



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PREVALENCIA DEL TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO
DEL RECIÉN NACIDO EN PACIENTES DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. GABRIEL ARAMÍS URBÁN CHABLÉ
DIRECTOR DE TESIS: DRA. DINA VILLANUEVA GARCÍA
ASESOR METODOLÓGICO: DR. RODOLFO RIVAS RUIZ



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

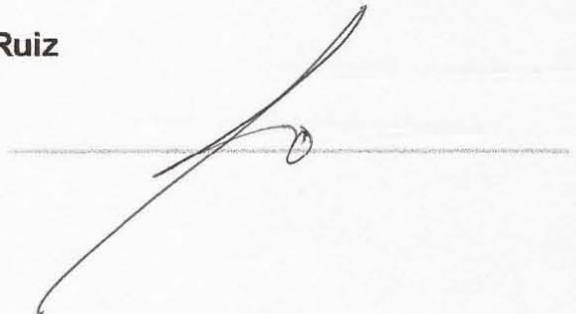
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico:

Dra. Rebeca María Gómez-Chico Velasco

Director de Tesis: Dra. Dina Villanueva García



Asesor Metodológico: Dr. Rodolfo Rivas Ruiz



DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, Honorato y Corazón de María, y a mi hermana Scheherezada, quienes inculcaron en mí la fascinación por la ciencia y dieron rienda suelta a mi curiosidad y eventualmente toleraron los desvelos y los desaires propios del médico. A mi Mayra, que soportó con donaire los momentos críticos de este trabajo de tesis, y que ha permanecido firme a mi lado en el día y en la noche. A ellos debo el empujón en esta carrera de regatas que dista mucho de concluir.

Este trabajo no podría haberse logrado sin la magistral ayuda de mis tutores, la Dra. Dina Villanueva García y el Dr. Rodolfo Rivas Ruiz, quienes supieron imprimirle dinámica a mi estudio, y supieron guiarme a través del complejo mundo de la estadística, ellos quienes apoyaron este estudio de manera incondicional, siempre dispuestos a escuchar mis propuestas y mejorarlas de manera excepcional.

Finalmente dedico este trabajo también a todos los pacientes, los niños y niñas a quienes he tenido el honor de prestar servicio; ellos son fuente de inspiración, admiración y motivación para la labor que día a día realizamos los allegados a esta rica profesión, y sin ellos nada de esto podría ser posible.

Quisiera cerrar esta dedicatoria con una bella frase de Khalil Gibran:

"Protegedme de la sabiduría que no llora, de la filosofía que no ríe,

y de la grandeza que no se inclina ante los niños."

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	05
II. MARCO TEÓRICO	06
III. ANTECEDENTES	11
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
VI. JUSTIFICACIÓN	12
VII. OBJETIVOS	12
VIII. HIPÓTESIS	12
IX. METODOLOGÍA	13
X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	14
XII. RESULTADOS	20
XIII. DISCUSIÓN	24
XIV. CONCLUSIÓN	26
XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	27
XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
XVII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	30
XVIII. ANEXOS	
GRÁFICO DE PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	31
TABLAS DE RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39

I. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Neonatal es un padecimiento poco común que requiere de un alto índice de sospecha, y que no suele ser considerado entre los diagnósticos iniciales por una presentación clínica que sugiere otras etiologías más comunes.

La Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato es también un padecimiento poco común que puede ser ocasionado por diversas causas, mucho de lo cual continúa todavía en estudio. Clínicamente es indistinguible de la Leucemia Neonatal, y aunque se deriva una considerable tasa de mortalidad, existe un subgrupo de paciente que presenta remisión espontánea de la enfermedad y un curso clínico relativamente indolente, a diferencia de aquellos en pacientes en quienes pudiera considerarse un preámbulo a la leucemia neonatal por su evolución tórpida y fatal.

El poder diferenciar a los pacientes que presentarán curso clínico favorable contra aquellos que no, constituiría un invaluable modelo para el manejo adecuado de unos y otros, con un tratamiento hecho a la medida que limitara el daño del tratamiento quimioterápico que se emplea para la leucemia neonatal.

No obstante, según la literatura médica actual de estas entidades, hasta el momento no ha sido posible describir los factores prenatales prevenibles que se asocian al curso clínico tan distinto. Sí existe evidencia, no obstante, de factores clínicos de debut que nos permiten distinguirlos en determinados pacientes y que en futuro próximo permitirá pronosticar el desenlace de estos pacientes.

II. MARCO TEÓRICO

Concepto

La Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato es una entidad cuya frecuencia real se desconoce. Se tiene como etiología alteraciones cromosómicas, y genéticas variadas entre otras causas diversas, las cuales se pretende abordar en este estudio. Ha sido estudiada más a detalle en la Trisomía 21, puesto que es la cromosomopatía más frecuente en el neonato a la cual puede darse seguimiento a lo largo del primer año de vida, lapso en el cual se detecta, trata e incluso remite la misma. [1]

Los pacientes con Trisomía 21 son conocidos por portar anomalías entre las cuales se cuentan alteraciones hematológicas, de las cuales hasta el 80, 66 y 34% pueden portar neutrofilia, trombocitopenia, policitemia (HANDS; por sus siglas en Inglés Haematological Abnormalities in the Newborn -*Anormalidades Hematológicas en el Neonato*), Trastorno Mieloproliferativo Transitorio Congénito que se define como la detección morfológica de blastos en menores de 3 meses de edad, refiriéndose también a Mielopoiesis anormal transitoria ó Leucemia Transitoria, las cuales suelen ser detectadas en la primera semana de vida y con resolución espontánea para los 3 meses de edad. Desde 3 hasta el 10% de los pacientes con trisomía 21 tienen enfermedad mieloproliferativa del neonato, pudiendo presentarse como muerte fetal, por lo que su prevalencia puede ser mayor puesto que no se suele considerar como diagnóstico y no existe un tamiz para estos pacientes. Es importante reconocer que la Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato puede ser causada por otras cromosomopatías infrecuentes, ó puede ser *despertada* por procesos infecciosos los cuales constituyen su principal diagnóstico diferencial. [2, 3, 4]

Es un trastorno que aunque por definición se autolimita, en ocasiones puede dar lugar a la proliferación clonal de una Leucemia Mieloide –en particular de la morfología Megacarioblástica (M7) - con lo cual el pronóstico y tratamiento cambian sobremanera. La Leucemia tiene una frecuencia en el periodo neonatal menor a la observada en otros periodos de edad pediátrica, sin embargo, aunque no es tan frecuente como el Neuroblastoma, ocupa el primer lugar en mortalidad por enfermedad neoplásica en la edad neonatal. [5, 6, 7]

Clasificación

La Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato puede considerarse un estado preleucémico en aquellos pacientes que desarrollan finalmente el cuadro completo de Leucemia. De las estirpes de Leucemia observadas en el periodo neonatal, la Leucemia Mieloblástica es la más frecuente, en segundo lugar la Leucemia Linfoblástica; De la Leucemia Mieloblástica, los tipos Mielomonocítico, Monocítico y Megacarioblástico, los cuales según la clasificación Franco-Americana-Británica corresponden a los tipos M4, M5 y M7 son los tipos más frecuentes. La Leucemia Neonatal ocurre en pacientes portadores de trisomía 21, y ha sido llamada de diversas maneras, tales como Trastorno Mieloproliferativo Transitorio, Leucemia Transitoria, Trastorno Mieloproliferativo Transitorio del Neonato. A lo largo de este trabajo de tesis se le llamará Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato. [8,9]

Epidemiología

Datos del 3er Estudio Nacional de Cáncer en EU (1969-1971) revelaban la incidencia de tumores malignos en 36.5: 1, 000,000 nacidos vivos, primer lugar el Neuroblastoma con 19.7/1, 000,000 y segundo lugar Leucemia con 4.7/1, 000,000. La tasa de mortalidad de leucemia (2.6/1, 000,000 nacidos vivos) excedió en 1.5 veces aquella del neuroblastoma (1.8/1, 000,000). A comparación, estudios más recientes publicados en 1995 muestran que la Leucemia Neonatal ocurre a una tasa de 1:5, 000,000. A modo comparativo, aproximadamente 1% de las leucemias de la niñez se diagnostican en el neonato. La leucemia en general ocupa el 33% de la mortalidad en edad pediátrica. Las tasas de mortalidad de este padecimiento en países industrializados han observado una tendencia a la baja, en 0.88 y 0.55 por 100,000 en niños y niñas respectivamente, respecto a los países no industrializados, con 1.98 y 1.65 por 100,000 respectivamente según reportes que abarcan hasta 2007. [9, 10]

El síndrome mieloproliferativo en el paciente portador de trisomía 21 ocurre con una frecuencia variable, desde 2-6 hasta 10%. De estos, el 10% de los pacientes puede llegar a desarrollar el cuadro de Leucemia. Aunque la gran mayoría de los pacientes Down que desarrolla el Síndrome Mieloproliferativo cursa con remisión espontánea alrededor de los

3 meses de vida, y que aquellos que desarrollan Leucemia tienen un mejor pronóstico, la mortalidad con y sin tratamiento en algunas fuentes se reporta tan alta como un 20%. Una vez resuelto, en el paciente con trisomía 21 puede desarrollarse desde 13-29% Leucemia Megacarioblástica Aguda (FAB: M7) más allá de los 6 meses de edad, con una edad en promedio de 20 meses, la cual cursa con pronóstico sombrío. [10]

Se le ha observado una alta tasa de mortalidad en relación a insuficiencia hepática, cardíaca, sepsis, hemorragia, síndrome de hiperviscosidad, coagulación intravascular diseminada. Se le asocia a leucocitosis, organomegalia progresiva, disfunción hepática y derrame visceral. Distintas series han descrito diferentes tasas de mortalidad (Gamis, et al 21% vs. Homans et al 27% mortalidad vs. Isaacs 60%), incluso describiéndose una mortalidad aislada de 10%. [11, 12, 13]

Etiología

El riesgo de Leucemia en edad pediátrica, tal como en los pacientes oncológicos, refleja una interacción compleja de predisposición genética y posiblemente de agentes exógenos leucemogénicos. No se han descrito aún genes de predisposición genética constitucional ni de tendencia familiar.

Los infantes con LMA/LLA adquieren fusiones de genes ALL1/MLL/HRX como principales anomalías genéticas. Estudios de citogenética, molecular e inmunológica demuestran que la mayoría –no han podido demostrar todos– los casos de leucemia del infante son de origen *in utero* a través de rearrreglos cromosómicos prenatales. El inicio temprano del rearrreglo 11q23 sugiere un evento leucemogénico prenatal. Más información al respecto ha derivado de estudios en gemelos, con LLA concordante, quienes comparten rearrreglos 11q23; creyéndose que se originan por metástasis transplacentaria de algún gemelo, ocurriendo metástasis entre gemelos concordantes, y también por rearrreglos clonales del gen MLL (se cree por metástasis de un precursor de células B con dicha mutación), 11q23 y genes de inmunoglobulinas oligoclonales de cadena pesada, encontrándose en sangre periférica de gemelos y trillizos. Más evidencia se ha encontrado de la oncogénesis *in*

utero basándose en reportes de muerte fetal debido a LMA con rearrreglos 11q23 y MLL; así como LMKA, asociada con t(1;22)(p13;13) en gemelos idénticos. [14]

La exposición de la madre a cierto tipo de drogas ó químicos ha sido señalada como causa de los cambios genéticos leucemogénicos *in utero*. El consumo de alcohol por la madre durante la gestación ha sido correlacionado con riesgo aumentado de leucemia del infante, particularmente LMA; la fisiopatología detrás implica la inducción de enzimas microsomales por el etanol las cuales activan precarcinógenos. Los estudios han sugerido que una incidencia incrementada de alto peso al nacimiento y una baja incidencia de bajo peso al nacimiento se correlacionan con un incremento en incidencia de LLA y LMA. [15, 16]

Otros factores asociados son los altos niveles de factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), que a su vez pueden contribuir directamente a la leucemogénesis; También se ha visto implicado un incremento en el consumo materno de alimentos que contienen inhibidores de la Topoisomerasa II de ADN, así como ciertas frutas, vegetales, café, té, cocoa y vino. La cuestión de si la exposición preconcepcional de los padres a la radiación incrementa el riesgo de la leucemia en la infancia aún no se ha esclarecido, y la exposición tanto ocupacional como crónica a pesticidas, pintura y otros químicos aún se encuentra en debate, con evidencia tanto a favor como en contra. [17, 18, 19]

Cuadro clínico

La presentación clínica de un paciente con trisomía 21 con Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato varía, y puede asociarse a hepatoesplenomegalia y derrame cardiaco, que pueden no asociarse al Síndrome de Down *per se* en ausencia de dicha enfermedad. Aunque es poco común, puede provocar fibrosis hepática lobular difusa con alta tasa de mortalidad e *hidrops* fetal con hepatoesplenomegalia. También puede presentarse con blastos circulantes sin repercusión clínica, y espontáneamente se resuelve entre 2 a 194 días con promedio de 58 días, asociada a alta tasa de muerte neonatal secundaria a insuficiencia hepática, cardiaca, sepsis, hemorragia, hiperviscosidad, y CID en 11 a 52%

Se ha observado en el paciente portador de Síndrome de Down un amplio espectro de comportamiento clínico, ya que este tipo de Leucemia puede resolver de forma espontánea en 1 a 3 meses, ó evolucionar de forma tórpida hacia la muerte, sin que hasta

el momento se hayan descrito factores pronósticos hacia uno u otro curso evolutivo, salvo la evolución más favorable observada en la Leucemia del paciente portador de trisomía 21, tanto así, que para el manejo quimioterápico se reduce la dosis de quimioterapia, esperando una mejor respuesta al tratamiento con diversos agentes, en especial citarabina. [20]

Pronóstico

El estudio del Children's Oncology Group (COG) A2971 señala que las presentaciones clínicas que ya constituían en sí mismas situaciones que ponían en peligro la vida (compromiso cardiorrespiratorio, disfunción hepática ó hiperleucocitosis), se asociaban a una mortalidad elevada en estos casos. A ese respecto, no existe una clasificación de riesgo estandarizada, aunque algunos grupos de estudio han descrito (incluyendo el COG A2971) tres grupos de riesgo: bajo riesgo si no presentan signos de enfermedad mortal, riesgo intermedio si presentan con hepatomegalia y de alto riesgo si presentan hepatomegalia y signos de enfermedad mortal.

Se ha observado una supervivencia global de 77% en algunos estudios; mientras que se ha encontrado asociación al desarrollo de leucemia mieloide de diversa estirpe en el desarrollo de derrame pleural y trombocitopenia. En el Children's Oncology Group Study A2971, se describió que 16% de los pacientes portadores de trisomía 21 terminaban desarrollando leucemia mieloide aguda en un rango de hasta 441 días, y linfoblástica en rangos de los 727 a 851 días de vida, independientemente del tratamiento recibido, aunque aquellos con menor tiempo a la remisión presentaban una sobrevida libre de leucemia de $82\% \pm 14\%$ comparada a $71\% \pm 13\%$ ($P = .063$) [11,12]

III. ANTECEDENTES

Aunque en México se ha estudiado la presencia de Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato, no se han realizado estudios descriptivos para describir la presencia de factores de riesgo asociados a mal pronóstico. Los estudios que se han realizado hasta el momento abarcan una casuística relativamente pequeña, en series de casos, la mayor descrita hasta el momento de 10 pacientes. La mayor fuente hasta este momento en publicar epidemiología del Trastorno Mieloproliferativo Transitorio del Neonato se ha enfocado en el neonato con trisomía 21, y fue reportada por el Children's Oncology Group Study A2971, reportando 135 casos. En América Latina no contamos con un grupo de estudio tan numeroso: los casos publicados hasta el momento son series de casos que no superan la docena de pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se desconoce la frecuencia, etiología, características clínicas, tratamiento y el pronóstico de los pacientes diagnosticados con Enfermedad Mieloproliferativa Neonatal. En sí, la tasa de mortalidad atribuible exclusivamente a la Enfermedad Mieloproliferativa Neonatal se reporta en 20%, sin embargo, puesto que no es posible identificar a aquellos pacientes que han de desarrollar algún tipo de Leucemia, es importante conocer los factores asociados a este síndrome para tener un diagnóstico y tratamiento tempranos.

V. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia con que se presenta la Leucemia Congénita y la Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato? ¿Cuáles son sus características epidemiológicas? (Etiología, comorbilidades, mortalidad)

VI. JUSTIFICACIÓN

Dado que no existe un método diagnóstico que permita identificar la Leucemia Neonatal de la Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato, y dado que no existe un protocolo establecido para el tamiz de una u otra entidad, se puede considerar un estudio piloto que abarque la epidemiología de ambas entidades con la expectativa de describir frecuencia, mortalidad, comorbilidad asociada y los factores que pudieran ayudar a distinguir el mal pronóstico, con el objeto de fundar las bases a nuevos estudios que se enfoquen en la terapéutica y pronóstico de estos pacientes.

VII. OBJETIVOS

General: Describir la prevalencia, morbilidad y mortalidad del Trastorno Mieloproliferativo del Recién Nacido y los casos de Leucemia Congénita diagnosticados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Neonato del Hospital Infantil de México.

Específicos: Describir los factores asociados de los pacientes que evolucionaron a Leucemia Neonatal; Comparar contra un grupo de control la presencia de factores de riesgo asociados en la literatura previa.

VIII. HIPÓTESIS

La Leucemia Neonatal es la etiología más frecuente en los casos diagnosticados originalmente como Trastorno Mieloproliferativo Transitorio del Recién Nacido.

Hipótesis nula: La Leucemia Neonatal no es la etiología más frecuente en los casos diagnosticados originalmente como Trastorno Mieloproliferativo Transitorio del Recién Nacido.

IX. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal: Se incluirá a todo paciente que haya ingresado al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y que cumplan con los criterios diagnósticos durante el periodo comprendido entre 01 de Enero de 1990 - al 30 de Junio de 2013.

Se incluirá la participación de controles ingresados a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de segundo nivel de atención del Hospital General de Tenancingo Miguel Hidalgo y Costilla, dependencia del ISEM durante el lapso de 01 de Abril al 30 de Mayo de 2014, ninguno de ellos con diagnóstico hematológico u oncológico.

Se revisarán todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico que ingresaron al HIMFG durante el tiempo estipulado y se recopilarán las variables estudiadas en una hoja de recolección de datos.

Se revisarán los expedientes de forma retrospectiva por las claves diagnósticas de la CIE-10 que hayan sido registradas como: Leucemia Linfoide C91; Leucemia Mieloide C92; Leucemia Monocítica C93; Otras Leucemias de tipo de célula específico C94; Otras Leucemias de tipo de célula no específica C95); Neoplasias *in situ*, neoplasias benignas y neoplasias de comportamiento incierto ó desconocido (Policitemia D45, Síndrome Mielodisplásico D46, Otras neoplasias de comportamiento incierto ó desconocido del sistema linfático, hematopoyético y tejidos relacionados. D47, "Otros trastornos hematológicos perinatales" P61)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Paciente con diagnóstico de Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato antes de los 6 meses de edad.

Paciente que cumpla con los criterios para Leucemia Neonatal, diagnosticada antes de los 6 meses de edad.

Controles: Paciente de edad neonatal ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnósticos de internamiento diversos, que haya sobrevivido a la estancia hospitalaria, sin evidencia de padecimiento hematológico u oncológico,

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expediente incompleto ó registrado de manera errónea por clave CIE10.

Paciente con más de 6 meses de edad al momento de su ingreso.

X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará por medio de la estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y medidas de tendencia central; Se efectuará el análisis con el programa SPSS ® versión 19.0 y Microsoft Office Excel ® 2010 con apoyo de la aplicación Biostats Calculator®.

XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato

VARIABLES INDEPENDIENTES

TABLA 1: VARIABLES ESTUDIADAS

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa
Edad	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el momento actual	Se tomará a partir de la fecha de nacimiento registrada
Cuantitativa continua		
Días y meses de edad		
Género sexual	Características sexuales primarias	Se obtendrá del expediente.
Cualitativa dicotómica		
Masculino – femenino		

Edad al diagnóstico Cuantitativa continua Días y meses de edad	Edad al momento del diagnóstico de Enfermedad Mieloproliferativa Neonatal	Se obtendrá del registro en el expediente
Edad al diagnóstico definitivo Cuantitativa continua Días y meses de edad	Edad del paciente al momento en que se determinó diagnóstico por estándar de oro	Se obtendrá del registro en el expediente
Fenotipo Cualitativa politómica Normal, Trisomía 21, Inespecífico, Dismórfico, Genopatía distinta a Trisomía 21	Características del paciente (sugeresntes o no de genopatía ó cromosomopatía)	Se obtendrá de revisión del expediente
Genotipo Cualitativa categórica; Normal, Trisomía 21, Otras cromosomopatías Nominal, Categórica	Características genéticas del paciente determinadas por cariotipo	Se obtendrá de la revisión del expediente.
Genopatía familiar Cualitativa dicotómica (Sí, No)	Carga genética que implica un padecimiento de carácter heredofamiliar	Se obtendrá de la revisión del expediente
Exposición a teratógenos: Quimioterapia materna, alcohol, drogas ilícitas, radiación ionizante, pesticidas, hidrocarburos, diabetes gestacional Cualitativas dicotómicas (Sí, No)	Exposición a sustancias /radiación lesivas contra el feto en desarrollo	Se obtendrá de antecedentes registrados en el expediente
Edad paterna Cuantitativa, continua Edad en años:	Edad del padre estimada al momento de la concepción	Calculada en base a la edad gestacional y fecha de nacimiento

<18 años, 18-30 años, 30-40 años y mayor de 40 años		del paciente, obtenida de los antecedentes registrados por defecto.
Edad materna Cuantitativa continua Edad en años: <18 años, 18-30 años, 30-40 años y mayor de 40 años	Edad de la madre estimada al momento de la concepción	Calculada en base a la edad gestacional y fecha de nacimiento del paciente
Riesgo de infección in utero Cualitativa dicotómica (Sí, No)	Conducta promiscua ó antecedente de infección durante periodo gestacional sin resolución por paraclínicos	Tomado de antecedentes heredofamiliares
Peso al nacimiento Cualitativa politómica (Peso bajo, adecuado ó alto para la edad gestacional) Nominal Categórica	De acuerdo al peso por las DS presentes respecto a su curva de crecimiento por edad de gestación	Tomado de los hallazgos del expediente clínico
Apgar Cuantitativa politómica (Apgar bajo, intermedio ó normal)	Valor de Escala de Apgar final	Tomado de los hallazgos del expediente clínico
Edad de gestación Cualitativa politómica (Prematuro, de término, postérmino) Nominal Categórico	Categorías de Prematuro, de término y postérmino	Tomado del expediente clínico
Hepatomegalia Cualitativa dicotómico (Sí, No)	Proyección del borde hepático por palpación y percusión > 3cm	Tomado de los hallazgos del expediente clínico
Esplenomegalia Cualitativa dicotómico	Peso del bazo estimado mayor a 250g, clínicamente palpable	Se tomará de los hallazgos referidos en

(Sí, No)		expediente clínico
Leucemia cutis Cualitativa dicotómica (Sí, No)	Erupción cutánea producida por infiltración de células leucémicas con aspecto de lesiones pápulo-eritematosas	Tomado de la exploración física en el expediente clínico
Anemia Cualitativa dicotómica (Sí, No)	Hemoglobina <2DS por edad gestacional	Tomado del expediente clínico
Leucocitosis Cualitativa, Politómica Nominal Categórica	Leucocitosis neonatal (<50,000) Reacción leucemoide (50,000-99,000) Hiperleucocitosis (>100,000)	Tomado del expediente clínico
Trombocitopenia Cualitativa, Dicotómica (Sí, No)	Cifra de cuenta plaquetaria inferior a 2DS	Tomado del expediente clínico
Bicitopenia leucémica Cualitativa dicotómica (Sí, No)	Cuentas disminuidas en dos estirpes celulares con incremento en la cuenta de leucocitos	Tomado del expediente clínico
Bicitopenia aleucémica Cualitativa dicotómica (Sí, No)	Cuentas disminuidas en dos estirpes celulares sin incremento en la cuenta de leucocitos	Tomado del expediente clínico
Malformación Congénita Cualitativa, Politómica (Categorizado por Malformaciones congénitas más frecuentes por aparato y sistema) Nominal Categórica	Alteración congénita dividida en categorías por aparato y sistema (Sistema nervioso central, Cardiovascular, Facial ó de arcos branquiales, Velocardiofacial, Gastrointestinal anterior, posterior, Genitourinario, Pleuropulmonar, Extremidades, VACTERL, Endocrinológico, Defectos del neuroeje, Defectos de pared abdominal, Defectos inespecíficos)	Tomado del expediente clínico
Cuadro clínico	Presentación clínica concurrente	Tomado del

concurrente Cualitativa, Politómica (Categorías por padecimiento concurrente) Nominal Categórica	al motivo inicial de hospitalización (ej. sepsis, colestasis, insuficiencia renal, lisis tumoral)	expediente clínico
Alto riesgo Cualitativa, Dicotómica (Sí, No)	Presentación inicial: hiperleucocitosis, mala respuesta al manejo esteroide, ó con recaídas	Tomado del expediente clínico
Método diagnóstico definitivo Cualitativa, Politómica Nominal Categórica	Empleo de aspirado de médula ósea, análisis histopatológico ó estudio de biología molecular para establecer diagnóstico definitivo.	Tomado del expediente clínico
Quimioterapia actual Cualitativa, Politómica, Nominal categórica	Fase de quimioterapia actual del paciente si el paciente aún vive, se divide en categorías por familias de fármacos	Tomado del expediente clínico
Quimioterapia al momento del fallecimiento Cualitativa, Politómica. Nominal Categórica	Fase de quimioterapia que el paciente alcanzó a recibir al momento de su muerte	Tomado del expediente clínico
Quimioterapia a dosis reducida Cualitativa, Dicotómica (Sí, No)	Indica si la quimioterapia reducida fue ajustada a dosis menor	Tomado del expediente clínico
Diagnóstico definitivo Cualitativa, Politómica. Nominal Categórica	Diagnóstico de Enfermedad Mieloproliferativa del neonato, ó en su defecto, subtipo de Leucemia establecido por la Clasificación FAB (L1-L3, M0-M7) ó CIE-10	Tomado del expediente clínico

Mortalidad Cualitativa, Dicotómica (Sí, No)	Definido como el estado vital actual del paciente	Tomado del expediente clínico, corroborado en Certificados de Defunción
Aparición de Leucemia Cualitativa, Dicotómica (Sí, No)	Definido como la aparición de Leucemia en el paciente inicialmente diagnosticado como Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato	Tomado del expediente clínico

XII.RESULTADOS

Se han revisado 1866 (CIE10 C91-95: 1660 –Leucemias; CIE10 D45-47: 98 –Trastornos específicos de los Leucocitos; CIE10 P61: 108 Trastornos Hematológicos del periodo Perinatal) expedientes que cumplen con los criterios de inclusión en el periodo planteado desde Enero de 1998 hasta Junio de 2013, de los cuales se excluyeron a 241 por encontrarse registrados bajo la CIE10 con diagnóstico erróneo; se han eliminado 1467 casos debido a que no habían sido abordados durante el periodo neonatal y del lactante menor (es decir, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, límites de edades para el diagnóstico clínico de Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato en nuestra Institución, con lo cual hemos tratado de eliminar resultados poco fidedignos. (CIE10 C91-95: 1386; CIE10 D45-47: 81), permitiéndonos una muestra de 156 pacientes en total (CIE10 C91-95: 213; CIE10 D45-47: 17; CIE10 P61: 107). De éstos, se han restado: 4 casos que correspondieron en su diagnóstico definitivo a otros tipos de padecimientos oncológicos; 4 casos que correspondieron en su diagnóstico definitivo a trastornos hematológicos de índole distinta a la que interesa a nuestro estudio, 82 casos descartados por presentar información incompleta, 44 casos más que fueron descartados por ser parte del archivo muerto, cuyo contenido no fue asequible.

De los casos que han sido incluidos se han identificado 12 casos de Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato y 10 casos de Leucemia Neonatal que por metodología del estudio se han incluido debido a la incapacidad de distinguir contra Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria; de estos, sólo uno de los casos identificados originalmente como Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato ha desarrollado un tipo de Leucemia (4.54%; LMA M2), a diferencia de los casos indistinguibles, de los cuales 2 han desarrollado un trastorno mieloproliferativo mixto predisponente a leucemias (9.09%), 3 de LLA-L1 (13.63%), 2 de LLA L2 (9.09%), 1 caso de LMA M3 (4.54%) y 2 de LMA M4. (9.09%).

Describimos una prevalencia de 0.006%, es decir, de 12:1866 casos de Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato, y de 0.005% casos de Leucemia Neonatal, con un total de 0.01% de los casos revisados en 15 años (4.287245444801715^e-4 / año)

Por género, se encontró una distribución a partes iguales con 6 femeninos y 6 masculinos entre los casos de Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato (50%, 25% del total), y entre los casos de Leucemia Neonatal indistinguible se aportaron 6 (27.2% del total, 60%) femeninos y 4 (18.1% del total, 40%) masculinos. La media para la edad al momento del diagnóstico definitivo en todos los casos fue durante el periodo hebdomadario (5 casos; 22.7% del total, 13.6% de la Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato versus 9.09% de Leucemia Neonatal) y neonatal tardío (4 casos; 18.1% siendo el total de la Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato). Se han incluido 50 controles para comparación, de los cuales el 40% fueron femeninos y 60% masculinos, de ellos, dos casos de trisomía 21, 1 femenino y 1 masculino (2% cada uno, 4% en total)

El género sexual no fue encontrado como un factor que incidieran en el desarrollo de leucemia congénita ó enfermedad mieloproliferativa, con OR no significativos.

Se encontraron 10 casos de trisomía 21 en total (45.4%), de los cuales 9 (40.4%) pertenecieron a los casos de Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato, y 1 solo a los de Leucemia Neonatal (4.54%), con lo cual se puede descartar la hipótesis que guió este estudio: ***La Leucemia Neonatal no es la principal etiología en los casos de Trastorno Mieloproliferativo transitorio del Neonato.***

No obstante, sí fue significativa, como era de esperarse, y en acuerdo a la literatura médica, la asociación entre cromosomopatía y desarrollo de enfermedad mieloproliferativa del neonato.

De los casos estudiados se encontraron 7 fallecimientos; 3 producidos en el grupo de Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato (13.6%) versus 4 en el grupo de Leucemia Neonatal (27.2%). No hubo mortalidad a qué comparar en el grupo de control.

Epidemiología

Con el presente estudio se trató de caracterizar factores epidemiológicos considerados tanto de riesgo como de valor diagnóstico y pronóstico. Entre dichos valores se buscó intencionadamente la presencia de variables prenatales, sin embargo, sólo uno de los

casos incluidos en el estudio presentó una variable positiva (Exposición en alguno de los padres a psicotrópicos y drogas ilícitas), sin presentar por tanto significancia estadística.

La asociación de la edad paterna al desarrollo de Leucemia Congénita ó Enfermedad Mieloproliferativa fue positiva con OR y p significativos, no así la edad materna.

En cuanto a los factores asociados a la clínica más frecuente de la Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato se encontró lo siguiente: Hepatomegalia 61.9%, Esplenomegalia 28.5%, Anemia 66.6%, Trombocitopenia 61.9%, Leucocitosis Neonatal (<50,000 leucocitos/ μ l) 19.0%, Reacción leucemoide (50,000-99,999 leucocitos/ μ l) 33.3% e Hiperleucocitosis (>100,000 leucocitos / μ l) 23.8%, con un total de 80% mostrando cifras leucocitarias superiores en los rangos previamente desglosados. De los casos 19.0% presentó con Bicitopenia aleucémica y 19.0% con Bicitopenia leucémica. De las presentaciones atípicas, se encontró Leucemia Cutis sólo en 19.0%, y Enantema inespecífico en 4%.

Cabe resaltar que los odds ratio para los hallazgos de anemia, trombocitopenia, leucocitosis en general (siendo la leucocitosis neonatal la única en arrojar resultados positivos) y bicitopenia aleucémica fueron todos ellos positivos, con los siguientes valores: Anemia, OR 13, (p <0.0005; 3.704-45.62), Trombocitopenia OR 13.8 (p <0.0005; 3.678-51.773), Leucocitosis en general OR 17.85, (p<0.0005; 5.107-62.389) y Bicitopenia aleucémica OR 10.889 (p<0.038; 1.14-104.031)

Se encontró asociado a malformaciones congénitas de las siguientes categorías por aparatos y sistemas: malformaciones de los órganos de los sentidos 14.8% (9.5% Catarata, 5.2% Estrabismo congénito), malformaciones cardiovasculares 47.6%, (38% en pacientes con trisomía 21; 14% con comunicación interventricular, 19% comunicación inter auricular, 19% con persistencia del conducto arterioso, 14% con canal atrioventricular y 4.7% con tetralogía de Fallot; 19% portadores de hipotiroidismo; no hubo casos de malformaciones del sistema nervioso central, del aparato músculo esquelético.

En la evolución de los pacientes, se observaron las siguientes comorbilidades; 13.6% presentando con Coagulopatía (coagulación intravascular diseminada en el 100% de los casos), 22.7% con sepsis neonatal temprana, 4.7% sepsis neonatal tardía (27.2% en

total), sin valores significativos para OR; 23.8% presentando síndrome colestásico con OR de 14.412, $p < 0.018$; 1.57-132.273; 19% presentando insuficiencia renal aguda (prerenal en todos los casos), 27.2% presentando síndrome de lisis tumoral. Solamente se identificó un caso por las siguientes patologías; enterocolitis necrosante, neumonía, infección nosocomial, con 14% de los casos habiendo empleado apoyo aminérgico durante su estancia intrahospitalaria; en los tres casos, su uso fue posterior al diagnóstico de Enfermedad Mieloproliferativa, por lo que su uso no interfirió con el estado hematológico del paciente al momento del diagnóstico. No hubo OR para síndrome de lisis tumoral ni apoyo aminérgico.

Métodos Diagnósticos y Terapéutica empleada

En el abordaje diagnóstico se avanzó hasta los siguientes métodos: Empleando Histopatología y estudio de frotis periférico 45.4%, empleando métodos de inmunohistoquímica 13.6%, y perfil antigénico 40.9%. Ninguno de los decesos quedó sin diagnóstico premórtem.

De los casos identificados, 50% no ameritó de manejo médico específico, salvo medidas de sostén; sólo 9% de los pacientes no alcanzó manejo quimioterápico específico pues falleció antes de lograr establecer terapéutica; 13.6% alcanzó quimioterapia de inducción a remisión previo a su fallecimiento; 4.5% de los casos alcanzó quimioterapia de mantenimiento previo a su fallecimiento.

De la quimioterapia establecida, 27.2% fueron manejados con Arabinósido C; 27.2% con algún quimioterápico antracíclico; 4.5% con Ciclofosfamida; 27.2% con algún derivado de alcaloides de la Vinca; 59% empleó esteroides como parte de la inducción a la remisión, de éstos, sólo 1 caso (4.5%) inició manejo previo a su ingreso en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; 22.7% recibió VP16 (etopósido); 18.1% recibió manejo como parte de la consolidación con altas dosis de metotrexate; 13.6% recibió manejo con 6 Mercaptopurina; 9% recibió manejo con metotrexate. Ninguno de los casos identificados como Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato recibió quimioterapia con dosis reducida.

Para mayor detalle, revisar las Tablas de Resultados en el Anexo.

XIII. DISCUSIÓN

La frecuencia de la Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato se estima en alrededor de 10% de los pacientes con trisomía 21, de cuya incidencia podemos estimar alrededor de 1:6600. La prevalencia estimada concuerda con aquella descrita por la literatura médica.

Se revisaron 1866 casos que encajaban en nuestro perfil de búsqueda por diagnóstico según la CIE-10, de los cuales se descartaron 1844 por diversas razones que ya han sido expuestas previamente. Se estudiaron 22 casos por presentar diagnóstico de leucemia y/o enfermedad mieloproliferativa del recién nacido en los primeros 6 meses de vida; se estudió de manera retrospectiva por la imposibilidad de distinguir leucemia congénita de enfermedad mieloproliferativa transitoria del recién nacido.

Se estudiaron factores prenatales que han sido asociados al desarrollo de leucemia congénita; sin embargo, en el presente estudio no hubo una asociación significativa, al punto que no se encontró sino un solo caso de asociación a una variable prenatal (consumo de psicotrópicos en uno de los padres). Este estudio no pudo señalar asociaciones descritas por la literatura médica, pero ello tal vez haya sido por modesta su población y muestreo; la fuente de información –expediente clínico- es posible que haya sido sesgada por lo infrecuente que estas asociaciones han sido consideradas previamente, y es factible que no haya sido recopilada de forma íntegra la información, y que algo de estas asociaciones se haya perdido en el proceso de recolección de información; no por ello pierde recomendación una recopilación integral de la información en el expediente clínico, y la búsqueda a conciencia de factores prenatales en pacientes cuya orientación diagnóstica es la aquí estudiada.

Se estudiaron variables clínicas al momento del diagnóstico, encontrando lo que la literatura ya ha descrito: los principales signos clínicos al momento del diagnóstico incluyeron hepatomegalia, anemia, trombocitopenia y leucocitosis, en grado más alto las leucocitosis superiores a los 50,000/ μ l. No se pudo realizar OR de hepatomegalia y esplenomegalia por la mera razón de que no hubo éstos en los controles, lo cual le da

significancia estadística a estos hallazgos clínicos y también a los hallazgos hematológicos.

En estudios previos se ha descartado la presencia de algún espectro de malformaciones especialmente asociadas a la Leucemia congénita ó a la Enfermedad Mieloproliferativa transitoria del recién nacido; en este estudio se encontró solamente una asociación a malformaciones cardiovasculares, de las cuales un 47% se observó en paciente no portador de Trisomía 21, y 38% se encontraron relacionadas a ser portador de Trisomía 21; así mismo se observó 19% de casos con hipotiroidismo, de estos el 100% portadores de trisomía 21, por lo cual no podemos señalar claramente una asociación entre alteraciones hematológicas e hipotiroidismo. Las comorbilidades observadas más frecuentes incluyeron sepsis neonatal, síndrome de lisis tumoral y síndrome colestásico, con OR y valores p estadísticamente significativos.

La mortalidad observada en el caso de la Enfermedad Mieloproliferativa transitoria del recién nacido es del 9.09%, lo cual está en el rango de aquella publicada por la literatura médica hasta el momento, mientras que la mortalidad asociada a los casos de Leucemia Neonatal se extiende más allá de la señalada (27.2% vs. 19%). En el marco teórico se señaló que existe evidencia que apunta hacia una asociación entre hepatomegalia y mortalidad con la participación de situaciones clínicas que ponían en riesgo la vida al momento del diagnóstico, lo cual permitió desarrollar una estratificación de riesgo que no ha sido estandarizada al momento para determinar bajo, intermedio y alto riesgo de mortalidad. Abordando esa dirección, casi el 60% de nuestros casos presentó hepatomegalia; de aquellos casos que la desarrollaron 27.2% murió, y sólo 9.09% desarrollaron leucemia congénita y sólo 4.5% falleció. El 84% de los casos con hepatomegalia persistió como Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Recién Nacido.

XIV. CONCLUSIÓN

La Enfermedad mieloproliferativa transitoria del recién nacido constituye una entidad clínica infrecuente, que tiene predilección por los pacientes portadores de Trisomía 21. Tiene una presentación clínica típica que no es distinguible de la Leucemia Congénita, la cual corroboramos en nuestro estudio, presentando la mayoría de las veces con hepatomegalia, trombocitopenia, anemia y leucocitosis.

La mortalidad observada en los casos de Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Recién Nacido se asemeja a la encontrada en la literatura médica, sin embargo, la mortalidad asociada a Leucemia congénita fue más elevada, por lo que sería interesante abordar esta entidad con un protocolo diagnóstico y pronóstico en subsecuentes estudios.

Aunque existe literatura que apoya una estratificación de riesgo [11, 12] en base a hepatomegalia y presentación clínica, no ha sido estandarizada por grupos de estudio mayores y en el estudio que se realizó solamente se empleó para los pacientes portadores de Trisomía 21. Todo ello condicionó que solo fuera inspeccionada de forma secundaria en nuestro estudio. Es un punto de interés a estudiarse en futuros protocolos para lograr fundamentar una herramienta de pronóstico en una entidad que elude aún en su diagnóstico y tratamiento.

Hemos de declarar que dado que el estudio fue retrospectivo, y que, aunque afortunadamente contamos con un sistema de Archivo eficiente, siempre corrimos el riesgo de encontrarnos limitados a la recolección de datos en el pasado. Posteriores revisiones de los expedientes podrían manifestar pérdida de información en el tiempo como sesgo.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<u>CRONOGRAMA</u> <u>DE</u> <u>ACTIVIDADES</u>	Feb	Ago	Ene	Mar	May	Sep	Nov	Dic	Ene	Mar	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Ago	Dic	Feb	Abr	Ago	Nov	Dic	Ene	Feb	Jun	
	2012		2013					2014			
REVISIÓN DE LITERATURA											
REUNIÓN DE PARTICIPANTES EN LA TESIS											
REVISIÓN DE EXPEDIENTES.											
RECOLECCIÓN DE DATOS											
ANÁLISIS ESTADÍSTICO											
1ER BORRADOR											
2DO. BORRADOR											
PRESENTACIÓN PRELIMINAR											
PRESENTACIÓN FINAL											

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Miranda-del Olmo H, et al, Un caso de Leucemia Congénita y revisión del tema, Revista Mexicana de Pediatría, Vol. 69, Núm. 5: Sep.-Oct. 2002, pp. 201-205
- [2] Malinge S, Izraeli S and Crispino JD, Insights into the manifestations, outcomes and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome, Blood. 2009 March 19; 113(12): 2619–2628.
- [3] Choi JK, Hematopoietic Disorders in Down syndrome, International Journal of Clinical Experimental Pathology (2008) 1, 387-395.
- [4] Rendón-García H, Covarrubias-Espinoza G, Ornelas-Sánchez MA, Rivera-Gómez, Leucemia del Recién Nacido, Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora 2006; 23(2): 98-101
- [5] Orozco-Gutiérrez AK, Ávila-Iglesias MC, Síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio. Informe de dos casos, Acta Pediátrica Mexicana 2011; 32 (2):87-92
- [6] Mathur NB, Joshi N, Singh T, Singh M, Congenital acute megakaryocytic leukemia, Indian Journal of Medicine and Paediatric Oncology. 2011 Jul-Sep.; 32(3): 165–167.
- [7] Inaba H. et al., Leucemia Megacarioblástica Aguda sin mutación GATA1 tras Trastorno Mieloproliferativo Transitorio en un Infante sin Síndrome de Down, Journal of Clinical Oncology, Vol. 29, No 9 (March 20), 2011: pp. e230-e233.
- [8] Gosavi AV, Murarkar PS, Lanjewar DN, Ravikar RV, Transient Leukemia in Down Syndrome: Report of Two Cases with Review of Literature Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion (July-Sept 2011) 27(3):172–176, DOI 10.1007/s12288-011-0079-x
- [9] Isaacs H JR, Fetal and Neonatal Leukemia, Journal of Pediatric Hematology and Oncology, Vol. 25, No. 5, May 2003

- [10] Chatenoud L, et al, Childhood Cancer Mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 Through 2007, *Cancer*, Nov 2010 5063-5074
- [11] Klusmann JH et al, Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome, *Blood*. 2008 March 15; 111(6): 2991–2998.
- [12] Gamis AS et al, Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study, *Blood*. 2011, December 22; 118(26): 6752–6759.
- [13] Al-Kasim F, Doyle J, Massey G, Weinstein H, Zipursky A. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2002; 24(1):9–13.
- [14] Sung TJ, et al, Congenital Acute Myeloid Leukemia with t(8;16) and t(17;19) Double Translocation: Case Presentation and Literature Review, *Journal of Korean Medical Science* 2010; 25: 945-9 ISSN 1011-8934
- [15] Roy A, Roberts I, Vyas P, Biology and management of transient abnormal myelopoiesis (TAM) in children with Down syndrome, *Seminars of Fetal and Neonatal Medicine*. 17 (2012) 196e201
- [16] Fuster Soler JL et al, Análisis de GATA1 en los trastornos mieloproliferativos asociados a la trisomía 21, *Anales de Pediatría (Barcelona)*. 2011; 74(1):31—37
- [17] Bailey HD et al, Exposure to house painting and the use of floor treatments and, the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia, for the Aus-ALL Consortium, *International Journal of Cancer*, 128, 2405–2414 (2011) VC 2010 UICC
- [18] Bailey HD, et al, Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia, *International Journal of Cancer*:129, 1678–1688 (2011) VC 2010 UICC

[19] Johnson KJ, et al, Infant Leukemia and Congenital Abnormalities: A Children's Oncology Group Study, *Pediatric Blood Cancer* 2010;55:95–99

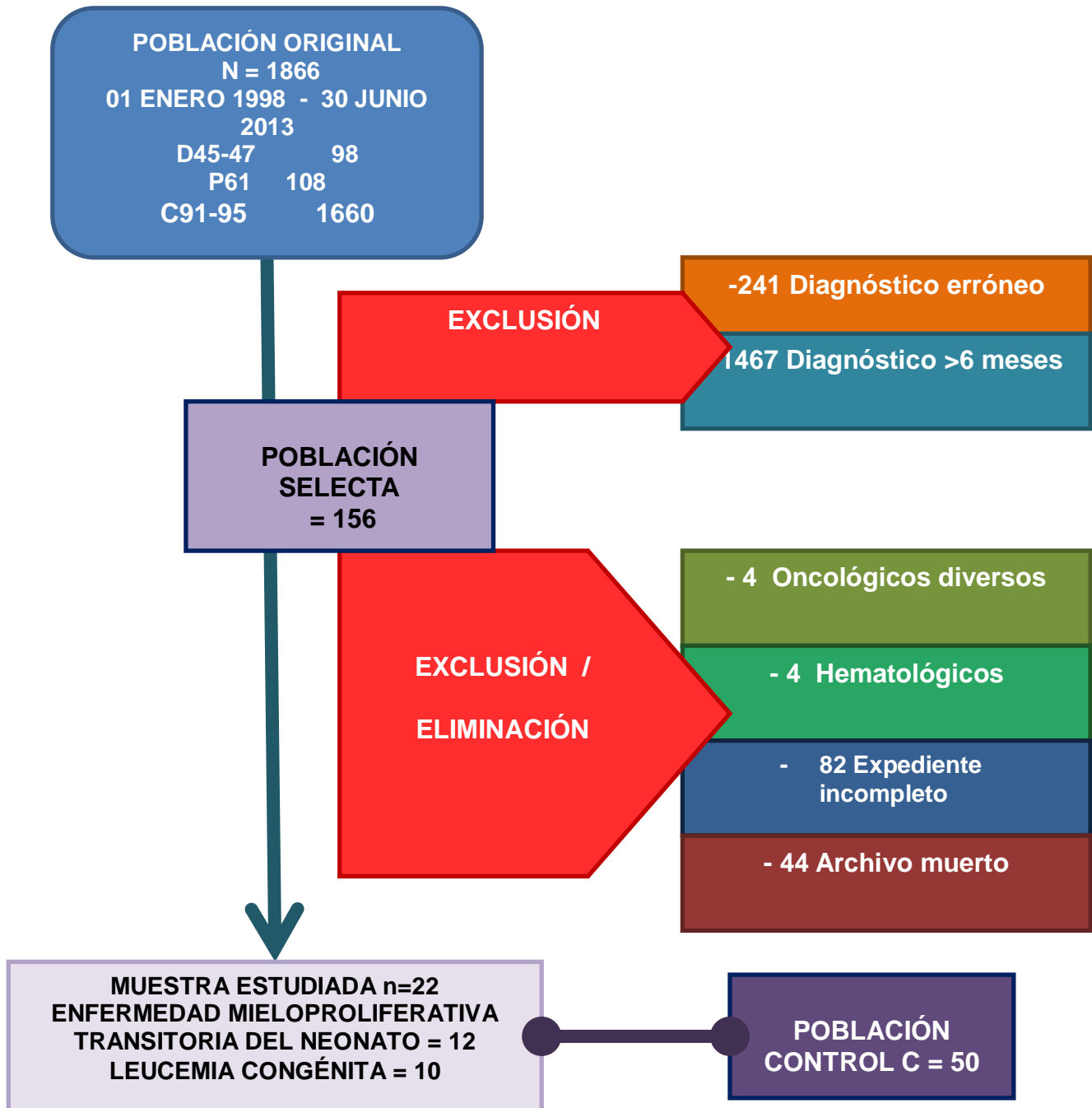
[20] Bastida-Vilá P, et al, Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal en ausencia de Síndrome de Down, *Anales de Pediatría (Barcelona)* 2004; 61(6):546-50

XVII. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio no se encontró limitado por cuestiones éticas, no hubo subvención ni auspicio por terceros. No declaramos conflicto de interés alguno.

XVIII. ANEXOS

GRÁFICO 1: ESQUEMA DE ELIMINACIÓN Y PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.



TABLAS DE RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO Y GENOTIPO N=22 Y C=50

	Leucemia congénita n=10 (%)	Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato n=12 (%)	Total de casos	Controles C=50 (%)
Femenino	6 (60)	6 (50)	12(54.5)	20 (40)
	1 (10) Trisomía 21	2 (16.6) Trisomía 21	3(13.6) Trisomía 21	1(2) Trisomía 21
Masculino	4 (40)	6 (50)	10(45.5)	30 (60)
	1 (10) t4:11	5 (41.6) Trisomía 21	5(22.7) Trisomía 21	1(2) Trisomía 21

TABLA 2a. GÉNERO COMO FACTOR DE RIESGO

Leucemia Congénita vs. Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato

	Femenino	Masculino	OR
Leucemia Congénita	6	4	1.5, *

Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato	6	6	0.275-8.190
---	---	---	-------------

* $p < 0.001$.

TABLA 2b. GÉNERO COMO FACTOR DE RIESGO

Leucemia Congénita vs. Controles

	Femenino n=26	Masculino n=34	OR
Leucemia Congénita	6	4	2.25, $p=0.251$ 0.563-8.997
Controles	20	30	

TABLA 2c. GÉNERO COMO FACTOR DE RIESGO

Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato vs. Controles

	Femenino	Masculino	OR
Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato	6	6	1.5, $p=0.530$ 0.423-5.316
Controles	20	30	

TABLA 2d. CROMOSOMOPATÍA COMO FACTOR DE RIESGO

Trisomía 21 – t4:11 vs. Leucemia Congénita

	Cromosomopatía N=9	No cromosomopatía n=13	OR
Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato	7	5	5.6, p=0.080
Leucemia Congénita	2	8	0.814-38.5

TABLA 2e. CROMOSOMOPATÍA COMO FACTOR DE RIESGO

Trisomía 21 – t4:11 vs. Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato - Controles

	Cromosomopatía (9)	No cromosomopatía (53)	OR
Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato	7	5	33.6, *
Controles	2	48	5.436-207.691

* $p < 0.001$.

TABLA 2f. CROMOSOMOPATÍA COMO FACTOR DE RIESGO

Trisomía 21 – t4:11 vs. Leucemia Congénita - Controles

	Cromosomopatía (9)	No cromosomopatía (53)	OR
Leucemia Congénita	2	8	6.0, p=0.094
Controles	2	48	0.736- 48.902

TABLA 3. MORTALIDAD Y DESARROLLO DE LEUCEMIA

	Leucemia congénita n=10 (%)	Enfermedad mieloproliferativa Transitoria del Neonato n=12 (%)	Total (%)
Fallecimiento	4 (40)	3 (25)	7 (31.8)
	0 Trisomía 21	1 (8.3) Trisomía 21	1 (4.5) Trisomía 21
Desarrollo de	8 (80)	2 (16.6)	10 (45.4)
Leucemia	0 Trisomía 21	0 Trisomía 21	(0) Trisomía 21

TABLA 3a. MORTALIDAD Y DESARROLLO DE LEUCEMIA:**Fallecimiento vs. Leucemia Congénita – Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato**

	Fallecimiento	Sobrevida	OR
Leucemia Congénita	4	6	2.0, $p=0.455$
Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato	3	9	0.324-12.329

TABLA 3b. MORTALIDAD Y DESARROLLO DE LEUCEMIA:**Fallecimiento vs. Leucemia Congénita – Controles**

	Fallecimiento	Sobrevida	OR
Leucemia Congénita	4	6	OR N/A
Controles	0	50	$p < 0.0005$

TABLA 3b. MORTALIDAD Y DESARROLLO DE LEUCEMIA:**Fallecimiento vs. Enfermedad Mieloproliferativa – Controles**

	Fallecimiento	Sobrevida	OR
Enfermedad Mieloproliferativa	3	9	OR N/A

del Neonato		p<0.001.
Controles	0	50

TABLA 4. EDAD PARENTAL

	Leucemia congénita n=10 (%)	Enfermedad Mieloproliferativa transitoria del Neonato n=12 (%)	Total (%)
Madre <18años	0 (0)	0 (0)	(0)
Padre <18 años	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Madre 18-30 años	6(60)	8 (66.6)	14 (63.6)
	1 (10) Trisomía 21	3 (25) Trisomía 21	10 (18.1)
	1 (10) t4:11		Trisomía 21
Padre 18-30 años	2 (20)	6 (50)	8 (36.3)
	1 (10) Trisomía 21	2 (16.6) Trisomía 21	4 (9.0)
	1 (10) t4:11		Trisomía 21
Madre 30-40 años	1 (10)	2 (16.6) Trisomía21	3 (13.6)
	0 Trisomía 21		2 (9.0) Trisomía 21
Padre 30-40 años	7 (70)	4 (33.3)	11 (50)
	1 (10) Trisomía 21	3 (25) Trisomía 21	4 (18.1) Trisomía 21

Madre >40 años	2 (20)	2 (16.6) Trisomía 21	4 (18.1)
	0 Trisomía 21		2 (9.0) Trisomía 21
Padre 40-50 años	1 (10)	1 (8.3) Trisomía 21	9.0%
	0 Trisomía 21		4.5% Trisomía 21
Padre >50 años	-	1 (8.3)(Trisomía 21)	4.5% (Trisomía 21)

TABLA 4a. Edad materna <18-30 años vs. Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato

	<18-30 años	30-40 años	OR
Casos	15	7	0.833, p=0.743
Controles	36	14	0.280- 2.476

TABLA 4b. EDAD PATERNA

<18-30 años vs. Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato

	<18-30 años	30-40 años	OR
Casos	8	14	0.295, * 0.03-0.839
Controles	33	17	p<0.001.

TABLA 4c. EDAD PATERNA

<18-30 años vs. Enfermedad Mieloproliferativa del Neonato

	30-40 años	<18-30 años	OR
Casos	14	8	3.397,
Controles	17	33	1.192-9.682
			p<0.001.

TABLA 5. FRECUENCIA DE HALLAZGOS CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS. N=22

	Leucemia congénita n=10 (%)	Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato n=12	Total (%)	Controles (%)	OR IC 95
Hepatomegalia	6 (60)	7 (58)	13 (61.9)	0	- *
	0 Trisomía 21	5 (41.6) Trisomía 21	5 (22.7) Trisomía 21		P<0.000 5
Esplenomegalia	2 (20)	4 (33)	6 (28.5)	0	- *
	0 Trisomía 21	2 (16.6) Trisomía 21	2(9.0) Trisomía 21		
Anemia	8 (80)	5 (50)	13 (66.6)	5 (10)	13 *
		2 (16.6) Trisomía		0	IC 95

	0 Trisomía 21	21	2 (9.0) Trisomía 21	Trisomía 21	3.704- 45.62
Trombocitopenia	7 (70)	5 (50)	12 (61.9)	4 (8)	13.8 *
	1 (10) Trisomía 21	3 (25) Trisomía 21	4 (18.1) Trisomía 21	0 Trisomía 21	IC95 3.678- 51.773
Leucocitosis en general	5 (50)	12 (100)	17 (80)	8 (16)	17.850
	1 (10) Trisomía 21	7 (58.3) Trisomía 21	8 (36.3) Trisomía 21	0 Trisomía 21	5.107- 62.389
- Leucocitosis neonatal	2 (20)	2 (16.6)	4 (19.0)	8 (16)	17.850*
	1 (10) Trisomía 21	1 (8.3) Trisomía 21	2 (9.0) Trisomía 21	0 Trisomía a 21	IC 5.107- 62.389
- Reacción leucemoide	1 (10)	5 (50)	6 (33.3)	0	*
	1 (10) t4:11	5 (41.6) Trisomía 21	5 (22.7%) Trisomía 21		
- Hiperleucocitosis	2 (20)	3 (25)	5 (23.8)	0	*
	0 Trisomía 21	1 (8.3) Trisomía 21	1 (4.5) Trisomía 21		
Bicitopenia aleucémica	4 (40)	-	4 (19.0)	1 (2)	*
	0 Trisomía 21			0	10.889

				Trisomía 21	1.14-104.031
Bicitopenia leucémica	1 (10)	3 (25)	4 (19.0)	0	*
	0 Trisomía 21	2 (16.6) Trisomía 21	2 (9.0) Trisomía 21		-
Leucemia cutis	3 (30)	1 (8.3)	4 (19.0)	0	*
	0 Trisomía 21	0 Trisomía 21			
Enantema	1 (10)	-	1 (4)	0	*
	0 Trisomía 21				

* $p < 0.001$.

TABLA 6. FRECUENCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

	Leucemia Congénita n=10 (%)	Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato n=12 (%)	Total (%)	C= 50	Odds Ratio
Malformaciones cardiovasculares	2 (20)	8 (66.6)	10 (47.6)	2(8)	-
	1(10) Trisomía 21	21	9 (40.9) pacientes con Trisomía	2(4) Trisomía 21	

21

Comunicación interventricular	1(10) 0 Trisomía 21	3 (25) Trisomía 21	4(14) 3(13.6) Trisomía 21	1(2) Trisomía 21	-
Comunicación interauricular	-	3 (25) Trisomía 21	3 (13.6)	1 (2) Trisomía 21	-
Persistencia del conducto arterioso	1(10) Trisomía 21	3 (25) Trisomía 21	4(18) Trisomía 21	0	-
Canal atrioventricular	-	3(25) Trisomía 21	3(13.6) Trisomía 21	0	-
Tetralogía de Fallot	-	1 (8.3) Trisomía 21	1(4.7) Trisomía 21	0	-
Hipotiroidismo	1(10) 0 Trisomía 21	3(25) Trisomía 21	4(18.1) Trisomía 21	1 (2) Trisomía 21	10.667 $p<0.040$ 1.116- 101.945
Alteraciones oftalmológicas	-	3(25) Trisomía 21	3(14.8) Trisomía 21	1(2)	7.737 $p<0.084$ 0.757- 79.073
Catarata	-	2(16.6) Trisomía 21	2(9.5) Trisomía	0	-

			21		
Estrabismo	-	1(8.3)	Trisomía 21	1 (5.2)	0
					-

TABLA 6a. FRECUENCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Anomalías cardiovasculares vs. Leucemia congénita

	Malformaciones cardiovasculares	No malformaciones cardiovasculares	Odds Ratio
Casos	10	12	20.0, $p < 0.0005$, 3.861-103.592
Controles	2	48	

TABLA 7. COMORBILIDADES N=22

	Leucemia Congénita n=10 (%)	Enfermedad Mieloproliferativa Transitorio del Recién Nacido n=12 (%)	Total	C=50	Odds Ratio
Síndrome de lisis tumoral	4(40)	2(16.6)	6(27.2)	0	- *
	0	0	0		
	Trisomía 21	Trisomía 21	Trisomía 21		

Sepsis	3(30)	3(25)	6(27.2)	9 (18)	1.708
					$p<0.375$
					0.523-5.58
Sepsis temprana	3(30)	2(16.6)	5(22.7)	7 (14)	1.807
	1(10)	1(8.3) Trisomía	2(9.09)	0 Trisomía	$p<0.364$
	Trisomía	21		21	0.504-
	21				6.483
Sepsis neonatal tardía	0	1(8.3) Trisomía	1(4.7)	2 (4)	1.143
		21	Trisomía	1(2)Trisomía	$P<0.915$
			21	21	0.098-
					13.306
Síndrome colestásico	3(30)	2(16.6)	5(22.7)	1(2)	14.412*
	1(10)	1(8.3) Trisomía	2(9.09)	0 Trisomía	$P<0.018$
	Trisomía	21	Trisomía	21	1.57-
	21		21		132.273
Coagulopatía	-	3(25)	3(13.6)	0	OR N/A*
		2(16.6) Trisomía	2(9.09)		
		21	Trisomía		
			21		

* $p<0.005$

TABLA 8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS N=22

	Leucemia Congénita n=10 (%)	Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria del Neonato n=12 (%)	Total (%)
Estudio	10(100)	12 (100)	22(100)
histopatológico (Biopsia de médula ósea)	1(10) Trisomía 21	4(33.3) Trisomía 21	5(22.2) Trisomía 21
Inmunohistoquímica	2(20)	1(8.3) (Trisomía 21)	3(13.6)
	0 Trisomía 21		1(4.5) Trisomía 21
Perfil antigénico CD+	5(50)	4(33.3)	9(40.9)
	0 Trisomía 21	2(16.6) Trisomía 21	2(9) Trisomía 21

ANEXO 3: VALORES DE PARACLÍNICOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CASOS

Registro	Hemoglobina (g)	Hematócrito (%)	Leuco- citos (mm ³)	Perfil TORCHS	Bilirrubina Directa (mg/dL)	Bilirru- bina Indirecta (mg/dL)	Bilirru- bina Total (mg/dL)	Grupo Sanguí- neo	DHL (UI/L)	Ácido Úrico (mg/d L)	Creati- nina (mg/d L)	Fósforo (mg/dL)	Potasio mEq/L
806324	20.1	65	57,600	NEG	0.09	0.43	0.52	O+	258	4.6	-	4.9	3.4
814383	14.5	42	2,100	-	-	-	-	O+	-	-	-	-	-
793703	14.5	43.5	18,300	NEG	0.22	0.88	1.1	B+	422	3.1	0.5	5.6	4.5
774208	22.1	65.4	55,800	-	-	-	-	O+	2,191	5.7	1.1	3.8	4.9
796653	15.7	46.2	87,000	RUB.TO X+	14.8	1.2	16.1	A+	1,202	8.2	1.3	5.6	4.3
817317	12.6	38.9	37,900	NEG	0.15	0.42	0.57	A+	333	2.4	0.4	5.8	4.6
745827	10.5 - 2.9	32- 7.9	141,000	TOX+	18.7	3	21.7	O+	269	1.8	-	2.2	4.6
715565	9.7	28.1	109,000	-	0.19	0.21	0.4	O+	165	2.7	-	4.5	4.9
793696	13	39.2	241,000	NEG	0.13	0.12	0.25	O+	279	1.6	0.3	6.4	4.1
793184	7.2	21.8	19,500	NEG	0.17	0.23	0.4	O+	1,811	11.6	0.5	6.4	4
778044	9.1	28.6	119,000	-	-	-	-	O+	-	-	-	5	5.1
793636	14.8	43.2	137,500	-	0.14	0.17	0.31	O+	238	2.9	-	5.7	4.7
793703	16.5	50	79,300	NEG	0.19	0.2	0.39	A+	419	3.7	0.4	6.7	4.9
777960	10	32.3	79,150	NEG	1	4.4	5.4	A+	2,388	4.2	0.7	-	5.6
776732	16.9	44.2	121,000	-	0.13	0.58	0.71	O+	1,157	8	1.9	5	4.7

774932	11.7	34.6	196,000	NEG	0.11	0.18	0.29	B+	729	5.9	1.7	6.3	7.1
779025	13.1	31.4	113,000	-	0.44	0.76	1.2	A+	870	2.8	-	6.9	5.5
748951	15.5	46.7	67,800	NEG	0.3	0.15	0.45	O+	325	3.9	1	4.5	5.8
770695	14	41	2200	-	-	-	-	A+	-	-	-	-	-
744270	12.1	34	42,100	-	5.2	6.8	12	O+	1,839	3	-	2.9	4.9
774289	16.7	50.5	57,600	NEG	0.11	0.25	0.36	O+	565	3.7	0.7	4.9	4.4
798426	16.9	50	354,000	-	12	7.9	19.9	A+	-	5.08	1.1	2.4	3.1