



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA

EN

PEDIATRÍA

TÍTULO:

**CITOPENIAS COMO FACTOR PREDICTIVO DE ENFERMEDADES
ONCOLÓGICAS EN MENORES DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL DEL
NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRON 2014 - 2015**

ALUMNO:

DRA. SOLEDAD DEL CARMEN PEREZ CAAMAL

DIRECTORES:

**DRA. PERLA CITLALI SIMON GONZALEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Agosto del 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.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA

EN PEDIATRÍA

TÍTULO:

**CITOPENIAS COMO FACTOR PREDICTIVO DE ENFERMEDADES
ONCOLÓGICAS EN MENORES DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL DEL
NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRON 2014 - 2015**

ALUMNO:

DRA. SOLEDAD DEL CARMEN PEREZ CAAMAL

DIRECTORES:

DRA. PERLA CITLALI SIMON GONZALEZ

DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Citopenias como factor predictivo de Enfermedades Oncológicas en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón 2014 - 2015.

FECHA: Agosto del 2015

Villahermosa, Tabasco. Agosto del 2015

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por la vida que me ha regalado, por darme la oportunidad de encontrarme aquí y ahora, por guiar mi camino en todo momento y por ser esa fuerza necesaria para salir adelante.

A mi PADRE' que fue mi inspiración para desempeñarme en esta profesión, no hay un solo día que no te tenga presente, y espero que te haga sentir muy orgullosa y veas mi lucha.

A mi MADRE a ti te agradezco todo lo que soy, eres mi ejemplo a seguir, por comprenderme y aceptarme, ser paciente y amarme con ese amor incondicional, que no espera nada, todo tu esfuerzo y dedicación ha valido la pena, gracias por hacerme la mujer que soy.

A mis hermanas MARISOL Y YURIDIA, que siempre han creído en mí, y han sido parte importante de mi formación, gracias por su apoyo y amor.

A VALE la niña de mis ojos, ese pequeño ser lleno de luz que ilumino y lleno de alegría a mi familia, te adoro.

A mis maestros por transmitirme sus conocimientos, ser ejemplo de que los sueños se pueden lograr.

A mis asesores Dra. Citlali Simón y Dr. Manuel Borbolla por su ayuda con este trabajo, excelentes profesionistas y sobre todo seres humanos.

A mis compañeros y hermanos de profesión que se convirtieron en mi familia durante estos 3 años Omar, Eli, Daniel, Nájera, Franco, Chirley, Indili, Chucho, Benítez, Pao, Dona, Edvin, Adri, Pris, lo logramos!!!

Al Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón por abrirme sus puertas y poder realizar una de mis metas.

Tú llegaste para darle un giro a mi vida y no perder la fe en el amor, por tu apoyo y por tu amor, por creer en mí, por estar a mi lado, gracias Dany.

INDICE

I	RESUMEN	1
II	ANTECEDENTES	2
III	MARCO TEORICO	6
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
V	JUSTIFICACION	28
VI	OBJETIVOS	29
	a. <i>Objetivo general</i>	29
	b. <i>Objetivos específicos</i>	29
VII	HIPOTESIS	30
VIII	METODOLOGIA	31
	a. <i>Diseño del estudio.</i>	31
	b. <i>Unidad de observación.</i>	31
	c. <i>Universo de Trabajo.</i>	31
	d. <i>Calculo de la muestra y sistema de muestreo.</i>	31
	e. <i>Definición de variables.</i>	32
	f. <i>Estrategia de trabajo clínico</i>	33
	g. <i>Criterios de inclusión.</i>	34
	h. <i>Criterios de exclusión</i>	34
	i. <i>Criterios de eliminación</i>	34
	j. <i>Métodos de recolección y base de datos</i>	35
	k. <i>Análisis estadístico</i>	35
	l. <i>Consideraciones éticas</i>	35
IX	RESULTADOS	36
X	DISCUSION	46
XI	CONCLUSIONES	47
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	48
XIII	ORGANIZACIÓN	50
XIV	EXTENSION	50
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	51
XVI	ANEXOS	52

I. RESUMEN

INTRODUCCION: Las citopenias son el descenso en el número de las células sanguíneas, por debajo del rango normal, dependiendo de la edad del paciente. Dentro de estas se incluyen a la anemia, leucopenia y trombocitopenia, las cuales se pueden presentar de forma aislada o asociadas. Las causas de citopenias pueden ser múltiples, desde procesos infecciosos, inmunológicos, idiopáticos, hasta neoplasias, siendo estas últimas una de las causas principales, junto a las infecciosas. Se considera que el cáncer pediátrico representa entre el 1 y 2% de todos los diagnósticos de cáncer, lo que constituye un caso nuevo por cada 10 000 niños entre el nacimiento y los 15 años. La leucemia representa un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, siendo el cáncer más frecuente en la infancia.

OBJETIVO: Identificar las citopenias como factor predictivo de enfermedades oncológicas en menores de 15 años en el Hospital Del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón 2014 a 2015.

MATERIAL Y METODO: la información se recolecto de los expedientes clínicos de pacientes ingresados a Urgencias en el período de 2014 – 2015, con diagnóstico de Citopenias en estudio. Se trabajó con 30 pacientes, con alteraciones en el Hemograma, recolectando datos de antecedentes personales, lugar de origen, síntomas y signos, las variables se capturaron mediante el uso de una hoja de recolección de datos y se vaciaron en el sistema Access, utilizando el sistema estadístico SPSS para estadística descriptiva.

RESULTADOS: De los pacientes estudiados, el 57% fueron del sexo masculino (17), y en sexo femenino 43% (13), con predominio del grupo de edad entre los 2 meses a 3 años. Las bicitopenias representaron el 60%; De estas predominó plaquetopenia y anemia. De los pacientes ingresados con diagnóstico de Citopenias, al finalizar el protocolo se encontró como diagnóstico final Leucemia Linfoblástica con un 53% (16), seguida de Leucemia mieloblástica, tumores sólidos e hipoplasia medular y las causas infecciosas. En relación al tiempo en que se realizó el diagnóstico del paciente desde su ingreso fue una media de 8.97. Dentro de los factores relacionados con el riesgo de padecer Leucemia, se encontró tres factores significativos que fueron hipoplasia a una serie, bicitopenia y presencia de adenopatías.

CONCLUSION: La presencia de citopenia en un niño obliga a realizar estudios exhaustivos, para descartar etiologías graves y susceptibles de tratamiento urgente. La Leucemia linfoblástica aguda fue la neoplasia que más se presentó en los pacientes y asociada principalmente a bicitopenia.

PALABRAS CLAVE: Citopenias, Leucemia linfoblástica aguda.

II. ANTECEDENTES

Las citopenias son el descenso en el número de células sanguíneas, por debajo del rango normal, dependiendo de la edad del paciente. Dentro de éstas se incluyen la anemia (disminución de hemoglobina), leucopenia (disminución de glóbulos blancos) y trombocitopenia (disminución en el número de plaquetas), las cuales se pueden presentar de forma aislada o asociadas. Las causas de citopenias pueden ser múltiples, desde procesos infecciosos, inmunológicos, idiopáticos, hasta neoplasias, siendo estas últimas una de las causas principales, junto con las infecciosas.¹ En muchos países el cáncer es una de las principales causas de muerte en niños mayores de 1 año. En el 2012 alrededor de 29 000 niños y adolescentes menores de 15 años fueron diagnosticados con cáncer en América. Se considera que el cáncer pediátrico representa entre el 1 y 2% de todos los diagnósticos de cáncer, lo que constituye un caso nuevo por cada 10 000 niños entre el nacimiento y los 15 años. Aunque el cáncer en los niños es poco frecuente, es la segunda causa de muerte en niños y adolescentes, superada sólo por los accidentes. En el primer año de vida, ocupa el tercer lugar, superada por los accidentes y las malformaciones congénitas. Es una realidad que no solo afecta al paciente sino a todo su entorno.

La población de la República Mexicana es de 112 337 568 millones de habitantes, de acuerdo al último censo del Instituto Nacional de Estadística y Geografía. De esta población 38.7% son menores de 15 años de edad.

Desde la perspectiva clínica, la edad límite para considerar a los pacientes pediátricos continua debatiéndose, la mayoría de las estadísticas e informes epidemiológicos considera como cáncer pediátrico aquel que ocurre antes de los 15 años de edad. En

los niños existen dos grandes grupos de neoplasias: las hematológicas y los tumores sólidos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) informo que cada año se diagnostican aproximadamente 175 000 casos de cáncer en niños, de los cuales mueren cerca de 90 000. La enfermedad provoca la muerte de 7.6 millones de menores de 15 años, asegura la OMS, y prevé que los casos sigan aumentando hasta superar los 13 millones en 2030. En México, el cáncer infantil se ubicó entre las primeras cinco causas de muerte, nueve de cada 100 mil menores de 18 años será un caso nuevo de este padecimiento, al finalizar el año 2014, para llegar a cerca de 3 800 casos nuevos, y solo el 70% de ellos se encontrara vivo dos años después, según las estadísticas. Al día fallecen aproximadamente 333 personas por cáncer en el país; cerca de 2 mil menores de 18 años pierden la vida al año por el mismo padecimiento, convirtiéndolo en la segunda causa de muerte, solo después de los accidentes, entre los niños entre 5 y 11 años de edad, de acuerdo al Programa Sectorial de Salud 2013-2018. En general, tanto la frecuencia como la incidencia son mayores para las leucemias. Existe al parecer mayor incidencia en el sexo masculino y en el medio rural².

La edad es un factor necesario a considerar cuando se estudian las neoplasias malignas, puesto que dan claves de la patogénesis, así como perspectivas biológicas al tratamiento.³

El estudio de este tipo de enfermedades se basa en la clasificación internacional de cáncer en la infancia tercera edición (ICCC-3) que agrupan las neoplasias infantiles en 12 grupos: I) leucemias, II) linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales, III) tumores del sistema nervioso central (TSNC), IV) tumores del sistema nervioso

simpático (TSNS), V) retinoblastoma, VI) tumores renales, VII) tumores hepáticos, VIII) tumores óseos, IX) tumores de los tejidos blandos, X) tumores de células germinales trofoblásticas y otras células gonadales, XI) carcinomas y otras neoplasias epiteliales malignas y XII) otras neoplasias malignas inespecíficas.

La leucemia representa un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, siendo el cáncer más frecuente en la infancia, seguido por los tumores del sistema nervioso central, y los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, considerada fatal hasta hace 30 años.

La leucemia es una neoplasia de la sangre que se origina en la medula ósea, por la proliferación incontrolada de blastos, que se acumulan en la medula ósea, desplazando el resto de células sanguíneas. Hoy su tasa de supervivencia a 5 años supera el 70%, lo que implica que la mayoría de los pacientes puede curarse, esto hablando de los países desarrollados. Sin embargo, la situación es diferente para los niños con cáncer, en los países en vías de desarrollo, donde se estima que su supervivencia al cáncer es entre 10 y 20% menor que la de los países desarrollados. De 1 año a 4 años, la leucemia se encontró como la tercera causa de mortalidad; de 5 a 9 años la leucemia fue la primera causa de mortalidad; de 10 a 14 años nuevamente se presentó la leucemia como la primera causa y el linfoma como la segunda causa de mortalidad; de los 15 a los 19 años, la leucemia se presentó como la tercera causa de mortalidad. En el estado de Tabasco en el periodo del 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2009, se analizó un total de 245 casos de neoplasias malignas; de los cuales 108 fueron niñas (44.1%) y 137 niños (55.9%), con edad promedio de 7.3 ± 3.8 años las neoplasias más frecuentes fueron las Leucemias seguidas de los Tumores del Sistema Nervioso Central y Linfomas. Esta investigación, es el primer reporte completo del comportamiento epidemiológico de las neoplasias infantiles atendidas

en el Hospital Regional de Alta especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón de la Ciudad de Villahermosa, Tabasco en el periodo 2007 al 2009⁴.

En México son pocos los estudios que analizan el cáncer en la población infantil, dichas investigaciones son realizadas únicamente en el ámbito institucional y no a nivel nacional, por lo anterior es de vital importancia el estudio de las frecuencias de neoplasias en niños ya que nos brinda un panorama general del comportamiento del cáncer en dicha población, además permite establecer un pre diagnostico probable a un niño del cual se sospeche tenga cáncer, planear y programar la atención medica los recursos humanos y el equipamiento necesario, todo ello repercutiendo en el pronóstico y sobrevida de los mismos. El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente, lo que aumenta la oportunidad de curación. En los últimos años se han registrado avances muy importantes en el tratamiento, como la introducción de la radioterapia y la quimioterapia, así como la creación de nuevos protocolos clínicos controlados y pautas más adecuadas para cada neoplasia y para cada paciente.

II. MARCO TEORICO

Las citopenias se definen como la disminución de un tipo celular sanguíneo, por debajo del rango normal, dentro de éstas se incluyen la anemia, leucopenia y trombocitopenia, las cuales se pueden presentar de forma aislada o asociadas.

Cuando se presenta disminución de dos tipos celulares se conoce como Bicitopenia.

La pancitopenia se define como la disminución en el número de todas las células hematopoyéticas de causas primaria hereditaria o adquirida. No es un diagnóstico, es un signo de una enfermedad que requiere un estudio minucioso y detallado. La historia clínica y el examen físico son cruciales para realizar el diagnóstico de certeza.

Las citopenias periféricas pueden deberse a una producción insuficiente de células en la médula ósea, a un incremento en su utilización periférica por destrucción o por pérdida sin una adecuada producción compensadora en la MO, o a una combinación de ambas.

La hematopoyesis puede fallar por destrucción de los progenitores (aplasia, infección), producción disminuida o ineficaz (mielodisplasia) y desplazamiento de la celularidad (fibrosis, metástasis).

Los síntomas asociados a las citopenias son habitualmente secundarios a ésta e independientes de la etiología, las citopenias leves pueden ser asintomáticas y detectarse de manera incidental.

Es esencial el estudio hematológico tanto en sangre periférica como en médula ósea ante la posibilidad de que las citopenias sean la manifestación de una hemopatía maligna o una aplasia.

Las anomalías en la médula ósea no necesariamente se reflejan de forma similar en la sangre periférica, de tal forma que una médula ósea normocelular puede

acompañarse de una sangre periférica con deficiencia de una o más líneas circulantes.

La médula ósea contiene células pluripotenciales con capacidad de autorenovación y diferenciación hacia formas maduras. Siempre que hay disminución en los precursores en la médula ósea habrá en sangre periférica disminución en la o las líneas comprometidas.

Anemia: se define como la disminución en el número de glóbulos rojos o hemoglobina o la masa de los glóbulos rojos circulantes. Como consecuencia hay una alteración en el transporte y entrega de oxígeno a los tejidos y el desarrollo de mecanismos compensadores. Las anemias se clasifican en base a las características morfológicas derivadas del análisis del cuadro hemático y el frotis de sangre periférica y al grado de respuesta medular, teniendo en cuenta el número de reticulocitos. El aspirado de médula ósea nos permite determinar la celularidad, maduración y composición de los elementos hematopoyéticos así como los depósitos de hierro, identificar agentes infecciosos o procesos neoplásicos.

Leucopenia: es el descenso de la cifra de leucocitos por debajo de sus valores normales, considerados en la población general entre $3,5$ y $10 \times 10^9/l$. Aunque el término es general y podría estar causado por la disminución de cualquier tipo de leucocitos, nos referiremos exclusivamente a la neutropenia, por su importancia en la susceptibilidad a infecciones.

Neutropenia: es un número absoluto de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$. La etiopatogenia está dada por una disminución en la producción de neutrófilos, desplazamiento del pool circulante al marginal o tisular, aumento de la destrucción periférica o una combinación

de las tres. Se pueden clasificar en neutropenias primarias congénitas, primarias adquiridas, y secundarias.

Plaquetopenia: se define como la disminución del número de plaquetas, cuyos mecanismos pueden ser disminución en la producción, aumento en la destrucción o secuestro. Las anomalías en la maduración de los megacariocitos se denominan dismegacariocitopoyesis y pueden observarse con cifras de plaquetas menores a 150mil. Las manifestaciones clínicas se presentan con cifras menores a 50mil y pueden ocurrir hemorragias que ponen en riesgo la vida con plaquetas por debajo de 20mil.¹

Valores normales del hemograma en Pediatría

Edad	Hb g/dl	Hto %	Leuc × 10 ⁹ /l	Nif × 10 ⁹ /l	Linf × 10 ⁹ /l	Mon × 10 ⁹ /l	Plaq × 10 ⁹ /l
RN a término	14,9-23,7	47-75	10-26	2,7-14,4	2,7,3	0,1-9	150-450
2 semanas	13,4-19,8	41-65	6-21	1,5-5,4	2,8-9,1	0,1-1,7	170-500
2 meses	9,4-13,0	28-42	5-15	0,7-4,8	3,3-10,3	0,4-1,2	210-650
6 meses	10,0-13,0	30-38	6-17	1-6	3,3-11,5	0,2-1,3	210-560
1 año	10,1-13,0	30-38	6-16	1-8	3,4-10,5	0,2-0,9	200-500
2-6 años	11,0-13,8	32-40	6-17	1,5-8,5	1,8-8,4	0,15-1,3	210-490
6-12 años	11,1-14,7	32-43	4,5-14,5	1,5-8	1,5-5	0,15-1,3	170-450
12-18 años:							
Mujer	12,1-15,1	35-44	4,5-13	1,5-6	1,5-4,5	0,5-1,3	180-430
Hombre	12,1-16,6	35-49	4,5-13	1,5-6	1,5-4,5	0,5-1,3	180-430

Diversas infecciones pueden producir citopenias: la sepsis bacteriana supone la causa no neoplásica más frecuente de pancitopenia en el mundo occidental. Numerosas infecciones virales pueden causar citopenias (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], parvovirus B19, citomegalovirus [CMV], virus de Epstein-Barr [VEB],

hepatitis...). También puede darse en otros cuadros, como la leishmaniasis visceral, la tuberculosis diseminada o la brucelosis

Dentro de unas de las patologías que se pueden presentar con citopenias, están también algunas neoplasias.³

El cáncer es un grupo de enfermedades, cada una con su propio nombre, su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. El cáncer se presenta cuando una célula en particular o un grupo de células comienza a multiplicarse y crecer de manera descontrolada anulando a las células normales de alrededor. En los niños este proceso se produce con mucha mayor rapidez que en los adultos. Esto se debe a que las células tumorales suelen ser embrionarias e inmaduras, y por lo tanto de crecimiento más rápido y agresivo.⁵

En general, los tipos más frecuentes de cáncer en la infancia se pueden dividir en dos grandes grupos: las enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas) y los tumores sólidos. Las enfermedades hematológicas incluyen las leucemias y los linfomas. La leucemia es un cáncer de la sangre que se origina en la médula ósea, por la proliferación incontrolada de blastos, que se acumulan en la médula ósea, desplazando el resto de células sanguíneas, es el cáncer infantil más frecuente.

Los linfomas son cánceres que se desarrollan a partir del sistema linfático, el cual forma parte del sistema inmunológico, que se encuentra en una serie de órganos como son el bazo, el timo, los ganglios, la médula ósea, entre otros. Un linfoma puede desarrollarse en cualquiera de estos órganos, pueden dividirse en Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, este último es más frecuente en los niños. Los tumores sólidos, no siempre implican el diagnóstico de cáncer, algunos son benignos y por tanto no cancerosos, mientras que en otros, las células son muy agresivas originando tumores

sólidos malignos, teniendo entre los más frecuentes a los del sistema nervioso central, Tumor de Wilms, Retinoblastoma, Osteosarcoma, sarcoma de Ewing.⁶

La leucemia representa un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, siendo el cáncer más frecuente en la infancia. Está caracterizada por la proliferación y el crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmadura (blastos) que han perdido su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y que poco a poco se vuelve una célula predominante en la médula ósea. Más de un 95% de las leucemias infantiles son agudas, y entre éstas predomina la leucemia linfoblástica aguda (LLA).⁷

La Leucemia reciente se caracteriza por la presencia de una población pequeña de células leucémicas (1×10^{12}) que se acumulan fundamentalmente en la médula ósea. Constituye la etapa inicial de una leucemia aguda y presenta signos y síntomas inespecíficos como son cansancio, fatiga, fiebre persistente inexplicable, dolores óseos o articulares, equimosis, anemia leve y procesos infecciosos de evolución tórpida que pueden simular algunos otros padecimientos no malignos como infecciones bacterianas o virales, anemias nutricionales y púrpura trombocitopénica idiopática. En esta etapa los estudios de laboratorio son normales o con alteraciones aisladas.

La Leucemia avanzada se caracteriza por una presencia importante de células leucémicas, que invaden todos los tejidos, incluso los menos accesibles como el sistema nervioso central y las gónadas, así como otros órganos implicados en la hematopoyesis como el hígado, bazo, ganglios linfáticos y timo. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio son muy características, cursando el paciente con síndrome

anémico, neutropénico, purpúrico, infiltrativo y metabólico. El diagnóstico diferencial se realiza con otros cánceres que afectan a niños de este grupo de edad y que pueden invadir la médula ósea, como son el neuroblastoma, linfoma, rhabdomyosarcoma, histiocitosis, algunas infecciones subagudas y crónicas como brucelosis tuberculosis, Epstein Barr y Citomegalovirus.⁴

Dentro de los factores de riesgo para presentar LA encontramos: peso >4000 gr al nacimiento, edad materna >35 años, edad paterna >40 años, historia materna de pérdidas fetales, exposición a radiación ionizante in útero y posnatal, exposición directa a hidrocarburos y pesticidas, alcoholismo durante el embarazo, tabaquismo durante el embarazo y hermano gemelo con leucemia aguda

Existen Síndromes de predisposición genética hereditaria para leucemia aguda entre estos se encuentran el Síndrome de Down, Anemia de Fanconi, Ataxia telangiectasia, Síndrome de Shwachman Diamond, Síndrome de Bloom, Disqueratosis congénita, Inmunodeficiencias.⁸

Con frecuencia la leucemia se describe como aguda (que crece rápidamente) o crónica (que crece lentamente). Casi todas las leucemias en niños son agudas.

Los dos tipos principales de leucemia aguda son:

- Leucemia linfocítica aguda (linfoblástica) (acutelymphocyticleukemia, ALL):

Alrededor de tres de cuatro leucemias en niños son ALL. Esta leucemia se origina de formas tempranas de linfocitos en la médula ósea.

- Leucemia mieloide aguda (acutemyelogenousleukemia, AML): este tipo de leucemia, también llamada leucemia mieloide aguda, leucemia mielocítica aguda o leucemia no linfocítica aguda representa la mayoría de los casos remanentes.

La AML se inicia a partir de las células mieloides que forman los glóbulos blancos (que no son linfocitos), los glóbulos rojos o las plaquetas.

- Leucemia de linaje híbrido o mixto: en estas leucemias poco comunes, las células tienen características de la ALL y de la AML. En niños, son generalmente tratadas como la ALL y usualmente responden a este tratamiento como la ALL.

Las leucemias crónicas son mucho más comunes en los adultos que en los niños. Suelen crecer más lentamente que las leucemias agudas, aunque también son más difíciles de curar. se pueden dividir en dos tipos:

- Leucemia mieloide crónica (chronicmyelogenousleukemia, CML): esta leucemia ocurre rara vez en niños.

- Leucemia linfocítica crónica (chroniclymphocyticleukemia, CLL): Esta leucemia se presenta muy pocas veces en los niños.

Leucemia mielomonocítica juvenil

La leucemia mielomonocítica juvenil (*juvenilemyelomonocyticleukemia*, JMML) es un tipo poco común de leucemia que no es crónica ni aguda. Se inicia a partir de las células mieloides, pero usualmente no crece tan rápidamente como la AML ni tan lentamente como la CML. Ocurre con más frecuencia en los niños de poca edad (menores de 4 años). Los síntomas pueden incluir palidez, fiebre, tos, hematomas o sangrado que ocurre fácilmente, dificultad para respirar (debido a la presencia de demasiados glóbulos blancos en los pulmones), y agrandamiento del bazo y de los ganglios linfáticos.⁹

La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años

de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es, con diferencia, la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemogénos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca.

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfocítica inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Existen distintas formas de clasificar a las LLA. Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. Solo una, la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), tiene una aceptación universal, aunque en la actualidad se utiliza poco. La que se utiliza en la actualidad distingue las LLA según el estadio madurativo de sus blastos (de células B y células T) y tiene implicaciones pronósticas.

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombocitopenia (equimosis, petequias) y

neutropenia (fiebre). El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede ser de días e, incluso, meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la MO, estos pacientes presentan dolores en huesos largos e incluso, artralgias que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas (hasta el 25% de los pacientes que debutan con LLA presentan dolores osteoarticulares).

La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son, generalmente, de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico y tienen una incidencia mayor de afectación del SNC al diagnóstico.

Ante un niño con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa.

Se debe explorar la presencia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, se deben palpar hígado y bazo, realizar una buena exploración neurológica y, en los varones, debemos palpar siempre los testículos.

En la mayoría de los pacientes que se diagnostican de LLA, lo primero que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él nos encontramos con una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombocitopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos. En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). El diagnóstico definitivo de

una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la MO. La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmara el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizara examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastinica.

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico y comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. La duración total es de dos años. El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Decimos que un paciente está en remisión completa cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de medula ósea. La medula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La fase de intensificación o consolidación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. La fase de mantenimiento es por períodos hasta de dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración

de mercaptopurina a diario y de metotrexate semanal. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas.

Como tratamiento al igual se menciona el Trasplante hematopoyético. Actualmente, las indicaciones de TPH en la LLA se resumen en: pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción, persistencia de enfermedad mínima residual tras la consolidación, hipodiploidia extrema al diagnóstico (<44 cromosomas), menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis, pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento) y recaída combinada o extramedular en los 18 primeros meses desde el diagnóstico.¹²

La Leucemia Mieloblastica Aguda es un grupo heterogéneo de leucemias que proceden de líneas celulares precursoras mieloides, eritroides, megacariocíticas y monocíticas. La leucemia mieloblástica aguda (LMA), aunque no es tan frecuente como la LLA (tan solo el 15-25% de las leucemias pediátricas), es la responsable del 30% de las muertes por leucemia en estas edades; esto es debido a la peor respuesta al tratamiento quimioterápico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas al diagnóstico y a la necesidad de tratamientos más agresivos, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos.¹⁰ En la LMA son más frecuentes los trastornos de la coagulación en forma de coagulación intravascular diseminada (LMA-M3), la afectación del SNC (LMA-M4 y M5), la hepatomegalia y/o esplenomegalia, la presencia de cloromas orbitarios, la infiltración gingival, la trombocitopenia y la hiperleucocitosis.

Tabla I. Diferencias principales entre las LAL y las LAM		
	LAM	LAL
Presentación clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas constitucionales más marcados (fiebre, anorexia...) - Sangrado mucosa oral, epistaxis, púrpura, petequias - Adenopatías 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre frecuente - Hepatoesplenomegalia y linfadenopatías como expresión de enfermedad extramedular - Petequias, púrpura - Dolores óseos
Morfología de los blastos en el subtipo más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> - Grandes - Núcleo irregular - Cromatina irregular - Citoplasma abundante con gránulos y bastones de Auer 	<ul style="list-style-type: none"> - Pequeños - Núcleo grande - Cromatina homogénea - Citoplasma escaso
Histoquímica	Mieloperoxidasa Sudán negro Esterasa inespecífica	Ácido periódico de Schiff Fosfatasa ácida (células T)
Inmunofenotipo	CD13, CD14, CD33	Cel. B: CD10, CD19, CD22, TdT Cel. T: CD3, CD7, CD5, CD2, TdT
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia intensiva - TPH en 1ª remisión completa (si donante familiar) - Corta duración (<9 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia menos intensa - TPH solo para recaídas y muy alto riesgo - Larga duración (2-3 años)
Pronóstico (supervivencia libre de enfermedad)	- Aprox. 60%	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo estándar: 85% - Alto riesgo: 75% - Lactantes <50%

TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos.

El diagnóstico diferencial de la leucemia en la edad pediátrica debe establecerse con los síndromes mononucleósicos y otras infecciones, principalmente virales y parasitarias; la Artritis juvenil idiopática y otras conectivopatías; la linfocitosis hemofagocítica; la pancitopenia por aplasia medular; las púrpura trombocitopénica idiopática y con la presencia de otros tumores infantiles que han diseminado a la médula ósea.

La importancia del diagnóstico precoz de la leucemia en niños radica en que el pronóstico es mejor cuando se inicia el tratamiento de manera precoz.¹¹

La tasa de supervivencia a 5 años para los niños con LLA ha aumentado significativamente con el tiempo y en general ahora es mayor de 85%. También la

tasa de supervivencia a cinco años general para niños con LMA ha aumentado con el tiempo y ahora está entre 60% y 70%. Sin embargo, las tasas de supervivencia varían dependiendo del subtipo de LMA y de otros factores. Los factores del paciente al momento del diagnóstico que se relacionan con una mejor supervivencia son la edad (de 1 a 9 años), el sexo (femenino) y no presentar infiltración a SNC.¹²

Los linfomas son enfermedades malignas, consecuencia de la proliferación neoplásica de las células linfoides. A diferencia de lo que ocurre con las leucemias, el proceso de malignización en los linfomas ocurre cuando la célula hematopoyética ya ha abandonado la médula ósea (MO). Se trata de un grupo heterogéneo de neoplasias, con una amplia variedad de formas de presentación clínica, que van desde formas pseudo-leucémicas, con afectación difusa del organismo, hasta otras puramente locales. Los linfomas suponen el tercer grupo de neoplasias por incidencia en la edad infantil, por detrás de las leucemias y de los tumores del sistema nervioso central.

El linfoma de Hodgkin (LH) representa el 7% de las neoplasias en la edad pediátrica y la supervivencia global es superior al 90%. Es excepcional en el lactante y es la neoplasia más frecuente entre los 15 y los 19 años de edad. La incidencia del LH varía según la región geográfica, el nivel socioeconómico y el estado inmunológico.

El 80% de los casos de LH en menores de 5 años de edad son niños; a los 12 años de edad, esta proporción se iguala y, entre los 15 y los 19 años de edad, la tendencia se invierte, el 80% de los casos son niñas. La Organización Mundial de la Salud distingue dos tipos de LH, el clásico y el LH nodular, de predominio linfocítico; éste se presenta habitualmente en estadios localizados y se comporta clínicamente de forma menos agresiva. El LH se presenta, clínicamente, como una masa adenopática no dolorosa

en la región cervical baja, supraclavicular o mediastínica. En ocasiones acompañadas de síntomas sistémicos, como son fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna. La masa mediastínica está presente en el 75% de los casos. No son excepcionales los fenómenos autoinmunes: anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia. El diagnóstico diferencial del LH incluye todas las causas de adenopatía, infecciosas, sistémicas o malignas, y la rapidez del proceso diagnóstico debe adaptarse a las características clínicas de la adenopatía y de los signos y síntomas acompañantes. Para su clasificación se emplea actualmente los estadios de Ann-Arbor modificados por Cotswolds. Para el diagnóstico además de una adecuada historia clínica, una extensa exploración física, se precisa la histología de una adenopatía completa. El PET y la RM de cuerpo entero están revolucionando el estudio de extensión del LH y, lo que es más importante, la valoración de la respuesta precoz al tratamiento. La MO se valorara mediante biopsia mejor que aspirado, pero solamente en aquellos casos con síntomas B o estadios III y IV. En los estadios I y IIA, la posibilidad de afectación es tan baja que no es necesario el examen. El objetivo de los protocolos actuales de tratamiento de LH es conseguir la curación por lo menos del mismo porcentaje de pacientes con menos efectos secundarios. Para ello, en Europa se ha desarrollado el primer estudio colaborativo internacional para el tratamiento del LH clásico en niños y adolescentes (EuroNet-PHL-C1) y en breve se iniciara un estudio para pacientes afectos de LH nodular de predominio linfocítico (EuroNet-PHL-LP). El protocolo EuroNet-PHL-C1, actualmente en estudio, se basa en los protocolos del grupo alemán. Clasifica a los pacientes en tres grupos terapéuticos (GT) de menor a mayor riesgo: GT 1, estadios I A/B y II A; GT2, estadios IE A/B, IIE A, II B y III A; y, por último

el GT3, que incluye los estadios IIE B, IIIE A/B, III B y IV. Todos los pacientes reciben dos ciclos de QT tipo OEPA (vincristina, etopósido, prednisona y doxorubicina); los pacientes de los GT 2 y 3 reciben 2 y 4 ciclos más, respectivamente.

Actualmente sobreviven más del 90% de los pacientes diagnosticados de LH mediante tratamientos combinados de quimioterapia. Los supervivientes de LH infantil presentan un exceso de morbimortalidad superior a la población general que persiste más allá de los 20 años de supervivencia. La incidencia acumulada a los 30 años de desarrollar una segunda neoplasia es del 11% para los varones y del 26% para las mujeres.

El Linfoma No Hodgkin se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye a todos los linfomas excepto el LH. Representa alrededor del 5% de todos los cánceres en los niños. La mayoría de los LNH pediátricos presentan translocaciones cromosómicas que producen proteínas de fusión que alteran los mecanismos de control del crecimiento y la maduración celulares, favoreciendo la oncogénesis. Existe población pediátrica de riesgo en cuanto a desarrollar LNH, la cual incluye a pacientes con: síndromes de inmunodeficiencia congénitos (ataxia telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X), síndromes de inmunodeficiencia adquirida y aquellos que se hallan bajo tratamiento inmunosupresor en razón de ser receptores de órganos. Los LNH son más frecuentes que los LH por debajo de los 10 años de edad. Predomina más en niños que en niñas. Durante la infancia, la incidencia de los distintos tipos de LNH varía. El linfoma de Burkitt (LB) es más frecuente entre los 5 y los 15 años de edad; la incidencia de linfoma linfoblástico (LL) es constante a lo largo de toda la infancia, y la incidencia de los linfomas de células

grandes, linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y linfoma anaplasico de células grandes (LACG), aumenta con la edad. La etiología de los LNH es prácticamente desconocida. La inmunodeficiencia, primaria o adquirida, es claramente un factor de riesgo para el desarrollo de LNH así como la asociación entre el VEB y los LNH. Los LNH en niños son enfermedades muy agresivas. Pueden debutar con cuadros clínicos extremadamente graves, como son: síndrome de la vena cava superior, compresión de la vía aérea, síndrome de lisis tumoral, insuficiencia respiratoria o cardiaca por derrames masivos, insuficiencia renal por afectación renal directa o de la vía urinaria, síndromes de compresión medular, etc. En los casos menos graves, la forma de presentación clínica dependerá de la localización.

Para establecer el diagnóstico, debe utilizarse el procedimiento menos invasivo. En caso de sospecha de un linfoma debe realizarse examen clínico exhaustivo con especial atención en: estado general, fiebre sobre 38°C, por al menos 7 días, pérdida de peso > 10%, en 6 meses, sudoración nocturna. Evaluar Hemograma y Mielograma, ya que una quinta parte de los pacientes debutan con pancitopenia debida a infiltración medular masiva. Por convenio, cuando la infiltración blastica a de la médula ósea (MO) supera el 25%, el paciente pasa a ser diagnosticado de leucemia aguda linfoblástica. Punción de derrames para estudio citológico e inmunofenotipo. En caso de derrames con células malignas y/o infiltración de médula ósea (> 25%), se puede establecer el diagnóstico por citomorfología e inmunofenotipo de las células. La biopsia permite hacer el diagnóstico definitivo. Solamente, si el diagnóstico no puede establecerse por estas técnicas, debe utilizarse la cirugía para obtener muestra para biopsia y estudio del tejido: Histología, Inmunohistoquímica, Biología molecular. (PCR) o FISH, para

detección de translocaciones cromosómicas específicas. Otros estudios a realizar son Rx tórax AP y lateral, en caso de masa mediastínica, TAC tórax. Citología de líquido cefalorraquídeo, ecotomografía de abdomen, pelvis, testicular u otra según necesidad. RNM cerebro en caso de signos neurológicos y/o blastos en LCR y/o linfomas de localización en cabeza y cuello. RNM médula espinal en caso de signos neurológicos. Radiografía local en caso de síntomas óseos locales. Cintigrama óseo con tecnecio, según tipo de linfoma. Cintigrama con galio, según tipo de linfoma. El tratamiento de los LNH pediátricos se basa en la poliquimioterapia administrada en un centro de oncología pediátrica. El papel de la RT en el tratamiento de los LNH es muy limitado. Está indicada en los casos con afectación del SNC y como tratamiento de consolidación local en casos de recaída o refractariedad. El trasplante de médula ósea autólogo o alogénico, con regímenes de QT de acondicionamiento de baja intensidad o estándar, es el tratamiento de elección de las recidivas en la mayoría de los casos de LNH pediátricos. El mayor factor pronóstico en los LNH es el estadio clínico. Alrededor del 90% de los niños con LNH pueden ser curados.¹³

Algunos tumores sólidos durante su evolución pudieran presentar algún tipo de citopenia, dentro de los más comunes se encuentran el nefroblastoma, tumores del sistema nervioso central, Osteosarcoma, entre otros, por lo que el diagnóstico diferencial de las leucemias que son las más comunes incluiría a cualquier neoplasia que pudiera incluir dentro de su cuadro clínico alguna citopenia.

Otra de las patologías que de igual forma se tratan en el servicio de Oncología y que cursa con citopenias es la Histiocitosis de células de langerhans. En esta enfermedad

se observa una proliferación de células de Langerhans patológicas (CLP), que a diferencia de las habituales de la piel, se las ve redondas, funcional e inmunofenotípicamente inmaduras rodeadas de eosinófilos, macrófagos y linfocitos, y a veces de células gigantes multinucleadas. Tiene una incidencia anual estimada en 2 a 10 casos por millón de niños menores de 15 años, no presenta predilección por sexo y el pico de incidencia se encuentra entre 1 y 3 años de edad. No está claro si la HCL se debe a una transformación maligna o a una desregulación inmune de las CL. La histopatología de las lesiones y la clínica sugieren la participación de citoquinas en su patogenia. En las lesiones óseas se produce Interleuquina 1 (IL1), la cual estaría involucrada en la destrucción ósea. Además, la IL-1 parece ser una de las moléculas necesarias para la diferenciación y migración de la célula de Langerhans normal de la piel hacia el ganglio linfático.

La presentación clínica de esta patología es muy variada. La clínica más frecuente involucra piel y huesos, usualmente con una lesión dolorosa. Puede haber otros síntomas como fiebre, pérdida de peso, diarrea, edemas, disnea, polidipsia y poliuria. Característico de las formas más graves de HCL con bicitopenia o pancitopenia. Mayormente, la trombocitopenia marca la severidad. Puede demostrarse la presencia de CL CD1a en PAMO y biopsia de MO, pero son escasas y difíciles de interpretar. La anemia ferropénica o asociada a procesos crónicos es frecuente y no indica afectación del sistema hematopoyético. Dentro de los exámenes complementarios se deben incluir hemograma con recuento plaquetario, eritrosedimentación, proteinograma electroforético, hepatograma con gama glutamiltranspetidasa, urea, creatinina, ionograma, ferritina, coagulograma y fibrinógeno. En el Hemograma generalmente

encontramos anemia: hemoglobina <10g/dl, lactantes <9g/dl (no debida a otras causas), leucopenia: leucocitos <4000/l y trombocitopenia: plaquetas <100000/l. Es importante evaluar en un examen de orina la densidad y osmolaridad urinaria.

Estudios de imágenes a solicitar son: ecografía abdominal, radiografía de tórax y radiografías del esqueleto (que incluya frente y perfil de cráneo y columna vertebral).

La biopsia es el “gold standard” para el diagnóstico, en donde se buscara la presencia del CD1a y/o CD207.

Para aquellos casos en donde se encuentre afectado algún órgano de riesgo o bien sea multisistémica, el tratamiento es mucho más agresivo, ya que se emplea quimioterapia citotóxica, existiendo diversos protocolos propuestos y estudiados por la Sociedad Internacional de Histiocitosis (Histiocyte Society, HS). Los esquemas incluyen combinación de drogas como vinblastina-prednisona, citarabina-prednisona, hasta tratamientos de segunda línea con 2clorodeoxiadenosina-citarabina.¹⁴

La aplasia medular adquirida es el resultado de la destrucción autoinmune de las células madre hematopoyéticas. El desencadenante es casi siempre desconocido, aunque se ha asociado a infecciones y reacciones idiosincrásicas a medicamentos.

Los síndromes mielodisplásicos son un conjunto de alteraciones clonales de la célula madre hematopoyética. Conducen a una hematopoyesis ineficaz, con fenómenos de displasia en médula ósea y pancitopenia en sangre periférica. La hemoglobinuria paroxística nocturna se debe a la producción de hematíes más susceptibles a la acción del complemento. Los síndromes mielodisplásicos y la hemoglobinuria paroxística nocturna son causa de aplasia medular, y se consideran cuadros preneoplásicos, ya que pueden transformarse en leucemias de estirpe mieloide.

Los síndromes de activación macrofágica son trastornos inmunitarios con acúmulo de linfocitos T y macrófagos activados. Cursan con fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias; en médula ósea se pueden ver fenómenos de hemofagocitosis, por lo que también son conocidos como síndromes hemofagocíticos. La mayoría son secundarios a infecciones, procesos reumatológicos o neoplasias. La forma primaria, conocida como linfocitosis hemofagocítica, se debe a una alteración de la citotoxicidad mediada por perforinas.

La anemia megaloblástica, en la mayoría de los casos por déficit de vitamina B12, supone una de las causas más importantes de pancitopenia en los países en vías de desarrollo.

Algunas metabolopatías, como la esfingolipidosis de Gaucher, pueden incluir pancitopenia dentro de sus manifestaciones.

Por último existen las citopenias autoinmunes, las cuales son enfermedades que se caracterizan por la disminución en sangre periférica del número de plaquetas, hematíes y/o neutrófilos en pacientes que carecen aparentemente de antecedentes u otra patología que explique dicha citopenia, como consecuencia de una respuesta inmune aberrante del huésped dirigida contra antígenos propios. Dado que la mayoría de las citopenias periféricas aisladas son "idiopáticas", el screening de un desorden sistémico subyacente no infeccioso como las enfermedades autoinmunes sistémicas o las inmunodeficiencias primarias se suele basar en la historia clínica y el examen físico. Es sabido que las inmunodeficiencias primarias (IDP) se caracterizan por una elevada susceptibilidad a infecciones crónicas o recurrentes como también al

desarrollo de cáncer, a una inflamación excesiva y/o formación de granulomas y a enfermedades autoinmunes. Es de destacar que cualquiera de estas características clínicas puede ser la forma de presentación y por años la única manifestación de una IDP, y que el diagnóstico correcto conlleva una evaluación, seguimiento y tratamiento adecuados por un inmunólogo, disminuyendo la alta morbimortalidad asociada a estas enfermedades. Las IDP que más frecuentemente se asocian a citopenias autoinmunes son las inmunodeficiencias humorales (sobre todo el Déficit Selectivo de IgA, la Inmunodeficiencia Común Variable, los Defectos en el cambio de isotipo de cadena pesada de inmunoglobulina <Síndrome de HiperIgM>) y enfermedades autoinmunes monogénicas (síndrome de linfoproliferación con autoinmunidad <ALPS>, Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica <APS tipo 1>, Síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X <IPEX>). También hay que tomar en cuenta, entre otros, al Síndrome de Wiscott Aldrich y a las inmunodeficiencias combinadas. Los mecanismos Inmunes que causan estas citopenias son varios, y se relacionan principalmente con los defectos del sistema inmune que subyacen a cada inmunodeficiencia en particular, siendo importantes el defecto en el desarrollo de linfocitos B maduros y de memoria, la pérdida de restauración de la homeostasis del sistema inmune una vez activado y defectos en la población de células T reguladoras; muchos de los cuales se asocian a fallas en los mecanismos de tolerancia. La respuesta de las citopenias a los tratamientos estándares es variable según el linaje involucrado y la patología subyacente y debe consensuarse con el inmunólogo. Deben considerarse las IDP en

el diagnóstico diferencial de las citopenias autoinmunes, sobre todo cuando éstas son recurrentes, crónicas o de difícil tratamiento.¹⁵

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de urgencias se reciben pacientes con una gran variedad de síntomas, dentro de los principales, fiebre y palidez de tegumentos, lo que conlleva en la mayoría de los casos a la realización de una biometría hemática, donde se observan alteraciones hematológicas de manera frecuente. Éstas pueden tener múltiples etiologías, de las cuales las más frecuentes son infecciosas y oncológicas.

Las leucemias son las neoplasias más frecuentes asociadas a la presencia de citopenias. Su detección oportuna mejora el pronóstico ya que permite iniciar el tratamiento en forma temprana, disminuyendo el porcentaje de mortalidad.

¿SON LAS CITOPENIAS UN FACTOR PREDICTIVO PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES ONCOLOGICAS EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRON?

I. JUSTIFICACION

Hoy en día el cáncer es la segunda causa más frecuente de mortalidad infantil con edades comprendidas entre 1 y 15 años. En las últimas décadas se han hecho importantes progresos en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. En el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, se cuenta con el servicio de Oncología, el cual atiende en promedio 70 casos nuevos de neoplasias por año, dentro de las principales son las leucemias representando más del 60%, se realiza desde diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los mismos.

A todos los pacientes con citopenias identificadas en el servicio de urgencias e ingresados en la unidad Oncológica se investigó la relación con Neoplasias como leucemias, linfomas y tumores sólidos.

La importancia de este estudio radica en que podamos observar si las citopenias predisponen a corto o largo plazo a la presentación de alguna Neoplasia o si se relacionan a otras enfermedades.

Lo anterior apegado en lo dispuesto a las guías de práctica clínica de Leucemia y linfomas en la infancia, así como del programa anual del servicio de oncología.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar las citopenias como factor predictivo de enfermedades oncológicas en menores de 15 años en el Hospital Del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón 2014 a 2015

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar la relación de pacientes con citopenias en quienes se diagnosticó alguna enfermedad Oncológica.
2. Describir los factores asociados además de las citopenias para el desarrollo de Neoplasias.
3. Identificar de las citopenias cuál fue la que se presentó con mayor frecuencia en el desarrollo de enfermedad Oncológica.
4. Describir enfermedades asociadas a las citopenias en quienes se descartó Neoplasia.

VII. HIPOTESIS

H₀₁: Las citopenias no son un factor predictivo para el desarrollo de enfermedades Neoplásicas en menores de 15 años.

H₁₁: Existe relación entre las citopenias y la presentación de enfermedades oncológicas en menores de 15 años.

En los objetivos descriptivos 2, 3 y 4 por ser descriptivos no se realizó hipótesis

VIII. METODOLOGIA

a) Diseño del estudio:

Un estudio observacional, biespectivo, longitudinal y analítico.

b) Unidad de observación

Todos los pacientes menores de 15 años que presentaron citopenias a su ingreso en el servicio de Urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

c) Universo de trabajo

El universo se constituyó por el total de pacientes que se recibieron en el servicio de Urgencias durante 2014 a junio 2015 fue de 43 pacientes con citopenias.

d) Cálculo de la muestra y sistema de muestreo.

De un Universo de 43 pacientes que se reciben al año en el hospital del niño Dr. Rodolfo, se hizo el cálculo de la muestra estadística considerando el 5% del margen de error y un nivel de confianza del 95%, encontrando un tamaño de muestra de 39 pacientes de los cuales 5 no se recuperaron los expedientes, 4 les faltó

laboratoriales de inicio, anexados al expediente. Así se constituyó una muestra de 30 pacientes.

e) Definición de las variables

Variables independientes

- Edad: estado cronológico de los individuos menores de 15 años.
- Sexo: Masculino, femenino.
- Lugar de procedencia: municipio o estado donde habita el paciente con citopenias.
- Antecedentes heredofamiliares de citopenias: madre, padre, hermanos, tíos o abuelos que tengan antecedente de citopenias o neoplasias.
- Antecedentes personales de citopenias.
- Uso de fertilizantes y pesticidas por la familia,
- Síndrome febril.
- Síndrome infiltrativo (adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia)

Variables dependientes

Pacientes menores de 15 años con citopenias en quienes se confirmó diagnóstico oncológico.

Definición y operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	indicador	Escala de medición	Fuente
Citopenia	Disminución de un tipo celular de la sangre, por debajo del rango normal	No aplica	Leucocitos totales < 4500 cels. Y por rango de edad, hb por debajo de 10 gr/dL, plaquetas menores a 150 000	Células por mm ³ . Gr/dL Cuantitativa	Expedient e clínico
Factores asociados para el desarrollo de neoplasias	Sustancias químicas físicas y orgánicas o clínicas, además de los antecedentes familiares que pueden asociarse a una neoplasia	No aplica	Usado o no usado	Cualitativa	Expedient e clínico

f) Estrategia de trabajo clínico:

Se incluyeron pacientes menores de 15 años de edad que acudieron al servicio de Urgencias del Hospital Regional de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” con diagnóstico de citopenias que evolucionó con la presencia de enfermedad oncológica o se descartó esta, se analizaron antecedentes familiares de citopenias y de neoplasias. Las variables se recolectaran mediante

el uso de una hoja de recolección de datos (anexo 1) y se vaciaron en el sistema Access y se utilizó el sistema estadístico SPSS para estadística descriptiva.

g) Criterios de Inclusión.

- Pacientes menores de 15 años de edad de ambos sexos.
- Pacientes que acudieron al servicio de urgencias y fueron hospitalizados para diagnóstico definitivo en el HNRNP.
- Pacientes que en la biometría hemática presentaron citopenias

h) Criterios de Exclusión.

- Pacientes mayores de 15 años
- Pacientes con citopenias crónicas, con diagnóstico ya establecido que reingresaron al HNRNP

i) Criterios de Eliminación

- Expedientes incompletos.

j) Método de recolección y base de datos

Se revisaron los expedientes clínicos de la muestra de pacientes citopenicos menores de 15 años manejados en el HNRNP. Se vaciaron en una base de datos del sistema SPSS y se procedió a la elaboración de cuadros concentradores de información.

k) Análisis estadístico

Para elaborar los primeros cuadros se utilizó estadística descriptiva, Chi cuadrada, Kruskal-Wallis.

l) Consideraciones éticas

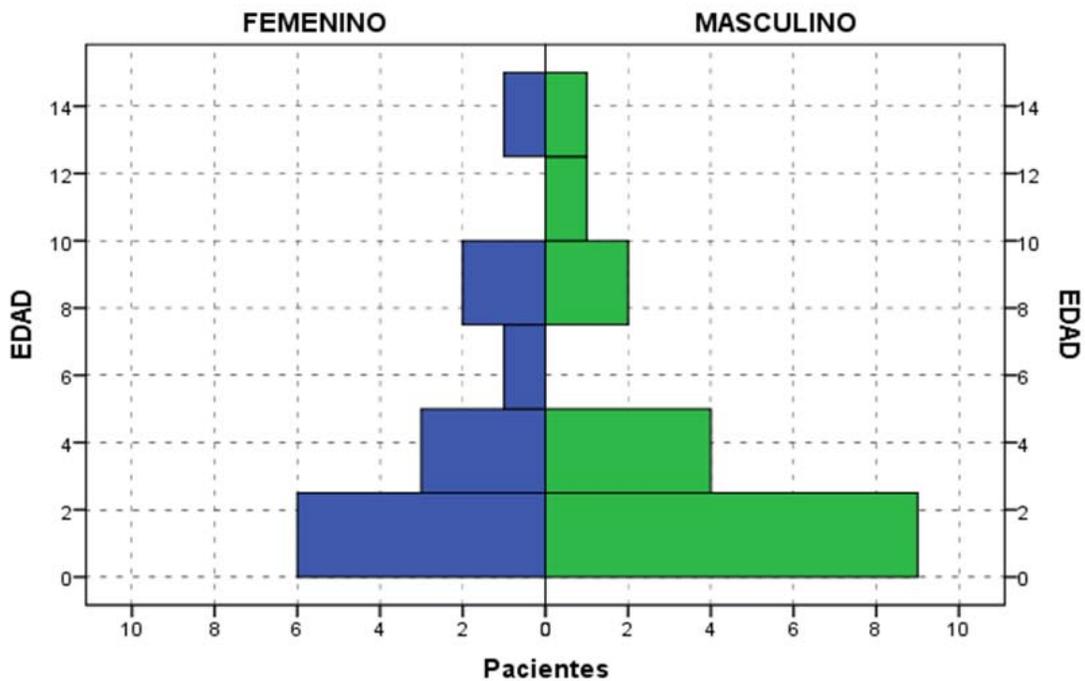
Los resultados son confidenciales y manejados exclusivamente con fines académicos. Se obtuvo la información empleado en este trabajo a través de expedientes clínicos, por lo que no se informó a los familiares acerca del estudio realizado. Por ningún motivo se publicaron los nombres de los sujetos ni referencias personales que puedan hacer alusión a ellos. La información aportada por el estudio no se utilizará con fines ajenos a la naturaleza del mismo. El estudio cumple con el principio de no maleficencia ya que no pone en riesgo la integridad física ni moral de los pacientes y busca el mayor beneficio para la población infantil. El

presente estudio contempla lo dispuesto en la Ley general de salud 2013, en las normas de bioética internacional en investigación biomédica y la declaración de Helsinki 2013.

IX. RESULTADOS

De los 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este trabajo, se distribuyeron de acuerdo con sexo y edad, encontrando como muestra la figura 1, un predominio en el sexo masculino (17 pacientes), que en el sexo femenino (13 pacientes), con predominio del grupo de edad entre los 2 meses a 3 años.

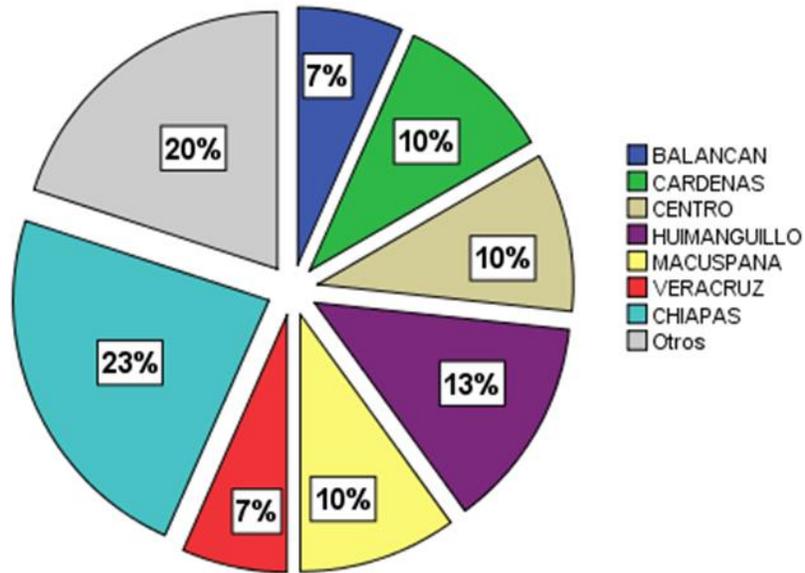
Figura 1. Distribución por edad y sexo de pacientes con citopenias



Fuente: 30 pacientes con citopenias del HRAEN RNP 2014-2015

En la Figura 2 se muestra el lugar de procedencia de los paciente ingresados con diagnóstico de Citopenias, observando un predominio del 23% de pacientes procedentes del estado de Chiapas. En el estado de Tabasco el municipio con mayor número de ingresos fue el de Huimanguillo con 13%, seguido del de Centro, Macuspana y Cárdenas, todos con un 10%. Pudimos constatar que en el Hospital se reciben pacientes de otros estados como Chiapas, Veracruz y Campeche principalmente.

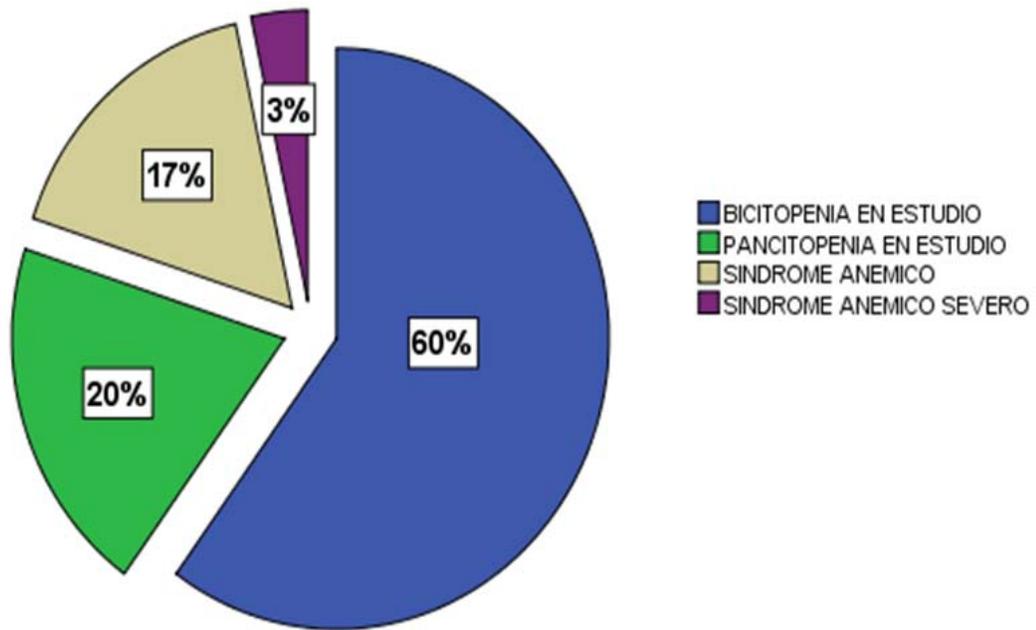
Figura 2. Lugar de Origen de los pacientes con citopenias



Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014-2015

En la Figura 3 se muestra a los 30 pacientes ingresados al servicio de Urgencias con diagnóstico de citopenias, donde se observa que el diagnóstico predominante fue Bicitopenia con un 60%, encontrando predominantemente plaquetopenia y anemia juntos, seguido de pancitopenia en el 20% de los casos y por último la hipoplasia a una serie.

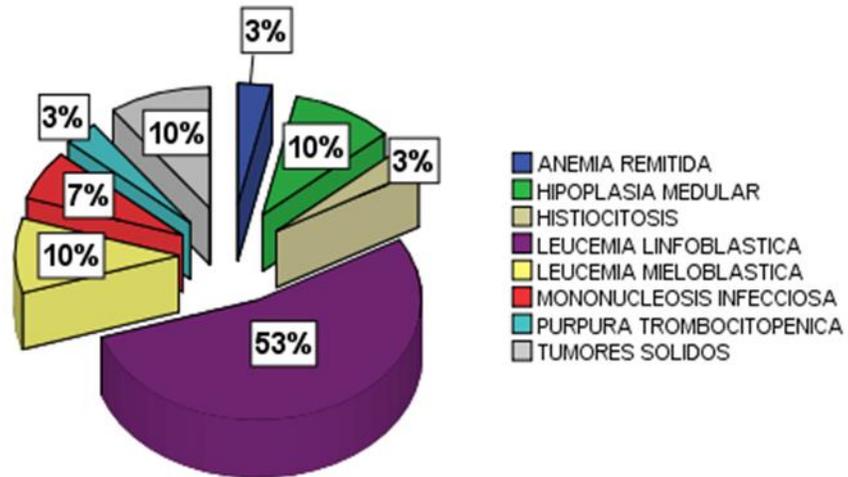
Figura 3. Diagnóstico de ingreso de los pacientes con citopenias



Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014-2015

De los pacientes ingresados en el servicio de Urgencias con diagnóstico de Citopenias, al finalizar el protocolo de estudio se encontró como diagnóstico final predominante la Leucemia Linfoblástica con un 53% (16 pacientes), seguida de Leucemia mieloblástica, tumores sólidos e hipoplasia medular, todas con un 10%, y de las causas infecciosas solo se reportaron 2 casos (7%), como se representa en la Figura 1.

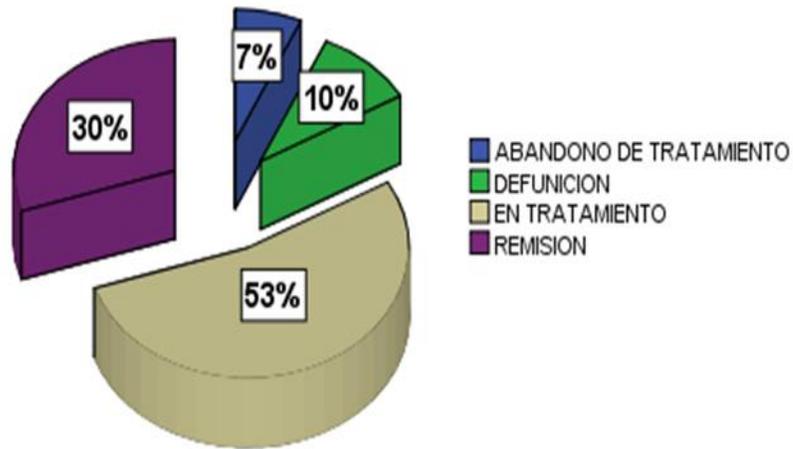
Figura 4. Diagnóstico final de los pacientes con citopenias



Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014-2015

En la Figura 5 se muestra la evolución de los pacientes ingresados con diagnóstico de Citopenias encontrando que el 53% están recibiendo tratamiento actualmente, seguido por un 30% donde se obtuvo remisión de la patología, 10% de los pacientes fallecieron y un 7% abandonó el tratamiento.

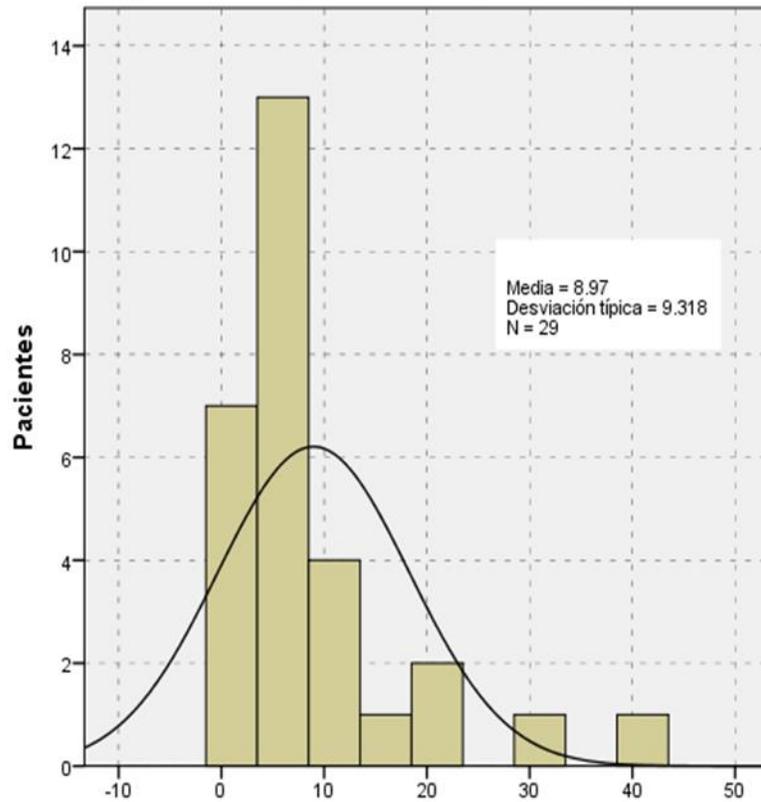
Figura 5. Evolución de los pacientes con citopenias



Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014-2015

En relación al tiempo en que se realizó el diagnóstico del paciente desde su ingreso se elaboró un Histograma donde se aprecia una media de 8.97 días que se requirieron para establecer el diagnóstico final en los pacientes, ya sea mediante aspirados de medula ósea, biopsias, estudios dirigidos a patología infecciosa y de imagen, mostrado en la Figura 6.

Figura 6. Histograma del tiempo de diagnóstico final



Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014-2015

En la Tabla 1, Se realizó el análisis entre los factores relacionados con el riesgo de padecer Leucemia y se encontraron solo tres factores significativos, que son hipoplasia a una serie, bicitopenia y la presencia de adenopatías. En este grupo de pacientes no encontramos asociación significativa con el uso de pesticidas, pancitopenia, fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia.

Tabla 1. Factores asociados a leucemias en pacientes que presentaron citopenias a su ingreso			
Factores asociados	^a X ²	GL	p=
Uso de pesticidas en domicilio	1.727	1	0.189
Uso de Fertilizantes en domicilio	0.015	1	0.901
Hipoplasia a una serie	12.523	1	0.0001
Bicitopenia	0.558	1	0.455
Pancitopenia	4.197	1	0.04
Fiebre al inicio	2.311	1	0.128
Hepatomegalia	0.093	1	0.761
Esplenomegalia	0.031	1	0.861
Adenopatias	9.402	1	0.002
a. Prueba de Kruskal-Wallis			
b. Variable de agrupación: leucemias			

Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014 – 2015

En todos los pacientes ingresados con citopenias se analizaron las biometrías hemáticas, tanto al ingreso como una vez iniciado el tratamiento, observándose mejoría en los parámetros, principalmente aumento en la Hemoglobina y plaquetas, y disminución de los blastos cuando estaban presentes, como se aprecia en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de la biometría hemática en pacientes con citopenias al ingreso y con tratamiento		
Parámetro	Ingreso	Con tratamiento
Hemoglobina	7	11
Leucocitos totales	15,970	5,654
Neutrofilos	2,400	2,349
Linfocitos	7,891	2,800
Plaquetas	64,597	123,918
Blastos	5,150	8

Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014 - 2015

En los 30 pacientes estudiados, se analizaron las características clínicas encontradas a su ingreso teniendo como principal síntoma la Fiebre y la presencia de Adenopatías, ambas con un 63.3% (19 pacientes), seguidas de Hepatomegalia 60% y Esplenomegalia 43.3%, como lo muestra la Tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas de pacientes con citopenias al ingreso		
Característica	Núm	%
Fiebre	19	63.3
Hepatomegalia	18	60
Esplenomegalia	13	43.3
Adenopatías	19	63.3

Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014 - 2015

En la tabla 4 se describen las citopenias encontradas en los pacientes con padecimientos Oncológicos, la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) fue la neoplasia más encontrada con un total de 16 casos, de los cuales 11 presentaron bicitopenia y 5 pancitopenia. La Leucemia Mieloblástica aguda se presentó en 3 pacientes, de los cuales 2 debutaron con bicitopenia y 1 con pancitopenia. Los tumores sólidos se presentaron en tres pacientes, todos con hipoplasia a una serie (anemia). Hubo un caso de Histiocitosis de células de Langerhans que presentaba bicitopenia en el hemograma.

Tabla 4. Citopenias encontradas en los padecimientos Oncologicos				
Series afectadas	LLA	LMA	TUMORES SOLIDOS	HISTIOCITOSIS
Hipoplasia a una serie			3	
Bicitopenia	11	2		1
Pancitopenia	5	1		

Fuente: 30 pacientes del HRAEN RNP 2014 - 2015

X. DISCUSION

En el presente estudio no se encontraron antecedentes personales de importancia en los pacientes con citopenias, lo cual permite inferir que la mayoría de los pacientes eran sanos, antes de su ingreso. La mayoría de los pacientes pertenece al sexo masculino (56.6%), a diferencia de lo reportado en otras series.¹

La principal etiología de citopenias, fue cáncer, predominando la Leucemia linfoblástica aguda, que como es bien conocido es el cáncer más común en los niños². La literatura hace mención que la leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende el 80% de todas las leucemias agudas en la edad pediátrica, en nuestros pacientes estudiados la hallamos en un 53%, representando la mayoría de los pacientes estudiados¹⁶.

La bicitopenia de serie roja y megacariocítica se observó con mayor frecuencia en pacientes con LLA, a diferencia de otros estudios en los que predominó la pancitopenia en el mismo grupo.

La ocupación de la médula ósea por blastos desplaza la hematopoyesis normal, lo que se manifiesta como pancitopenia en sangre periférica. Otras neoplasias, como linfomas, neuroblastomas o sarcomas, pueden dar metástasis a médula ósea, con el mismo resultado, por lo que diversos estudios han asociado la presencia de pancitopenia con enfermedades neoplásicas.⁵

XI. CONCLUSIONES

En los pacientes menores de 15 años ingresados al Hospital de Alta Especialidad Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el servicio de Urgencias con diagnóstico de Citopenia en estudio, se obtuvo un diagnóstico Oncológico, siendo la Leucemia linfoblástica aguda la más frecuente. Otras causas de citopenias fueron las infecciosas y la hipoplasia medular. No se logró establecer la relación con antecedentes hereditarios ni factores

asociados a citopenias y neoplasias. La bicitopenia fue la alteración más frecuente en los pacientes con diagnóstico oncológico.

La presencia de citopenia en un niño obliga a realizar estudios exhaustivos en una unidad pediátrica especializada, para descartar etiologías graves y susceptibles de tratamiento urgente.

Para el diagnóstico definitivo es preciso realizar estudios de sangre periférica, que incluyan hemograma y frotis y, en la mayoría de los casos, aspirado de médula ósea y/o biopsia.

No se conoce en este momento una forma de prevención para el cáncer infantil, por lo que la detección y tratamiento oportunos mejoran el pronóstico. En todo paciente con bicitopenia deberá descartarse la presencia de cáncer.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

¹ Enrique Andrade R, CITOPENIAS: Anemia, leucopenia y trombocitopenia PANCITOPENIA 2006; 1-16.

² Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BMC Cáncer 2011; 11:355-366.

³ Pérez Hurtado JM, González Carrasco N. Leucemia aguda linfoblástica aguda en el niño. En: Gómez de Terreros I, editor. Atención Integral a la Infancia con Patología Crónica. 1.ª edición. Granada: Alhulia; 2002. p. 787-842.

⁴ Ortiz V.M, Esquivel J, Ellis A, E, Neme GA. Frecuencia de enfermedades neoplásicas en el Hospital Regional de Alta especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de la ciudad de Villahermosa, Tabasco en el periodo 2007 al 2009 Salud en Tabasco, 2010; 16 (1): 875 – 882.

⁵ Paredes Aguilar R. Leucemia Aguda en: El niño con cáncer. Rivera-Luna R, ed. ETM México 2007, pág. 41-60

⁶ Paredes Aguilera r, Taboada Meza c., y cols. Guía de práctica clínica diagnóstico temprano y oportuno de leucemia aguda en la infancia y adolescencia, catalogo maestro de Guías de práctica clínica www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html 1-22.

⁷ Mejía AJM, Ortega AMC, Fajardo GA. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. Revista Med IMSS 2005; 43: 323-33

⁸ National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. 2014. Accessed www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/healthprofessional on January 30, 2015.

⁹ Unidad de Cáncer Ministerio de Salud. ¿Cuándo sospechar cáncer en el niño y cómo derivar? Capacitación a equipos de salud del nivel de atención Primaria, Secundaria y Servicios de Urgencia. www.minsal.cl/cancer. 2004.

¹⁰ García Bernal M., Badell Serra I, Leucemia en la infancia: signos de alarma. An Pediatr Contin. 2012; 10(1):1-7.

¹¹ Campana D, Pui CH. Chapter 96: Childhood leukemia. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier: 2014.

¹² Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014

¹³ Sánchez de Toledo Codina J, Sabado Álvarez C. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, *Pediatría Integral* 2012; XVI (6): 463-474.

¹⁴ Casanovas A, Elena G, Rosso D, Histiocitosis de células de Langerhans; *HEMATOLOGÍA • Volumen 18 N° 1*: 60-66, 2014

¹⁵ Naseem S, Varma N, Das R, Ahluwalia J, Sachdeva MU, Marwaha RK. Pediatric patients with bicytopenia/pancytopenia: review of etiologies and clinic-hematological profile at a tertiary center. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54:75-80.

¹⁶ Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* 2012; XVI(6): 453-462

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

- a) Responsable del estudio:
Dra. Soledad del Carmen Pèrez Caamal

- b) Directores de la tesis:
Dra. Perla Citlali Simòn González
Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

RECURSOS MATERIALES

- a) Físicos
 - I. Expedientes clínicos
 - II. Base de datos
 - III. Computadora
 - IV. Internet

- b) Financiero
Ninguno

XIV EXTENSION

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES CITOPENIAS COMO FACTOR PREDICTIVO DE ENFERMEDADES ONCOLOGICAS EN < 15 AÑOS DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO "DR.RODOLFO NIETO PADRON"												
ACTIVIDADES	7/10/14	7/11/14	7/12/14	7/1/15	7/2/15	7/3/15	7/4/15	7/5/15	7/6/15	7/7/15	7/8/15	7/9/15
DISEÑO DEL PROTOCOLO	■											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO		■										
CAPTACION DE DATOS		■	■	■	■	■	■	■	■	■		
ANALISIS DE DATOS							■	■	■	■		
DISCUSION								■	■	■		
CONCLUSIONES								■	■	■		
PROYECTO DE TESIS										■		
ACEPTACION DE TESIS										■		
EDICION DE TESIS										■		
ELABORACION DE ARTICULO											■	
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA												■

XVI ANEXOS

CITOPENIAS COMO FACTOR PREDICTIVO ONCOLOGICO		
EXPEDIENTE	HEMOGLOBINA IN	ASP BASOFILOS
NOMBRE	LEUCOCITOS TOTALES IN	ASP EOSINÓFILOS
EDAD	NEUTROFILOS IN	ASP MONOCITOS
SEXO	LINFOCITOS IN	ASPLINFOCITOS
LUGAR DE ORIGEN 109	PLAQUETAS IN	ASP BLASTOS
USO DE PESTISIDAS DOM	BLASTOS IN	ASP PRONOR
USO DE FERTILIZANTES	HEMOGLOBINA 2A	NORMOBLAS
FAM CON NEOPLASIA 111	LEUCOCITOS TOTALES 2A	ASP MEGAC/
FECHA DE INGRESO	NEUTROFILOS 2A	CELULARIDAI
FECHA DIAGNOSTICO	LINFOCITOS 2A	HALLAZGOS
DIAS DE ESTANCIA HOSPITAL	HEMOGLOBINA 2A	INFILTRACIÓN POR BLASTOS
HIPOPLASIA UNA SERIE	PLAQUETAS22A	DX ONCOLOGICO 117
BICITOPENIA	BLASTOS2a	BIOPSIA
PANCITOPENIA	ASP PROMIELOCITOS	RESULTADO BIOPSIA :
FIEBRE AL INICIO	ASP MIELOCITOS	TRATAMIENTO 121
HEPATOMEGALIA	JUVENILES	EVOLUCION 123
ESPLENOMEGALIA	BANDAS	
ADENOPATIAS	ASP SEGMENTADOS	
Dx INGRESO 113		