. (7,8)

En nuestro país el Comité de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional de la SAP, en colaboración con el Instituto Nacional del Cáncer publicó en 2019 un trabajo titulado “Diagnóstico oportuno del cáncer infantil” donde también se establecen factores involucrados en el retraso diagnóstico: características biológicas del tumor, su crecimiento y expresión clínica, la consulta tardía de los padres, nivel de conocimiento y sospecha del equipo de salud y características del hospital donde es derivado, su acceso y celeridad para realizar los estudios que certifiquen el diagnóstico. Además, en esta publicación se proponen algoritmos de diagnóstico oportuno de cáncer infantil, entre ellos de leucemia aguda, dirigidos a pediatras en formación, pediatras, estudiantes de medicina y personal de salud involucrado en el primer nivel de atención con el objetivo disminuir el tiempo de detección de cáncer y lograr una derivación oportuna.(3)

Sin embargo, a pesar de todos estos esfuerzos, la gran mayoría de los cánceres infantiles aún no se diagnostican de forma temprana.(5)

Es por ello que este trabajo se propone conocer las formas de presentación de leucemia aguda en nuestros pacientes pediátricos, describir las manifestaciones clínicas iniciales y los hallazgos de laboratorio a fin de identificar aquellas alteraciones que deben alertar al médico pediatra, incrementar la sospecha diagnóstica y de esta forma lograr una derivación y tratamiento oportuno.

También se evaluará el tiempo de evolución de la signo-sintomatología hasta el diagnóstico ya que no existen estudios locales sobre ello y podría ser un puntapié para mejorar los tiempos de atención.

OBJETIVOS

General:

- Describir las manifestaciones clínico-analíticas iniciales y el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de leucemia aguda en pacientes atendidos en el Hospital de Niños Víctor J Vilela de la ciudad de Rosario desde el año 2013 al 2022.

Secundarios:

- Describir las características poblacionales de los pacientes incluidos.
- Describir la signo-sintomatología que desencadena la consulta y aquella recabada durante la anamnesis y el examen físico.
- Describir los hallazgos en el laboratorio inicial de los pacientes incluidos.
- Describir el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el número de consultas previas hasta arribar al diagnóstico de leucemia.

MARCO TEÓRICO

Podemos definir a las leucemias como enfermedades neoplásicas en la que se produce una transformación maligna de las células hematopoyéticas. Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que tienen como característica común el acúmulo de células malignas anormales en la médula ósea y en la sangre, lo que provoca fallo medular e infiltración de órganos.

Se pueden clasificar:

- según el grado de diferenciación celular en *agudas* donde la transformación maligna de los progenitores hematopoyéticos es en estadio precoces de diferenciación, de curso rápidamente progresivo y fatal sin un correcto tratamiento, y *crónicas* donde existe una proliferación de células más diferenciadas con un curso lento y menos invasivo.
- según la estirpe celular proliferante en mieloblásticas o linfoblásticas y, dentro de ellas, en distintos subtipos. (2,9,10)

Debido a que las leucemias crónicas son enfermedades que afectan principalmente a adultos, en este trabajo nos centraremos en leucemias agudas.

En la población pediátrica el tipo de leucemia aguda más frecuente es la linfoblástica (80% de los casos), con un pico de incidencia entre los 2 y los 5 años de edad. (2,9,11)

La enfermedad se origina por acumulación de mutaciones en las células hematopoyéticas en los genes que regulan su reproducción, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Ello les provee una ventaja proliferativa que permite la rápida multiplicación de estas células anormales inmaduras, llamadas blastos. Estas células ocupan progresivamente la médula ósea impidiendo la producción de otras series celulares como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas originando las citopenias características, el dolor óseo por ocupación medular y la infiltración de los distintos órganos. (2,9,10)

Si bien en la gran mayoría de los casos el origen o el factor desencadenante de estas mutaciones se desconoce, sí se han establecido ciertas enfermedades con predisposición genética a padecer leucemia como la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, neurofibromatosis, síndrome de Down, inmunodeficiencias, entre otras. También, está descrita la asociación con ciertos factores ambientales como exposición a radiaciones, fármacos o tóxicos con potencial cancerígeno e infecciones por el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis C. (2,9,12)

Las manifestaciones clínicas de las leucemias agudas se originan por un lado por desplazamiento progresivo de la hematopoyesis normal debido a la ocupación de la médula ósea por blastos y, por otra parte, se deben a la infiltración neoplásica de tejidos u órganos. En

la mayoría de los casos los síntomas iniciales se presentan de forma aguda en personas previamente sanas y se asocian a un grave deterioro del estado general. (2,9)

La alteración de la hemopoyesis conduce a citopenias periféricas, con el consiguiente síndrome anémico (palidez, astenia y disnea), neutropenia progresiva con predisposición a infecciones y trombocitopenia con el desarrollo de manifestaciones hemorrágicas (hematomas espontáneos, púrpuras, petequias, gingivorragias o epistaxis, y más raramente hemorragias digestivas, retinianas y en el sistema nervioso central).

En algunos subtipos de leucemias mieloides agudas (variante M3) es característica la aparición de coagulación intravascular diseminada con diátesis hemorrágicas. (2,9,10)

Por otro lado, como consecuencia de la infiltración blástica de los distintos órganos es frecuente la presencia al diagnóstico de hepatoesplenomegalia, adenopatías y dolores óseos. En algunos pacientes puede existir infiltración del sistema nervioso central, masa mediastínica por crecimiento del timo (sobre todo en la leucemia aguda linfoblástica T), infiltración de piel y encías (principalmente en las variantes M4 y M5 de las leucemias mieloides agudas) e infiltración testicular más frecuentemente en las leucemias agudas linfoblásticas. (2,9)

Ante la sospecha clínica de una leucemia aguda el paciente debe ser derivado a una institución donde pueda realizarse de forma urgente un laboratorio con hemograma y extendido de sangre periférica, función renal y hepática, enzima lactato deshidrogenasa (LDH), parámetros bioquímicos de lisis tumoral, estudio de coagulación y serologías. Ecografía abdominal para constatar visceromegalias, radiografía de tórax para evaluación del mediastino y ecografía testicular en caso de que corresponda. (3)

De persistir la presunción diagnóstica el paciente debe ser evaluado a la brevedad por un médico con especialidad en hematología pediátrica quien procederá al estudio morfológico de extendidos de sangre periférica y realizará una punción aspiración de médula ósea con toma de muestras para medulograma, inmunomarcación por citometría de flujo (informa la expresión de marcadores de estirpe y de maduración expresados en la superficie de las células neoplásicas), estudio citogenético y por biología molecular de las células malignas. Para certificar el diagnóstico de leucemia aguda se debe constatar la presencia en sangre periférica o en el aspirado medular de un 20% o más de blastos. (2,13)

Al momento de planificar el tratamiento se tendrá en cuenta la estirpe de las células y se estratificará al paciente en grupos de riesgo según diferentes factores pronósticos y el compromiso o no del sistema nervioso central. La terapéutica comprende una combinación de distintas drogas quimioterápicas, medicación intratecal, terapias dirigidas, radioterapia y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas según el caso.

El abordaje terapéutico de una paciente con leucemia aguda debe ser multidisciplinario con la participación del oncohematólogo pediatra junto al médico clínico, enfermeros especializados y los servicios de cirugía, trabajo social, psicología, cuidados paliativos, hemoterapia, infectología, cardiología, odontología, nutrición, etc. (14)

Las tasas de curación han mejorado drásticamente en las últimas décadas. Estas mejoras se deben en gran parte a los avances en la comprensión de los mecanismos genéticos que subyacen a la biología y la patogenia de la enfermedad, la incorporación de la terapia adaptada al riesgo, el advenimiento de nuevas terapias blanco, el uso del trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas en pacientes de alto riesgo y las mejoras en el soporte clínico y tratamiento de las complicaciones.(15)

La sobrevida global a 5 años de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría en países desarrollados es generalmente alta, con tasas que varían entre el 85% y el 94%, dependiendo del país. Con respecto a la leucemia mieloide aguda en países como Alemania y Austria, la tasa de sobrevida a 5 años ha alcanzado hasta el 90% y en países como el Reino Unido y Estados Unidos, las tasas han mejorado del 59% al 68% y del 52% al 63%, respectivamente.(16,17)

En nuestro país, sin embargo, según la última publicación del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tienen una sobrevida a 5 y 10 años del 72 y 69% respectivamente y aquellos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda del 51 y 49% (1).

Son numerosos los aspectos involucrados en la sobrevida de los pacientes con leucemia aguda. Este trabajo se propone brindar información local para reconocer los signos y síntomas iniciales y los hallazgos de laboratorio y conocer cuál es la demora en el diagnóstico actual como puntapié para mejorar los tiempos de atención y la derivación oportuna a fin de asegurar el acceso sin retrasos al tratamiento, fomentar acciones de capacitación del personal y de consejería a pacientes y sus familias para consultar de forma temprana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Descriptivo, observacional y retrospectivo.

Ámbito

Hospital de Niños Víctor J Vilela, ubicado en la Ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina. Constituye un nosocomio monovalente, de tercer nivel, de referencia regional y provincial, y unidad académica formadora de clínica y subespecialidades pediátricas. Cuenta con 120 camas de internación, con 10 destinadas a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, 6 a la Unidad de Quemados, 6 camas en la sala de Oncohematología y 2 en la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas. No cuenta con maternidad ni neonatología.

Población, Criterios de inclusión y de exclusión

Pacientes diagnosticados con leucemia aguda entre el año 2013 al 2022.

Criterios de inclusión:

Pacientes de ambos sexos atendidos en el Hospital de Niños Víctor J Vilela en los que se arribó al diagnóstico de leucemia aguda en el período de estudio.

Criterios de exclusión:

Pacientes con historias clínicas incompletas que no permitieran recolectar los datos necesarios. Pacientes cuyo diagnóstico corresponde a recaídas o a segundas neoplasias. Pacientes con leucemia ya diagnosticada derivados de otras instituciones para continuar quimioterapia o para la realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Muestreo

Historias clínicas de pacientes que fueron diagnosticados de leucemia aguda entre el año 2013 y el 2022 en el Hospital de Niños Víctor J Vilela.

Definiciones

Leucemia aguda: presencia de 20% o más de blastos en sangre periférica o médula ósea confirmado por extendido de sangre, inmunofenotipo y estudios citogenéticos y moleculares. Según estos resultados se clasifican según la estirpe en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda. (2)

Fiebre: temperatura corporal mayor o igual a 38°C. (18)

Leucocitosis/ leucopenia: recuento de leucocitos por encima o debajo de los valores normales para la edad: recién nacidos 10.000 -24.000 mm³, niños de 1-3 años 6.000 -18.000 mm³; niños de 4-7 años 5.000 -15.000 mm³; niños de 8-12 años 4.500 -13.500 mm³ y 13-18 años 4.000 -11.000 mm³. (2)

Neutropenia: Valor absoluto de neutrófilos por debajo de 1.500 mm³ y en niños menores de 12 meses se considera como límite inferior de la normalidad la cifra de 1.000 mm³. (2)

Anemia: nivel de hemoglobina/ hematocrito por debajo de dos desvíos estándares con respecto a los valores de referencia correspondientes a edad, sexo y altura del nivel del mar.

Teniendo en cuenta la hemoglobina se considera anemia: menor a un año de edad < 9,5 gr/dl; 1- 2 años <10 gr/dl; 2- 6 años <10,5 gr/dl; 6- 12 años <11,5 gr/dl y 12- 18 años <11,5 gr/dl. (19)

Trombocitopenia: recuento plaquetario <150.000/mm³. (2)

Visceromegalias: tamaño de hígado y/o bazo aumentado respecto a las medidas normales para la edad y confirmadas por ecografía abdominal al diagnóstico.

Pruebas de coagulación: Tiempo de protrombina (TP) es evaluado según el porcentaje de actividad con valores de tasa normales de 70-120%, el tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT) se evalúa en relación a las tablas de normalidad de acuerdo a la edad y se consideran valores normales de fibrinógeno entre 200 a 400 mg/dl. (10,20)

Parámetros bioquímicos de lisis tumoral: hiperuricemia por encima del valor máximo normal de 7 mg/dl, hiperfosfatemia: fósforo mayor a 6,5 mg/dl e hiperkalemia potasio mayor 6 mEq/l. (21)

Lactato deshidrogenasa (LDH): rango de normalidad de 85 a 227 mUI/ml de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio de la institución.

Estratificación social a través de la escala Graffar modificada por Hernán Méndez C.: método de estratificación social a través de la evaluación de cinco variables: profesión del jefe/a de la familia, nivel de instrucción de los padres, fuente de ingresos y alojamiento y aspecto del barrio. A partir de la suma de las variables se identifican cinco estratos: Clase alta - clase media alta - clase media - clase media baja - clase baja. (22) (Se adjunta escala empleada en anexos)

Variables

Se registraron variables demográficas, clínicas, analíticas y socio económicas. (Tabla 1)

Tabla 1 – Tabla de operacionalización de variables			
Variable	Descripción	Escala	Unidades/ Categorías
1 - Características poblacionales			
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona	Cuantitativa	Años y meses
Sexo	Condición orgánica que lo determina como masculino o femenino	Cualitativa	Masculino Femenino
Localidad de residencia	Lugar donde la persona habita de forma habitual y donde pasa la mayor parte de su tiempo	Cualitativa	Respuesta abierta

En aquellos pacientes que residen en Rosario: Distrito de residencia	Área territorial de las seis en las que se divide la ciudad de Rosario donde la persona habita de forma habitual y donde pasa la mayor parte de su tiempo	Cualitativa	Centro Norte Noroeste Oeste Sudoeste Sur
Antecedentes personales	Conjunto de enfermedades, condiciones de salud o intervenciones médicas presentadas desde el nacimiento	Cualitativa	Sí No
En caso de antecedente personal afirmativo: Afección presentada	Enfermedades, condición de salud o intervención médica padecida desde el nacimiento	Cualitativa	Respuesta abierta
Antecedentes familiares de enfermedad neoplásica	Historia de cáncer en familiares consanguíneos del paciente	Cualitativa	Sí No
En caso de antecedente familiar afirmativo: Enfermedad padecida	Enfermedad neoplásica presentada por el familiar	Cualitativa	Respuesta abierta
En caso de antecedente familiar afirmativo: Parentesco consanguíneo	Vínculo biológico que une al paciente con el familiar	Cualitativa	Respuesta abierta
Escolaridad de los padres	Mayor nivel de escolaridad alcanzada por los padres	Cualitativa	Primaria completa Primaria incompleta Secundaria completa Secundaria incompleta Terciario/universitario completo Terciario/universitario incompleto
Estratificación social	Estratificación social a través de la Escala Graffar	Cualitativa	Grados 1 al 5
2 – Manifestaciones clínicas			
Motivo/s de consulta	Síntomas y/o signos que motivaron la consulta. Razón principal por la cual el paciente solicitó atención médica.	Cualitativa	Respuesta abierta

Síntomas y signos presentes al ingreso	Manifestaciones clínicas subjetivas y objetivas de la enfermedad pesquisadas en la anamnesis y/o en el examen físico.	Cualitativa	Fiebre, astenia, disnea, dolores óseos o articulares, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, pérdida de peso, mal estado general, palidez, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, masa mediastinal, parálisis de pares craneales, hipertensión endocraneana, manifestaciones hemorrágicas (dentro de las cuales se incluyen epistaxis, gingivorragia, hematomas, petequias, hemorragia digestiva, hemorragia retiniana), alteración en el/los testículos, alteración en los signos vitales)
3 – Manifestaciones analíticas			
Alteraciones hematológicas	Trastorno en algún componente sanguíneo. Se evalúa la presencia de: leucocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia	Cualitativa	Sí No
En caso de alteraciones hematológicas presentes: valor de la determinación	Valor informado por el laboratorio de la determinación alterada	Cuantitativa	Leucocitos: células/mm ³ Neutrófilos: células/mm ³ Hemoglobina: gr/dl Plaquetas: plaquetas/mm ³
Alteraciones bioquímicas de lisis tumoral	Alteración en los valores de ácido úrico, fósforo y/o potasio	Cualitativa	Sí No
En casos afirmativos con alteraciones bioquímicas de lisis tumoral: valor de la	Valor informado por el laboratorio de la determinación alterada	Cuantitativa	Fósforo: mg/dl Ácido úrico: mg/dl Potasio: mEq/l

determinación alterada			
Trastornos de coagulación	Alteración en Tasa del TP, KTCP y/o Fibrinógeno	Cualitativa	Sí No
En casos afirmativos con presencia de algún trastorno de coagulación: valor de la determinación alterada	Valor informado por el laboratorio de la determinación alterada	Cuantitativa	TP: % de Tasa KTCP: segundos Fibrinógeno: mg/dl
Lactato deshidrogenasa	Valor de la enzima lactato deshidrogenasa informado por el laboratorio	Cuantitativa	LDH: mUI/ml
4 – Tiempo de evolución hasta el diagnóstico			
Tiempo de evolución de la signo-sintomatología	Tiempo transcurrido desde la primera manifestación clínica hasta el diagnóstico de leucemia aguda	Cuantitativa	Días
Consultas previas	Número de consultas médicas previas realizadas por la misma signo-sintomatología	Cuantitativa	Número de consultas
Si consultas médicas previas \geq 1: Establecimiento de salud donde se realizaron	Efactor de salud donde se desempeñaron las mismas	Cualitativa	Respuesta abierta
5 – Diagnóstico al egreso			
Diagnóstico al egreso	Afección diagnosticada al egreso del paciente de nuestra institución	Cualitativa	LLA B LLA T LMA

Tabla 1. Operalización de variables.

Análisis estadístico

La recolección de datos se realizó a través de la revisión de historias clínicas provistas por el Departamento de Estadística y Archivo del Hospital de Niños Víctor J Vilela de aquellos pacientes que dentro del período mencionado presentaron la primera internación con diagnóstico al egreso hospitalario de Leucemia aguda.

Con la información obtenida se confeccionó una planilla de datos que fue aplicada en el programa Microsoft Excel para su procesamiento. Se realizó un análisis descriptivo de las variables recolectadas realizando cálculos de mediana, promedio, moda y desviación estándar.

Aspectos éticos

Por tratarse de un estudio retrospectivo, descriptivo y bajo anonimato de las historias clínicas no fue requerido el consentimiento informado de los pacientes para su análisis. Se solicitó autorización para su uso al Departamento de Docencia del Hospital de Niños Víctor J. Vilela. Se respeta la Ley Nacional 25.326 de Protección de Datos Personales (*Habeas Data*).

RESULTADOS

Se revisaron 134 historias clínicas provistas por el Departamento de Estadística y Archivo del Hospital de Niños Víctor J Vilela con diagnóstico al egreso, según codificación de CIE10, de leucemia mieloide aguda (C92.0) y leucemia linfoblástica aguda (C91.0) dentro del período comprendido entre el 01/01/2013 al 31/12/2022.

Del total de las historias clínicas solicitadas fueron excluidas un total de 67 aplicando los criterios previamente detallados:

- Pacientes con codificación errónea al egreso: 25 historias clínicas.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia realizado en otra institución: 10 historias clínicas.
- Pacientes con leucemia diagnosticada fuera del período de estudio: 8 historias clínicas.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia u otro diagnóstico que ingresaron para realizar TCPH: 9 historias clínicas.
- Historias clínicas incompletas o sin acceso a sus registros: 15 historias clínicas.

Total de pacientes incluidos en el análisis definitivo: 67.

CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES:

Sexo:

Del total de los pacientes incluidos, 45% fueron hombres y 55% mujeres.

Edad:

La menor edad de presentación de leucemia en nuestra muestra fue de 2 meses y la mayor de 17 años y 10 meses.

Las edades recabadas en años y meses fueron convertidas a años decimales resultando de una edad promedio al diagnóstico de 4,59 años, con una desviación estándar de 4 y una mediana de 5,08. Los valores de moda correspondieron a 1 y 4 años de vida.

Teniendo en cuenta el diagnóstico final de LLA, la edad promedio de presentación fue de 5,92 años y de 7,73 años en las LMA.

Localidad de residencia:

El 67,1% de los pacientes eran oriundos de la localidad de Rosario, 4,4% de Granadero Baigorria, 5,9% de Pérez, 5,9% de Villa Gobernador Gálvez y el 16% restante corresponde a un paciente por cada localidad dentro de las cuales se encuentran Carcarañá, Carreras, Firmat, Fray Luis Beltrán, Labordeboy, Las Carolinas, Rufino, San Jerónimo, San José de la Esquina, San Lorenzo y Villa Constitución (Figura 1).

Localidad de residencia

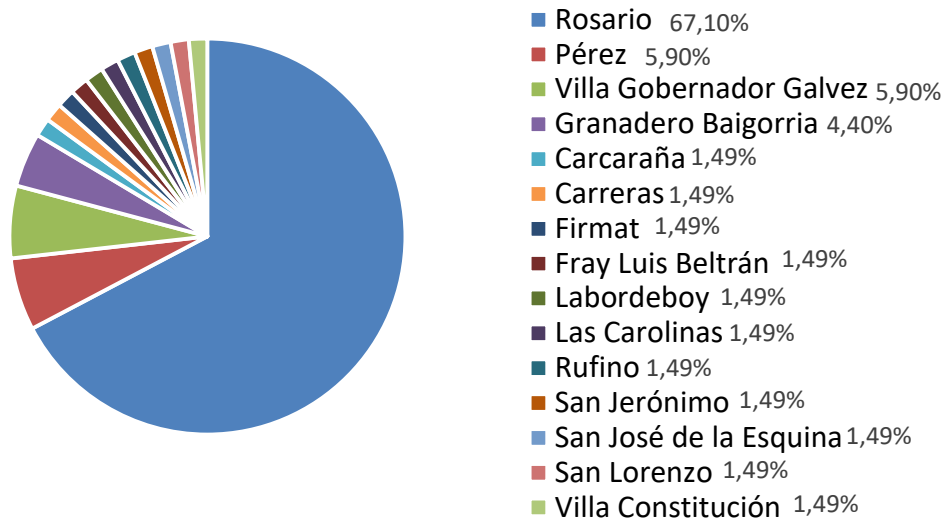


Figura 1. Localidad de residencia de los pacientes.

De los pacientes de la localidad de Rosario el 28,8% estaban domiciliados en el distrito Oeste, el 26,6% en el Noroeste, el 24,4% en la zona Sudoeste, el 11,1% Sur, el 4,5% en el Centro y el 4,5% restante en el distrito Norte (Figura 2).

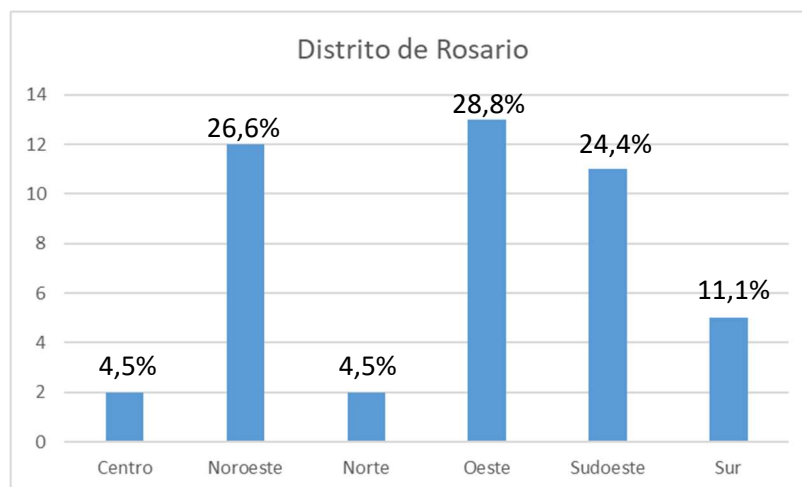


Figura 2. Distribución de pacientes domiciliados en Rosario por distrito.

Antecedentes personales:

Con respecto a los antecedentes personales el 38,8% de los pacientes eran previamente sanos y el 61,2% refería enfermedades previas, siendo las más frecuentes trastornos respiratorios (Figura 3).

Antecedentes personales

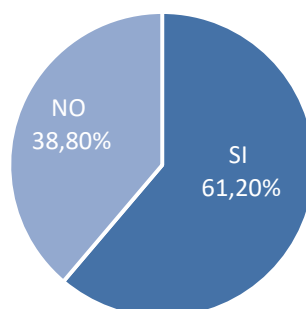


Figura 3. Antecedentes personales.

De los 41 pacientes con antecedentes personales, el 80% refería cuadros de asma, bronquitis obstructiva recurrente, bronquiolitis y neumonías. El 7,3% antecedentes cardíacos como comunicación interventricular y aorta bicúspide, 4,8% prematuridad, 4,8% restricción del crecimiento intrauterino, 7,3% antecedentes gastrointestinales dentro de los cuales incluían alergia a la proteína de leche de vaca y reflujo gastrointestinal, 4,8% infección del tracto urinario, 7,3% presentaban síndrome de Down, 4,8% apendicitis y por último un 2,4% (lo que corresponde a un paciente en cada caso) refirió artritis séptica, abuso sexual infantil, hipotiroidismo, convulsiones febriles, otitis media aguda recurrente, testículo en ascensor e hipertrofia amigdalina.

Antecedente familiar de enfermedad neoplásica:

El 86,5% de los pacientes no presentaba antecedentes familiares de cáncer. Dentro del 13,5% que fue afirmativo la mayor parte (88,8%) correspondía a abuelos maternos o paternos siendo en un único caso el antecedente familiar un primo (11,1%). (Figura 4). Dentro de las enfermedades neoplásicas recabadas se encuentran: cáncer de estómago, de colon, de pulmón, óseo, de mama, linfoma de Hodgkin y un único antecedente familiar de leucemia aguda.

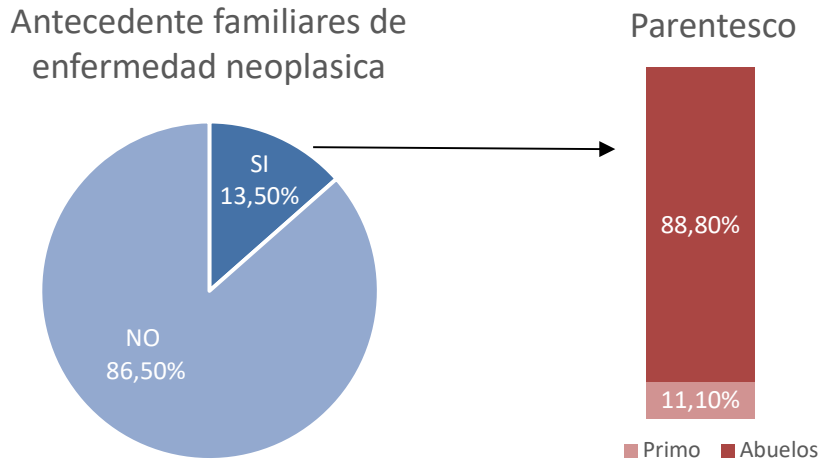


Figura 4. Antecedente familiar de enfermedad neoplásica y su parentesco.

Escolaridad de los padres:

Esta información no se encontró registrada en las historias clínicas de 15 pacientes. Del resto (52 pacientes), la escolaridad máxima alcanzada por los padres fue: primaria incompleta 9,6%, primaria completa 23%, secundaria incompleta 26,9%, secundaria completa 25%, terciario/ universitario incompleto 1,9%, terciario/ universitario completo 11,5% y un caso de analfabetismo (1,9%) (Figura 5).

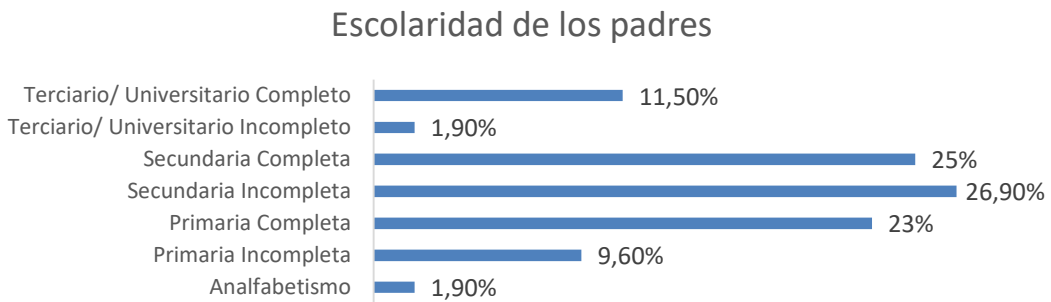


Figura 5. Escolaridad máxima alcanzada por los padres.

Escala de estratificación social (Graffar):

Nuevamente, esta variable no pudo ser recabada en 15 pacientes por falta de información. Respecto a los 52 pacientes restantes, la mayoría se ubicó en el grado III y IV de la escala, es decir, a las clases media y media baja en un porcentaje de 46,1% cada una. El resto de los pacientes correspondieron al grado II o clase media alta (3,8%) y grado V o clase baja (3,8%). (Figura 6).

Escala de estratificación social

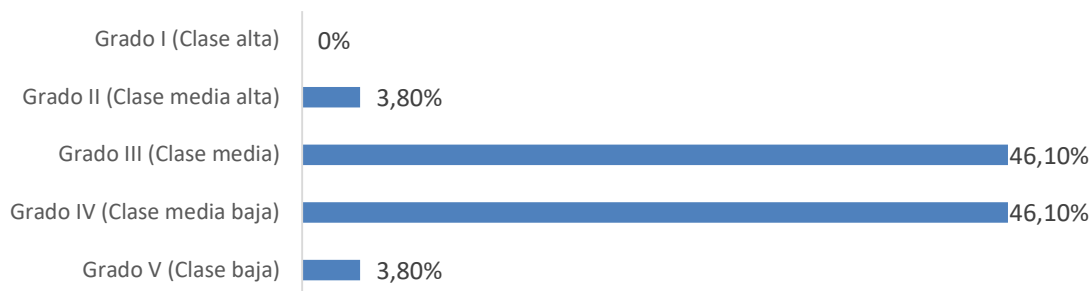


Figura 6. Escala de estratificación social (Graffar).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Motivos de consulta:

La consulta fue desencadenada por un único motivo en el 10,4% de los casos, por dos inquietudes en el 31,3%, 3 en el 37,3% y en el 20,8% restante fue desencadenada por cuatro o más causas. (Figura 7)

Número de manifestaciones que motivaron la consulta:

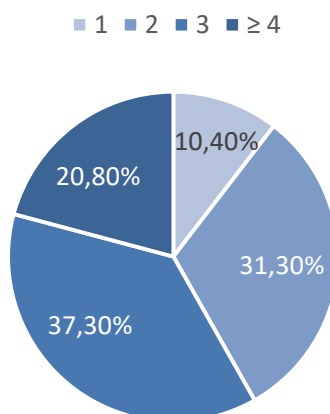


Figura 7. Número de motivos de consulta.

Dentro de los motivos de consulta más frecuentes podemos enumerar: fiebre (68,6%), decaimiento o astenia (56,7%), palidez (23,8%), hematomas/ petequias (19,4%), epistaxis/ gingivorragias (11,9%), dolor o distensión abdominal (16,4%), dolores óseos (16,4%) y pérdida de peso (13,4%) (Figura 8).

Motivos de consulta

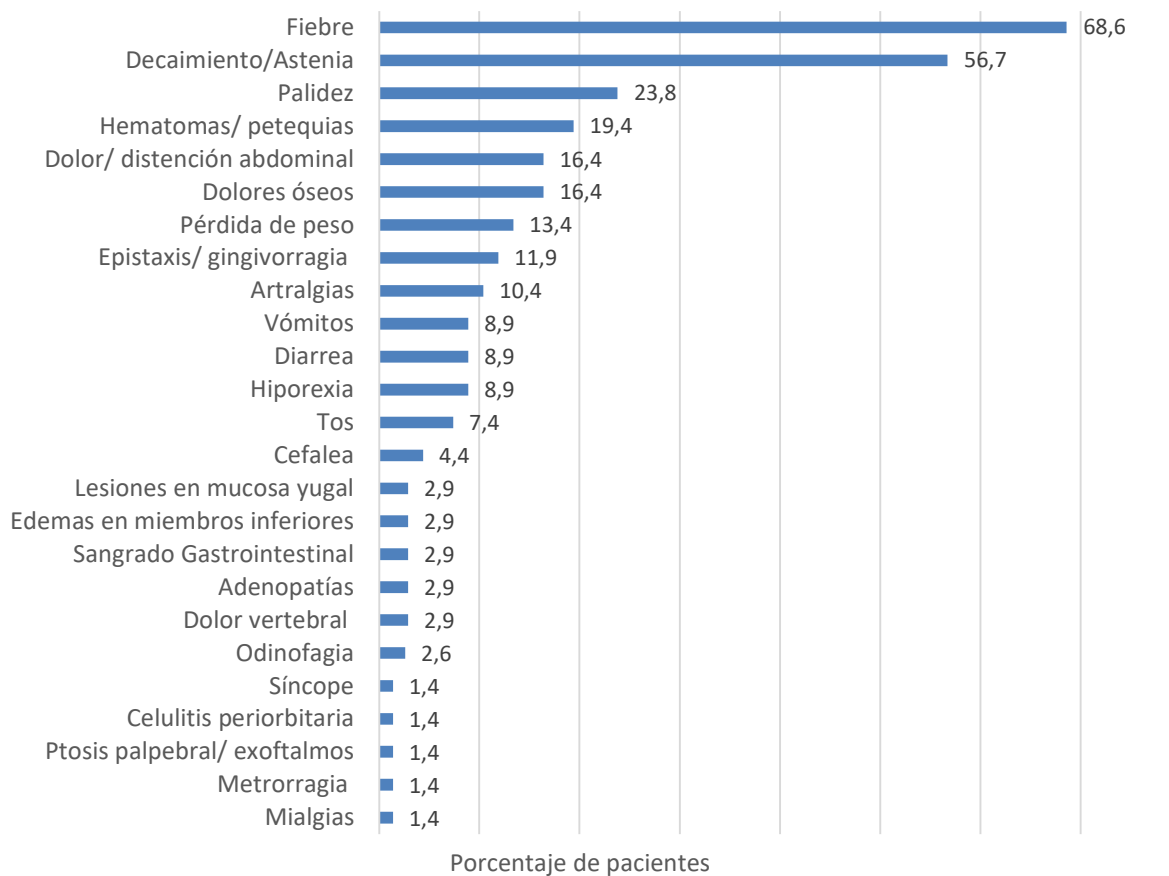


Figura 8. Manifestaciones clínicas que motivaron la consulta médica.

Examen físico:

Los hallazgos al examen físico más frecuentes fueron palidez (80,5%), fiebre (68,6%), adenopatías (62,6%), alteración de los signos vitales (58,2%), hepatoesplenomegalia (53,7%), mal estado general (50,7%), hematomas (37,3%) y petequias (26,8%) (Figura 9). Cabe destacar que dentro de la alteración de los signos vitales la más frecuente fue la taquicardia, existiendo un único caso con hipotensión arterial y que ningún paciente presentó compromiso testicular, alteración en el examen neurológico, disnea o masa mediastinal.

Hallazgos en el examen físico

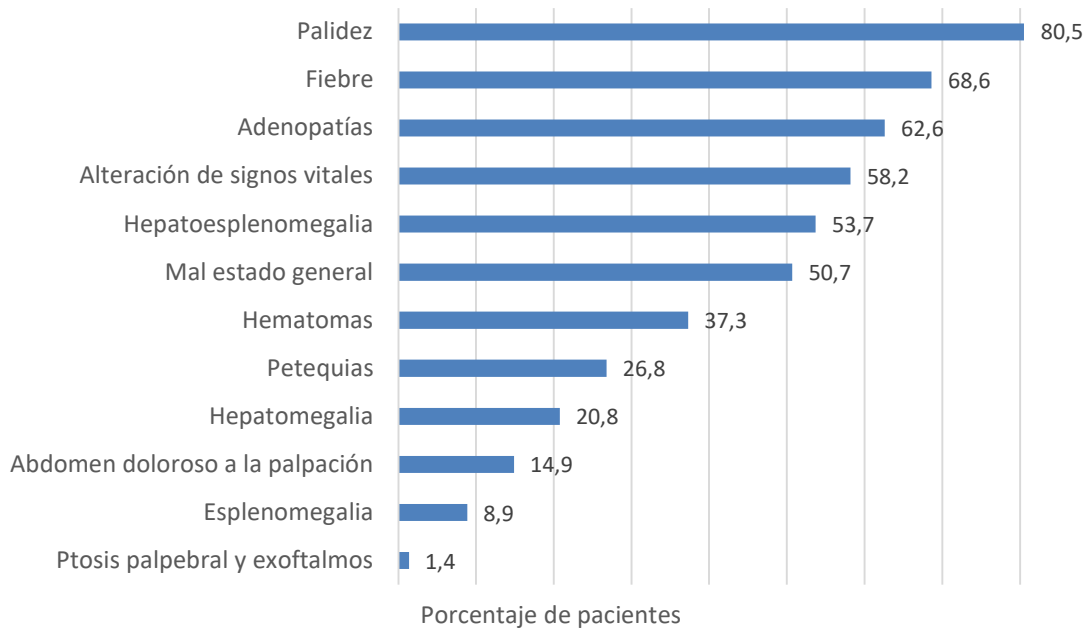


Figura 9. Hallazgos en el examen físico.

MANIFESTACIONES ANALÍTICAS:

Recuento de glóbulos blancos:

El 50,7% de los pacientes presentaba leucocitosis en el laboratorio inicial, 25,3% leucopenia y el 23,8% restante presentaba un recuento de glóbulos blancos normal (Figura 10).

Recuento de glóbulos blancos

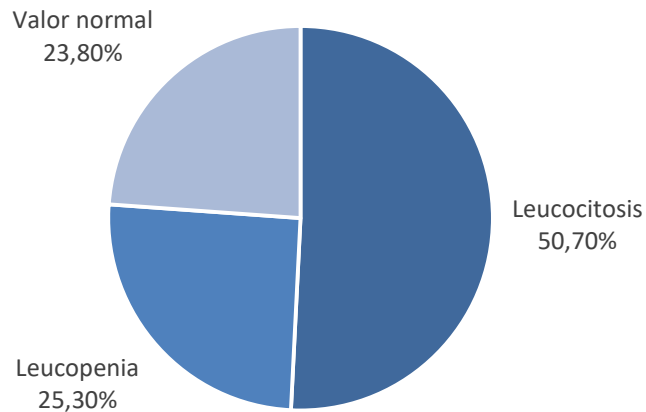


Figura 10. Recuento de glóbulos blancos.

En los casos de leucocitosis, los recuentos se extienden desde 15.750 a 556.000 glóbulos blancos/mm³, con una mediana de 62.330 y un promedio de 150.720. Sin embargo, el mayor

porcentaje de pacientes con leucocitosis (44,1%) presentó valores dentro del rango de 15.000 a 50.000 mm³. (Figura 11)

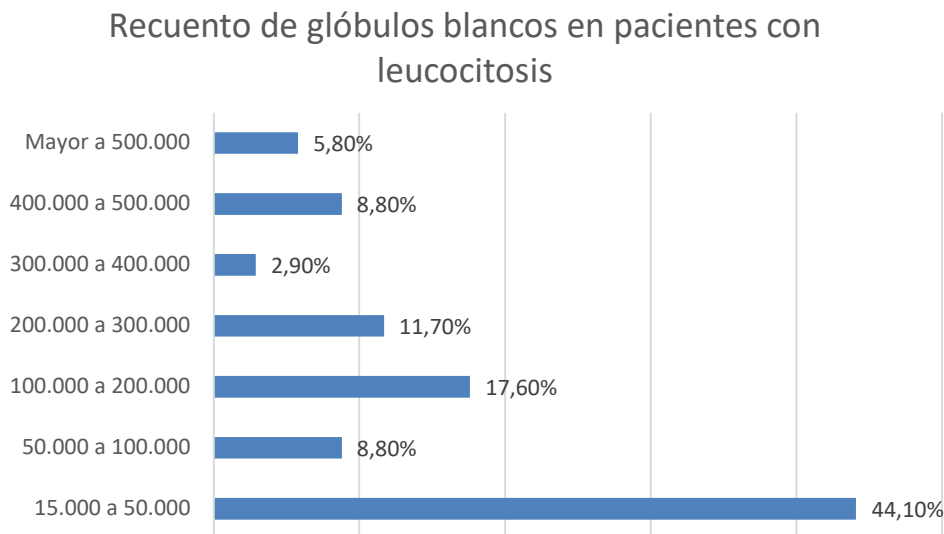


Figura 11. Distribución del recuento de glóbulos blancos/mm³ en pacientes con leucocitosis.

En los pacientes con leucopenia, los valores se extienden desde 770 a 4.900 glóbulos blancos/mm³ con un promedio de 2.661.

Por otro lado, del total de pacientes, el 52,2% presentaba neutropenia siendo 30 mm³ el menor valor de neutrófilos hallado y el valor promedio de 388. En 16,4% de los pacientes este dato no pudo ser recabado por imposibilidad de los equipos de laboratorio de informar la fórmula al presentar hiperleucocitosis.

Haciendo una distinción según la estirpe de leucemia diagnosticada, los pacientes con diagnóstico final de LLA se presentaron en un 51,9% con leucocitosis con un promedio de 143.825 glóbulos blancos, un 23% con leucopenia con un recuento promedio de 2.786 y un 55,7% con neutropenia con un valor promedio de 363 neutrófilos. Respecto a los pacientes con LMA, 46% presentaron leucocitosis con un promedio de 115.675 glóbulos blancos, 33,3% leucopenia con un recuento promedio de 2.360 y 40% neutropenia con 379 neutrófilos de promedio.

Anemia:

El 86,5% de los pacientes presentaban anemia en el laboratorio inicial. Los valores se extienden desde 2,5 gr/dl de hemoglobina a 10,6 gr/dl con un valor promedio de 6,3, una moda de 5,7 y una mediana de 6,6. De los pacientes anémicos, el porcentaje con hemoglobina menor a 7 gr/dl y, por tanto, con requerimiento transfusional, fue del 53,4% (Figura 12).

Anemia al diagnóstico

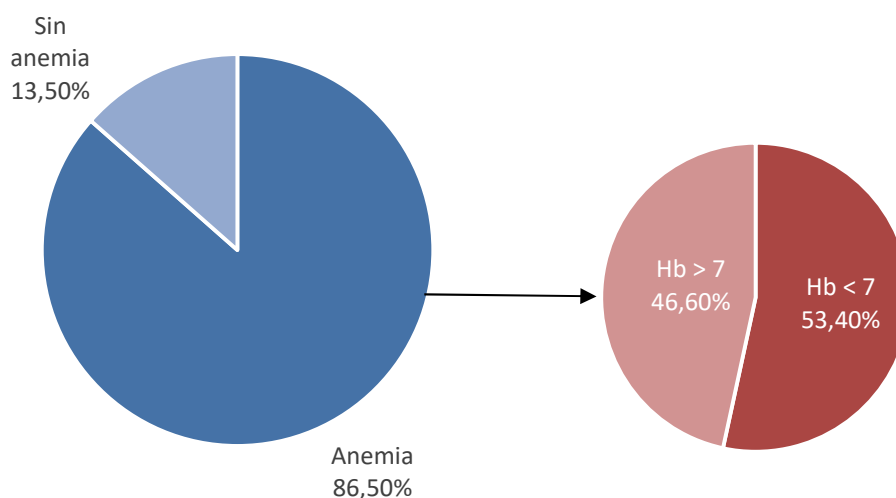


Figura 12. Distribución de los pacientes con anemia al ingreso y el requerimiento transfusional.

Al analizar de manera individual los pacientes con LLA presentaban anemia al diagnóstico en un 86,5% con promedio de 6,1 gr/dl de hemoglobina y de igual manera 86,6% de los pacientes con LMA presentaban anemia con un promedio de 7 gr/dl de hemoglobina.

Recuento plaquetario:

En relación al recuento plaquetario, el 88% presentó plaquetopenia al diagnóstico con valores desde 2.000 a 148.000/mm³. El valor promedio fue de 42.800/mm³ con una mediana de 30.000/mm³. De los pacientes con trombocitopenia, el porcentaje con valores menores a 20.000/mm³ y, por tanto, con requerimiento transfusional, fue del 25,4% (Figura 13).

Recuento plaquetario

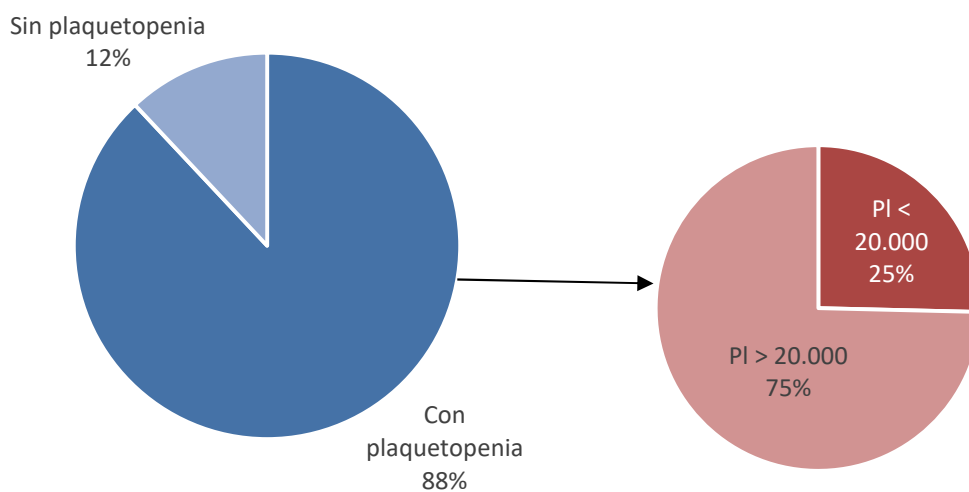


Figura 13. Recuento plaquetario al ingreso y requerimiento transfusional.

Estas cifras son similares tanto en pacientes con posterior diagnóstico de LLA como LMA, en el primer caso presentando el 88% trombocitopenia con un promedio plaquetario de 41.608/mm³ y en el segundo, con un porcentaje del 86% y promedio de 47.384/mm³.

Cabe destacar que, del total de pacientes, el 98,5% presentó alguna determinación del hemograma alterada ya sea la hemoglobina, el recuento de glóbulos blancos o plaquetario. El único paciente que no presentó ningún valor anormal consultó por ptosis palpebral y exoftalmos diagnosticándose un sarcoma mieloides periorbitario e intracraneal derecho como primera manifestación de LMA.

Parámetros de lisis tumoral:

Respecto a este punto, el 23,8% de los pacientes presentó algún parámetro de lisis tumoral alterado. 17,9% valores de ácido úrico por encima de 7 mg/dl con un rango que se extiende desde 7,1 mg/dl a 14,7 mg/dl con un promedio de 8,9 y 7,4% valores de fósforo superiores a 6,5 mg/dl con cifras desde 6,6 mg/dl a 7,1 mg/dl y un promedio de 6,7. Ningún paciente presentó hiperkalemia en el laboratorio inicial.

Pruebas de coagulación:

Con respecto a las pruebas de coagulación, el 20,8% de los pacientes presentó alguna determinación alterada, la más frecuente fue el TP (16,4%) con valores de tasa de 44% a 69% y un promedio de 55,4, seguido de hipofibrinogenemia (10,4%) con cifras desde 102 a 196 mg/dl con un valor promedio de 152 y por último la prolongación del KPTT (5,9%) con valores desde 31 a 35,6 segundos y un promedio de 32,7.

Lactato deshidrogenasa:

En 10% de los pacientes esta determinación no fue solicitada al diagnóstico, en otro 10% se encontraba dentro de la normalidad y en el 80% restante el valor de la LDH se encontraba elevado (Figura 14).

Lactato deshidrogenasa

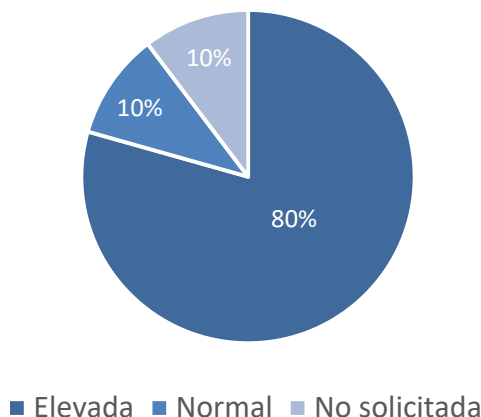


Figura 14. Distribución de los resultados de la LDH al ingreso.

La mayor cifra registrada de LDH fue de 14.586 mUI/ml y la menor de 230 mUI/ml, con un promedio de 1.446 y una mediana de 580. La moda corresponde al rango de valores entre 400 a 500 mUI/ml (Figura 15).

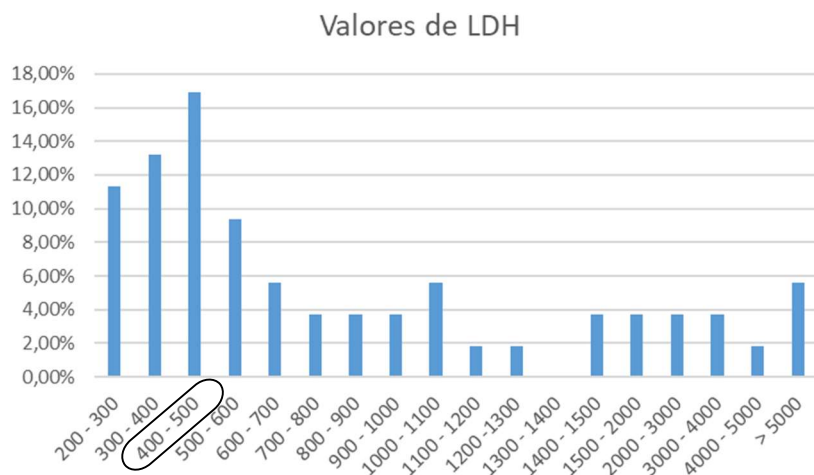


Figura 15. Distribución de los valores de lactato deshidrogenasa en mUI/ml.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA SIGNO - SINTOMATOLOGÍA:

El tiempo de evolución de la signo-sintomatología hasta el diagnóstico de leucemia aguda fue desde 1 día hasta 240 días. Cabe destacar que en dos pacientes no se encontraba recabado este dato y que la paciente con clínica de 240 días de evolución se encontraba en tratamiento con corticoides de forma prolongada. Sin tener en cuenta este caso excepcional, el promedio de días de evolución de la clínica es de 14 días con una moda de 30 días y una mediana de 7 días (Figura 16).

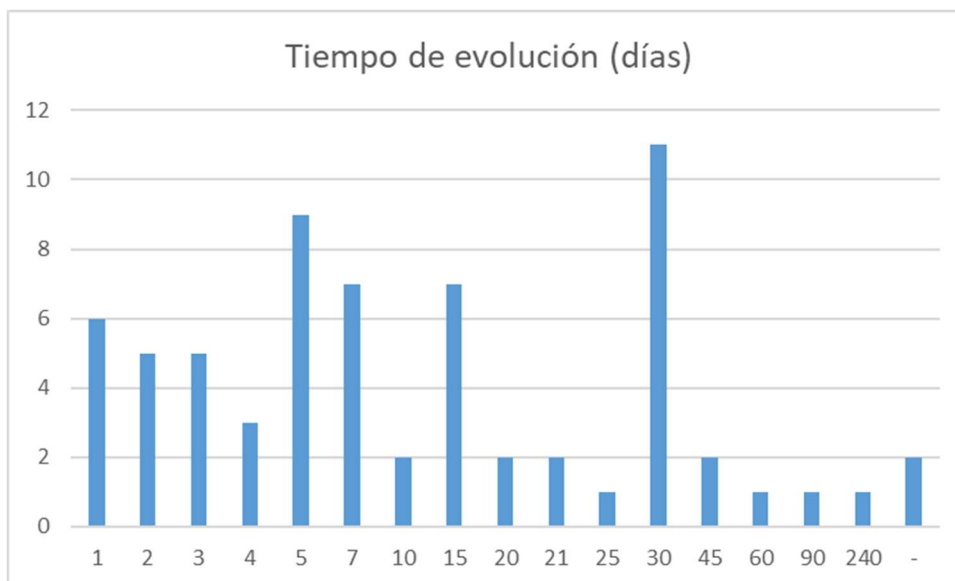


Figura 16. Tiempo de evolución de la signo- sintomatología.

Como se puede visualizar el mayor porcentaje de pacientes (53,8%) presentó una evolución de 1 a 7 días hasta el diagnóstico, 13,8% entre 8 y 15 días, 24,6% entre 16 a 30 días y el 7,6% restantes con más de 31 días de evolución de la clínica.

Consultas previas:

Del total de pacientes, el 46,2% fue atendido en primera instancia en el Hospital de Niños Víctor J Vilela sin haber realizado otras consultas médicas previas. El 43,2% refirió haber sido atendido dentro del mismo cuadro clínico en otra/s oportunidades y en un 10,5% de las historias clínicas no se encuentra registrado este dato (Figura 17).

De aquellos pacientes que manifestaron consultar con anterioridad: 48,2% refieren una consulta previa, 6,8% dos, 3,4% tres y un 41,3% expresan múltiples consultas antes del diagnóstico de leucemia sin especificar el número (Figura 17).

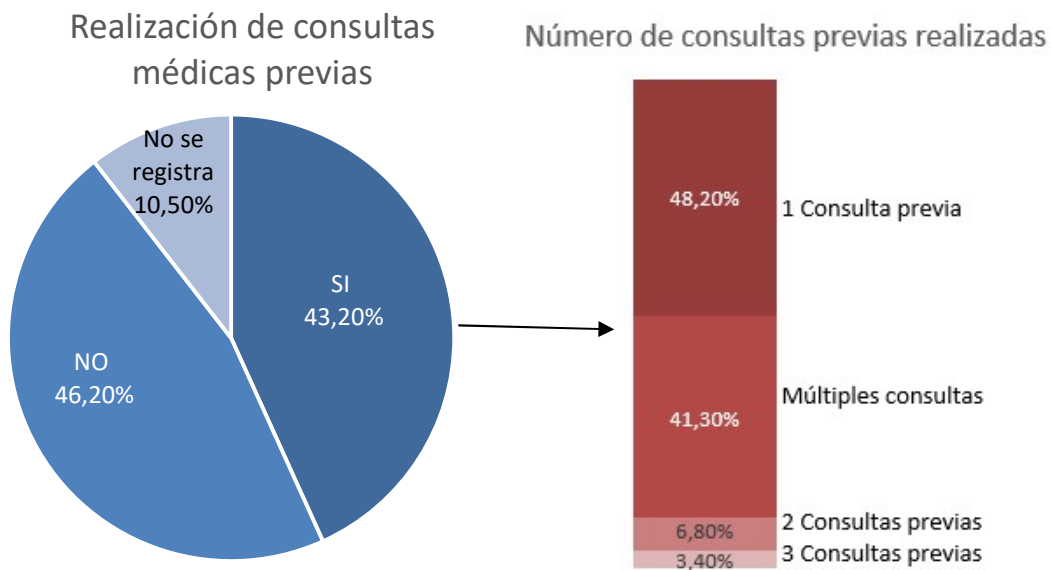


Figura 17. Consultas médicas previas realizadas y su número.

Resulta interesante observar que aquellos pacientes que no habían realizado ninguna consulta previa refieren un tiempo de evolución y por tanto de demora en la consulta de 5 días en promedio.

Con respecto al lugar de las consultas, en el 62% de los casos fueron realizadas al pediatra de cabecera en el centro de salud correspondiente o en el Samco de la ciudad de origen, un 27,6% consultó a la guardia externa ya sea de nuestra institución, del Hospital de Niños Zona Norte, del Policlínico San Martín o del hospital de su localidad. Por último, en 10,3% de los casos no se registra donde se realizaron las consultas. Un único paciente refirió además de la consulta a su pediatra haber sido atendido por Reumatología.

DIAGNÓSTICO AL EGRESO:

Con respecto a la distribución de diagnósticos de leucemia aguda por año, la mayor frecuencia se presentó en el año 2020 con diagnóstico del 16,4% de los casos, seguido del año 2013 con 14,9%. El año con menor número de diagnósticos corresponde al 2014 con 4,4%. El promedio de diagnósticos fue de 6,7 pacientes por año (Figura 18).

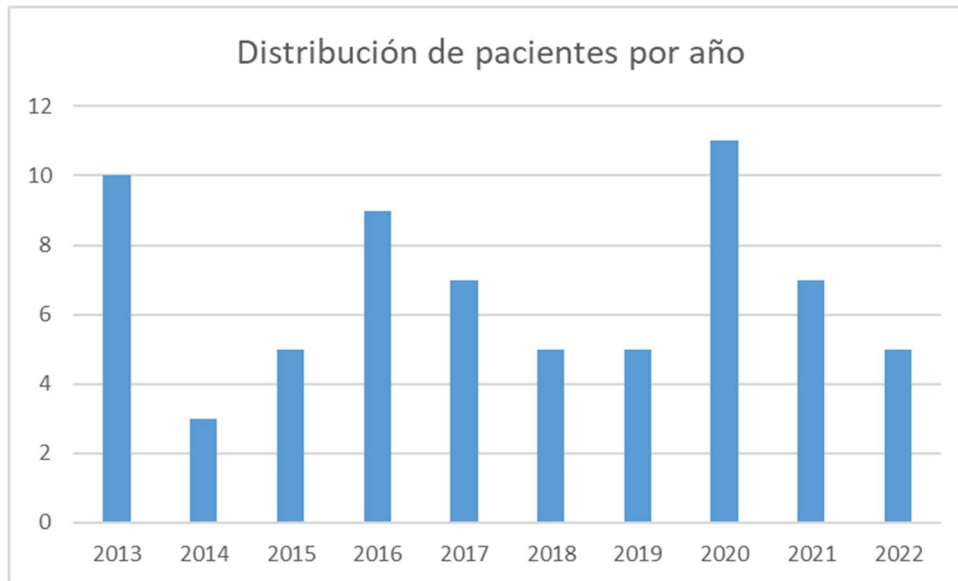


Figura 18. Distribución de pacientes diagnosticados de leucemia aguda por año.

Los mismos corresponden en un 77,6% a leucemia linfoblástica aguda y un 22,3% a leucemia mieloblástica aguda. De los pacientes con LLA la mayoría fueron de linaje B (92,3%) y el resto T (7,6%).

Todos los pacientes fueron tratados en nuestra institución de acuerdo a los protocolos de quimioterapia publicados por el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) el cual sigue los lineamientos del Grupo Internacional del BFM.

DISCUSIÓN

Según la última publicación del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino la tasa de incidencia de leucemia aguda infantil en Argentina es de 30 – 40 casos por millón de niños. Según el último censo, la población pediátrica de Rosario al año 2022 corresponde a 202.896 niños, extrapolando la tasa de incidencia provista por el ROHA, para dicha población se calculan 7 casos anuales. Esta incidencia se condice con el promedio de casos diagnosticados por año en esta revisión que corresponde a 6,7 pacientes por año. Sin embargo, se debe tener en cuenta la existencia de otros centros asistenciales en Rosario que también contarán con su casuística por lo que se puede inferir un promedio de diagnósticos anuales en la ciudad mayor. (1,23)

También podemos destacar que, por disposición de la secretaria de salud pública, a partir de marzo del 2020 y durante la etapa de pandemia de COVID19, todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad oncohematológica fueron derivados al Hospital de Niños Víctor J Vilela donde se concentró su atención a cargo de profesionales del hospital, del Hospital Centenario, Provincial y Zona Norte. Este dato coincide con ser el año de mayor número de diagnósticos de leucemia en la institución.

Con respecto a la distribución según el sexo, según la bibliografía, existe una incidencia levemente superior en pacientes pediátricos masculinos a razón de 1,1:1 a 1,4:1; a diferencia de ello, nuestros pacientes fueron 45% hombres y 55% mujeres. (10)

De acuerdo a la última publicación de la Sociedad Argentina de Hematología, la leucemia linfoblástica aguda representa el 75-80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, correspondiendo al 77,6% en nuestra serie. En cuanto a la edad de presentación, según esta institución, la LLA predomina entre los 2 y 5 años, con una edad promedio de 5,92 años en nuestros pacientes. (2,11)

En relación a los antecedentes personales, en la literatura se describe la asociación entre ciertos síndromes genéticos y una mayor susceptibilidad de padecer leucemia. Los pacientes con síndrome de Down presentan un aumento estimado de 56 veces de padecer leucemia entre las edades de 0 a 4 años, que se reduce a 10 veces entre las edades de 5 a 29 años. En este trabajo encontramos que 61,2% de los pacientes referían antecedentes personales positivos, sin embargo, la única enfermedad con predisposición a leucemia hallada fue el Síndrome de Down en 3 pacientes del total. De ellos, dos tenían un año al diagnóstico y uno 14 años de edad. (10)

Por otro lado, en relación a los antecedentes familiares, en estudios publicados que evalúan pacientes con leucemias en general no se encontró asociación con mayor incidencia de cáncer entre hermanos, padres o descendencia. Aquellos que consideraron sólo las leucemias agudas en particular, observaron un exceso de leucemia aguda entre hermanos pero con tasas de incidencia extremadamente bajas. Sin embargo, muchos de estos trabajos presentan como

limitación la inclusión de parientes lejanos en quienes la verificación del cáncer se vuelve problemática, el seguimiento incompleto y, finalmente, la inclusión de familiares con antecedentes de consanguinidad. (2,10)

En acuerdo con ello, en nuestra serie, un 13,5% refirió antecedentes familiares de cáncer correspondiendo a familiares de segundo y cuarto grado. Dentro de las enfermedades neoplásicas referidas en un único caso fue leucemia aguda.

En relación a las manifestaciones clínicas de la enfermedad en nuestros pacientes, los motivos de consulta más frecuentes fueron fiebre (68,6%), decaimiento o astenia (56,7%) y palidez (23,8%), seguidos de hematomas/petequias (19,4%), epistaxis/gingivorragias (11,9%), dolor o distensión abdominal (16,4%), dolores óseos (16,4%) y pérdida de peso (13,4%).

En cuanto a los hallazgos al examen físico se constató, en orden de frecuencia, palidez (80,5%), hepatomegalia (74,6%), fiebre (68,6%), esplenomegalia (62,6%), adenopatías (62,6%), hematomas y petequias (64,1%), alteración de los signos vitales (58,2%) y mal estado general (50,7%).

Estos resultados son concordantes con los publicados en un metaanálisis que incluyó 33 estudios, desarrollados en 21 países con un total de 3.084 niños, en el que se identificaron 95 signos y síntomas de presentación. Cinco características se encontraron presentes en >50% de los niños: hepatomegalia (64%), esplenomegalia (61%), palidez (54%), fiebre (53%) y hematomas (52%). También se describen en un tercio a la mitad de los niños: infecciones recurrentes (49%), fatiga (46%), dolor en las extremidades (43%), hepatoesplenomegalia (42%), hematomas/petequias (42%), linfadenopatías (41%), sangrados (38%) y rash (35%). (5)

De las manifestaciones gastrointestinales la más común reportada fue la anorexia/pérdida de peso (29%), a diferencia de nuestra casuística que presentó más frecuentemente dolor/distensión abdominal y el porcentaje con pérdida de peso fue menor.

En relación a las afecciones musculoesqueléticas, se registraron más frecuentemente dolor en las extremidades (43%) y dolor óseo (26%) y en menor proporción dolor articular (15%) y cojera (11%). En nuestros pacientes estos porcentajes de presentación son menores, observando dolores óseos (16,4%), artralgias en miembros superiores/ inferiores (10,4%), dolor en columna vertebral (2,9%) y mialgias (1,4%).

En el nombrado metaanálisis, el 6% de los niños se encontraba asintomático al diagnóstico, sin embargo en nuestra serie, todos los pacientes presentaban al menos un signo o síntoma inicial. (5,24,25)

En relación a las anomalías de laboratorio, en toda la bibliografía consultada, se expresa el amplio espectro de hallazgos anormales al diagnóstico de leucemia. La anemia, los glóbulos

blancos con alteración de su recuento y fórmula y la trombocitopenia son frecuentes, pudiendo presentarse, sin embargo, algunos niños con resultados normales. (10)

En los pacientes con posterior diagnóstico de LLA se reportan recuentos plaquetarios que varían desde normales a extremadamente bajos, sin embargo, la mayoría se presentan con valores menores a 100.000/mm³. También se describe una amplia gama de recuentos de leucocitos al momento del diagnóstico, desde extremadamente bajos hasta más de 1 millón de células/mm³. Aproximadamente el 20% se presenta con leucocitosis superior a 50.000 células/mm³. Incluso con recuentos de glóbulos blancos elevados, la neutropenia absoluta es común. (10)

En nuestra serie, también podemos observar que la mayoría de los pacientes con LLA presentaban trombocitopenia al diagnóstico (88% de los casos) y la gran variabilidad en el recuento de glóbulos blancos descrita, observando un porcentaje mayor a lo publicado de pacientes con leucocitosis (51,9% de nuestros casos). Cabe destacar que en nuestro trabajo se definió leucocitosis según los valores normales para cada edad.

Por otro lado, de acuerdo a la literatura, al diagnóstico los pacientes con LMA presentan recuentos de leucocitos que pueden variar desde menos de 1.000/mm³ hasta más de 500.000/mm³, siendo superior a 100.000/mm³ en aproximadamente el 25% de los pacientes. El valor de neutrófilos se encuentra a menudo críticamente disminuido independientemente del recuento leucocitario total. Con respecto la hemoglobina si bien puede ser normal en algunas ocasiones, suele ser inferior a 9 gr/dL y los niveles tan bajos como 3 gr/dL al diagnóstico no son infrecuentes. Por último, la mitad de los niños con LMA se presentan con recuentos de plaquetas de 50.000/mm³ o menos. (10)

Al comparar nuestra serie, el 46% de los pacientes con LMA presentaron leucocitosis, presentando recuentos mayores a 100.000/mm³ en el 20% de los casos. La mayoría se encontraba anémico (86,6%) siendo 4,9 gr/dl el menor valor de hemoglobina reportado y el 86% de los pacientes presentó plaquetopenia con un valor promedio de 47.384/mm³ acorde a las publicaciones.

Con respecto a los trastornos de coagulación, en algunos subtipos de leucemia, sobre todo en las leucemias mieloblásticas agudas y en particular las variantes M3 y M4, se producen rupturas espontáneas/ inducidas de blastos con liberación de material procoagulante que pueden desencadenar un cuadro de coagulación intravascular diseminada en el 5% de los pacientes con consumo de factores de la coagulación, alargamiento de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y agravamiento de la trombocitopenia. (2,10)

En nuestra serie ningún paciente cumplió todos los requisitos para diagnosticar una coagulación intravascular diseminada, pero sí observamos que un 20,8% presentaba alguna determinación alterada, siendo la más frecuente el TP (16,4%), seguido por la hipofibrinogenemia (10,4%) y por último la prolongación del KPTT (5,9%). Cabe destacar todos los pacientes con estas alteraciones correspondían a leucemias mieloides agudas M3 y M4.

Por otro lado, en la bibliografía se describe la lisis espontánea de células leucémicas al diagnóstico que puede conducir a un incremento en los valores de ácido úrico, potasio y fósforo séricos, pudiendo desarrollarse en algunas ocasiones un síndrome de lisis tumoral. (2)

En nuestros pacientes pudimos observar que un 23,8% presentó algún parámetro de lisis tumoral alterado siendo la hiperuricemia el más frecuente. Al momento del diagnóstico, aún sin tratamiento instaurado, ninguno cumplía los criterios de síndrome de lisis tumoral.

Asimismo, en toda la bibliografía consultada, se establece claramente que en los pacientes con leucemia aguda la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) se encuentra elevada, sin embargo, no existen publicaciones acerca de la relevancia de esta asociación, su valor diagnóstico ni acerca de los valores más frecuentemente observados. En nuestros pacientes la LDH se encontraba elevada en el 80% de los casos, con una moda correspondiente al rango de valores entre 400 a 500 mUI/ml.(2,10)

Con respecto al tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología y el diagnóstico, son pocos los trabajos publicados, sin embargo, en una revisión de American Cancer Society Journals del año 2007 el tiempo de demora diagnóstica de leucemia fue de 3 a 5,4 semanas, siendo el valor promedio en nuestra serie de 14 días con una moda de 30 días. (26)

Esta revisión junto a un estudio retrospectivo publicado en México y la publicación sobre el "Diagnóstico oportuno del cáncer infantil" del INC argentino, exponen como factores asociados al retraso diagnóstico: la edad del paciente, el nivel de educación de los padres, la consulta tardía, el tipo de cáncer, la forma de presentación de los síntomas, el sitio del tumor, el estadio de la enfermedad, la primera especialidad médica consultada, el nivel de conocimiento y sospecha del equipo de salud y la accesibilidad a la atención. Analizando alguno de estos factores en nuestro centro, un 32,9% de los pacientes son de localidades fuera de Rosario, pudiendo inferir menor accesibilidad a la atención, aquellos que no habían realizado consultas previas tienen un tiempo de evolución clínica y por tanto de demora en la consulta médica en promedio de 5 días, un 43,2% de los pacientes refirieron haber solicitado atención médica previamente y casi la mitad de ellos refirieron múltiples consultas médicas sin sospechase el diagnóstico de leucemia. (8,26)

Sin embargo, los resultados obtenidos en ambos estudios son variables y aún no concluyentes y en ambos casos analizan estos factores en relación a enfermedades oncohematológicas y no al diagnóstico de leucemia en particular. (8,26)

Cabe aclarar que dentro de las limitaciones de este trabajo encontramos que al ser un estudio retrospectivo y depender de los registros previos en las historias clínicas existe información que no ha podido ser evaluada, que podría ser de interés, como cuáles fueron las dificultades de cada paciente para acceder a la consulta médica. También, al ser un análisis descriptivo y no analítico, con un número de pacientes incluidos reducido y pertenecientes a un único centro de atención no es posible establecer relaciones significativas entre la demora diagnóstica y los resultados en los tratamientos instaurados y la sobrevida de los pacientes.

Por otro lado, al ser un trabajo dirigido al médico pediatra a fin de mejorar la pesquisa y la atención médica de estos pacientes, excede a los objetivos analizar los resultados del tratamiento quimioterápico, así como la presencia de recaídas. Siendo todos estos temas de interés para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

El presente estudio permitió caracterizar las manifestaciones clínicas y analíticas al diagnóstico de leucemia aguda en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital de Niños “Víctor J. Vilela” entre el año 2013 y 2022, así como describir sus principales características poblacionales.

La signo-sintomatología más frecuente al diagnóstico en nuestra serie es acorde a la reportada en la bibliografía. Cabe destacar que ningún paciente se presentó asintomático y que el 98,5% evidenció al menos una alteración hematológica significativa al ingreso.

Con estos resultados podemos enfatizar nuevamente la importancia de una anamnesis detallada y un examen físico riguroso poniendo especial énfasis en pesquisar signos y síntomas de alarma para el diagnóstico de leucemias agudas. También establecer al laboratorio como una herramienta útil y accesible para afianzar la sospecha clínica.

Respecto al tiempo de evolución de la signo-sintomatología, se observó un promedio de 14 días hasta el diagnóstico con una proporción significativa de pacientes que realizó múltiples consultas médicas previas, lo que evidencia oportunidades de mejora en la pesquisa temprana.

La caracterización local de las formas de presentación resulta fundamental para fortalecer la capacidad diagnóstica de los pediatras y médicos de atención primaria, permitiendo instaurar estrategias de capacitación específicas, optimizar los circuitos de derivación y acortar los tiempos hasta el inicio del tratamiento.

A partir de los hallazgos obtenidos, se podrían plantear nuevas investigaciones para analizar en profundidad los factores que condicionan la demora diagnóstica, incluyendo el nivel de conocimiento médico y las barreras de acceso a la atención. Asimismo, serían interesantes estudios que analicen el impacto de la demora diagnóstica en la respuesta al tratamiento y la supervivencia global de los pacientes a nivel local. Finalmente, se plantea la necesidad de impulsar estrategias de divulgación y capacitación continua orientados a mejorar la detección precoz del cáncer infantil en nuestra comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno F, Chaplin MA. Registro oncopediátrico hospitalario argentino. 7.^a ed. 2021.
2. Moraleda Jiménez JM. Pregrado de hematología [Internet]. 4.^a ed. 2017. Disponible en: <http://www.luzan5.es>
3. Moreno F, Chaplin MA. Diagnóstico oportuno del cáncer infantil. 2019.
4. Bernbeck B, Wüller D, Janssen G, Wessalowski R, Göbel U, Schneider DT. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Padiatr.* 2009;221(6):369-73.
5. Clarke RT, Van Den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 1 de octubre de 2016;101(10):894-901.
6. Brayley J, Stanton LK, Jenner L, Paul SP. Recognition and management of leukaemia in children. *British Journal of Nursing.* junio de 2019;28.
7. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: A review. Vol. 110, *Cancer.* 2007. p. 703-13.
8. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García MDC. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(1):25-31.
9. Carretero F, Pérez AM. Manual CTO de Medicina y Cirugía. En: CTO, editor. Grupo CTO. 8.^a ed. 2011.
10. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8.^a ed. 2015.
11. Agriello E, Belli C, Cazap N, Cranco S, Dick H. Leucemias agudas. *Sociedad Argentina de Hematología;* 2023.
12. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020. Vol. 18, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* Harborside Press; 2020. p. 81-112.
13. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. Vol. 82, *Indian Journal of Pediatrics.* Springer India; 2015. p. 817-24.
14. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil.
15. Bilic E, of Pediatrics P, Campbell M, Castillo L, Perez Scremini F, Sara Felice M, et al. Estudio Aleatorizado del I-BFM-SG para el Manejo y Tratamiento de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda no B-madura ALLIC-BFM 2022-TRIAL STEERING COMMITTEE (TStec). 2022.

16. Hunger SP. Expanding clinical trial networks in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 169-70.
17. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. Vol. 33, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2015. p. 2949-62.
18. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria. *Cómo manejarse ante un cuadro febril*.
19. Donato H, Rapetti MC, Crisp RL. *Anemias en Pediatría*. 1.ª ed. 2014.
20. Martinuzzo M. Pruebas de laboratorio para la evaluación de la hemostasia: fundamentos básicos. *Sociedad Argentina de Hematología*. agosto de 2017;21.
21. Cacciavillano W. Soporte clínico oncológico y cuidados paliativos en el paciente pediátrico [Internet]. 1.ª ed. Instituto Nacional del Cáncer; 2017. Disponible en: www.salud.gob.ar/inc
22. Orozco C. METODO DE GRAFFAR. 2017; Disponible en: <https://es.scribd.com/document/635802565/1-METODO-DE-GRAFFAR>
23. Dirección General de Estadística, Secretaría de Modernización y Cercanía, Municipalidad de Rosario. *Anuario de Población y Estadísticas Vitales 2022*. Ciudad de Rosario. 2022.
24. Brix N, Rosthøj S, Glerup M, Hasle H, Herlin T. Identifying acute lymphoblastic leukemia mimicking juvenile idiopathic arthritis in children. *PLoS One*. 1 de agosto de 2020;15(8 August).
25. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia. *J Pediatr Orthop*. 2008;28.
26. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: A review. Vol. 110, *Cancer*. 2007. p. 703-13.

ANEXO

Estratificación Social Según la escala de Graffar modificada por Hernán Méndez C.

	PUNTAJE	
PROFESIÓN		
UNIVERSITARIA Egresados universitarios, propietarios de empresa, ejecutivos.	1	<input type="checkbox"/>
TECNICOS Medianos comerciantes o productores, técnicos medios, peritos, artistas.	2	<input type="checkbox"/>
EMPLEADOS Pequeños comerciantes o productores, egresados de cursos cortos.	3	<input type="checkbox"/>
OBREROS ESPECIALIZADOS Chofer pintor, agricultor, etc., ama de casa que tenga educación primaria o incompleta.	4	<input type="checkbox"/>
OBREROS NO ESPECIALIZADOS Jornaleros, pisatarios, vendedores, servicio doméstico, etc. ama de casa sin escolaridad.	5	<input type="checkbox"/>
NIVEL DE INSTRUCCIÓN		
UNIVERSITARIA Egresados de universidades, pedagógico, e instituto universitario.	1	<input type="checkbox"/>
SECUNDARIA COMPLETO Normalista, bachiller, técnicos medios.	2	<input type="checkbox"/>
SECUNDARIO INCOMPLETO 2° año de educación media o normal.	3	<input type="checkbox"/>
ALFABETAS Tiene algún grado de educación primaria.	4	<input type="checkbox"/>
ANALFABETAS Personas que no saben ni leer ni escribir.	5	<input type="checkbox"/>
FUENTE DE INGRESO		
RENTAS Fortuna heredada o adquirida.	1	<input type="checkbox"/>
GANANCIAS Honorarios utilidades.	2	<input type="checkbox"/>
SUELDO Remuneración mensual empleados.	3	<input type="checkbox"/>
SALARIO Remuneración semanal por tarea o destajo. Pequeños negocios.	4	<input type="checkbox"/>
DONACIONES Ayudas otorgadas por organismos.	5	<input type="checkbox"/>

CONDICIONES DE ALOJAMIENTO		
ÓPTIMAS CONDICIONES EN AMBIENTE DE LUJO Urbanizaciones elegantes, ambientes espaciosos.	1	<input type="checkbox"/>
ÓPTIMAS CONDICIONES SANITARIAS SIN LUJO Urbanizaciones residenciales, ambientes espaciosos.	2	<input type="checkbox"/>
BUENAS CONDICIONES SANITARIAS Zonas residenciales, comerciales industriales, espacios reducidos.	3	<input type="checkbox"/>
DEFICIENCIA DE ALGUNAS CONDICIONES SANITARIAS Urbanizaciones de interés social, barrios obreros.	4	<input type="checkbox"/>
CONDICIONES SANITARIAS INADECUADAS Barrios marginales, viviendas rurales en malas condiciones, damnificados.	5	<input type="checkbox"/>

FÓRMULA ESTRATIFICACIÓN SOCIAL:

SUMATORIA: A + B + C + D =

CLASIFICACIÓN:

<u>PONDERACIÓN</u>	<u>GRADO</u>	<u>DENOMINACIÓN</u>
4-6	I	CLASE ALTA
7-9	II	CLASE MEDIA ALTA
10-12	III	CLASE MEDIA
13-16	IV	CLASE MEDIA BAJA
17-20	V	CLASE BAJA

Figura 1. Estratificación Social según la escala de Graffar modificada por Hernán Méndez C.(22)