

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**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
PEDIATRIA**

**TITULO:
COMPORTAMIENTO CLINICO DE LOS PACIENTES
CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA EN EL HOSPITAL
DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRON ENERO 2010
– MAYO 2016**

**ALUMNO:
DR. HECTOR FELICIANO CRUZ RIOS**

**DIRECTOR (ES):
DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Noviembre del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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
SECRETARÍA 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:
COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES
CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA EN EL HOSPITAL
DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRÓN ENERO 2010
– MAYO 2016**

**ALUMNO:
DR. HECTOR FELICIANO CRUZ RIOS**

**DIRECTOR (ES):
DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ
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: DR. HECTOR FELICIANO CRUZ RIOS
FECHA: NOVIEMBRE DE 2016

Villahermosa, Tabasco. Noviembre del 2016

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Alejandra y Feliciano quienes con su amor, cariño me han apoyado en todo momento de mi vida, me han enseñado el valor de la vida, y han forjado la persona que soy, a ellos va dedicado este sueño hecho realidad, porque por ellos he llegado hasta este lugar, gracias por confiar en mí, creer en mí y sobre todo estar siempre conmigo.

A mis hermanos Gerardo, Lía que son una fortaleza en mi vida y a mis amigos que me han apoyado en todo momento incondicionalmente.

A Dios padre eternamente agradecido por permitirme ser un instrumento de su grandeza y conocimiento al darme la bendición de ser médico.

A mis hijas Yarumi, Jennyfer por ser la sonrisa y alegría de mi vida, a Coral por su paciencia, bendiciones y enseñanzas que a dado a mi vida.

A Elisa agradecido por motivarme a creer y confiar en mí y enseñarme a nunca dejar de confiar en Dios, y siempre dar lo mejor en todo momento,, gracias por este apoyo incondicional del cual hoy esta meta es una realidad.

Héctor F. Cruz Ríos

**“Si lo puedes soñar, lo puedes lograr”
Walt Disney**

INDICE

I	RESUMEN	1
II	ANTECEDENTES	2
III	MARCO TEORICO	9
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
V	JUSTIFICACION	22
VI	OBJETIVOS	23
	a. Objetivo general	23
	b. Objetivos específicos	23
VII	HIPOTESIS	24
VIII	METODOLOGIA	25
	a. Diseño del estudio.	25
	b. Unidad de observación.	25
	c. Universo de Trabajo.	25
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	25
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	26
	f. Estrategia de trabajo clínico	28
	g. Criterios de inclusión.	28
	h. Criterios de exclusión	28
	i. Criterios de eliminación	28
	j. Métodos de recolección y base de datos	29

	k. Análisis estadístico	29
	l. Consideraciones éticas	29
IX	RESULTADOS	30
X	DISCUSIÓN	40
XI	CONCLUSIONES	41
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42
XIII	ORGANIZACIÓN	44
XIV	EXTENSION	44
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	45
XVI	ANEXOS	46

I. RESUMEN

INTRODUCCION: A casi dos siglos del descubrimiento de la leucemia, hoy en día se reconocen dos tipos principales, la leucemia linfoblástica y la leucemia mieloblástica sin embargo y pese los avances en la medicina hoy en día continúan siendo la principal causa de muerte en la población pediátrica alrededor del mundo, la leucemia mieloblástica ocupa tan solo un 20% del total de leucemias y de estas solo un 70% de los pacientes sobreviven con un tratamiento adecuado por lo que continúa siendo un reto en cuanto al tratamiento. Los síntomas principales corresponden al fallo medular, siendo la anemia y con algún grado de alteración de la línea blanca y/o megacariocítica, los hallazgos más comunes. La leucemia mieloblástica la podemos definir cómo un trastorno clonal heterogéneo de una célula madre hematopoyética autorrenovable hacia una condición maligna. Los protocolos de tratamiento actuales utilizan una combinación de citarabina y daunorrubicina, con los que se observa una adecuada respuesta, por otra parte el trasplante de médula ósea se ha convertido en una pieza clave en el tratamiento aunado e esto la mejora en los cuidados durante el curso de la enfermedad..

OBJETIVO: Identificar las características clínicas de las leucemias mieloblásticas en la población pediátrica atendida en el hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el periodo enero 2010 a mayo 2016.

MATERIAL Y METODO: Se realizó un estudio retrospectivo transversal y descriptivo de pacientes con el diagnóstico de leucemia mieloblástica en el periodo enero 2010 a mayo 2016 y que actualmente continúan en tratamiento. La información recabada corresponde a 21 pacientes, observando sus condiciones clínicas previas al ingreso y diagnóstico así como los antecedentes patológicos que presentaron, la información fue almacenada en una base de datos con sistema Microsoft Access y posteriormente analizada en sistema SPSS.

RESULTADOS: Dentro de los hallazgos se observó que la leucemia mieloblástica es común en el sexo masculino y el grupo etario más afectado corresponde la edad de 2 a 5 años, la manifestación clínica inicial y más frecuente fue la anemia, seguida de la trombocitopenia y valores distintos de leucocitos, el curso evolutivo de los pacientes ha sido favorable posterior al inicio de tratamiento mismo que se a regido de acuerdo a los protocolos internacionales.

CONCLUSION: La leucemia mieloblástica es poco común, pero debe sospecharse en pacientes previamente sanos y con anemia de inicio súbito, el aspirado de médula ósea y presencia de blastos coadyuvan al diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloblástica, anemia, síndrome infiltrativo.

II. ANTECEDENTES

La leucemia, fue descubierta casi al mismo tiempo por dos médicos brillantes, el primero en describir esta patología fue Velpeau en el año de 1827, al observar en un paciente de 63 años fiebre, debilidad y un aumento del tamaño del abdomen, encontrando durante la autopsia la presencia de hígado y bazo aumentados de tamaño, “la sangre era como una papilla de avena que recordaba la consistencia y el color de las levaduras del vino tinto” Velpeau 1827.

Por otra parte Barth estudio la sangre de un paciente que había sido analizada por Donne en el año de 1839, en la cual describe “glóbulos mucosos muy parecidos a las células del pus”, de esta manera Donne se convierte en la primer persona en describir microscópicamente las células leucémicas. Años más tarde se describen casos similares, tres investigadores Virchow en Alemania y Bennett y Craigie en Escocia, donde los tres se refieren a la entidad como una patología propia de los glóbulos blancos. Virchow habría de convertirse en uno de los grandes hombres en la patología mundial, introduciendo por primera vez el término Leucemia en el año de 1856, haciendo diferencia entre la leucocitosis y la leucemia, describiendo de igual manera dos formas distintas en esta última variedad esplénica y linfática.¹

Para el año de 1857 Friedreich, describe una forma de leucemia a la cual denomina Leucemia Aguda, años más tarde Neumann establece la existencia de otro tipo de leucemia a la cual llamo Leucemia Mielogena, subsecuentemente los estudios de Naegeli, Hirschfield y Erlich llevaron al inicio del actual entendimiento de la enfermedad, haciendo mención a Erlich quien con su tinción permitió diferenciar las distintas etapas maduras de las células leucémicas, creándose de

esta manera un cambio en la perspectiva así como en el estudio de esta patología, para 1930 la realización de aspirado de medula ósea en Europa, llevo a una mejor comprensión y entendimiento de la enfermedad.^(1,5)

En 1947 el patólogo Sidney Farber, adquirió antagonistas del ácido fólico provenientes de Subbarow y los administró a niños con leucemia observando una remisión temporal.

La tasa de curación observada en la oncología pediátrica es lo mejor de la oncología moderna. Hay progresos bien marcados en el tratamiento de las leucemias y linfomas donde existen tasas de curación que han mejorado desde un 10% hasta 80 a 95%. Las tasas de curación son más bajas para leucemia mieloide en un 60 a 70%.

La mejora en los resultados en el cáncer en la población pediátrica es el resultado del éxito de la implementación de ensayos grupales cooperativos a nivel nacional e internacional.

Actualmente más de dos tercios de niños con cáncer en Estados Unidos, son tratados con ensayos clínicos. Aunque muchos de estos tratamientos son similares en niños y adultos, también hay diferencias y estas pertenecen al crecimiento y desarrollo metabolismo farmacológico y cuestiones psicológicas propias de la infancia.

La leucemia linfoblástica aguda es la más común de las enfermedades malignas en la infancia, correspondiendo a cerca del 75% de las leucemias y con una tasa de curación del 80 al 95% de los casos, como lo han demostrado distintos estudios desde 1968 a 2005, ante esto hay que hacer mención que intervienen distintos factores como el sexo, etnia, edad, y que la mayoría de casos de LLA un 80%, son

de inmunofenotipo pre B y FAB L1, y el otro 20% corresponde a un origen de células T.

El pico de incidencia de la LLA es entre los 2 y 5 años, es más común en gente caucásica que en afroamericanos, y tiene un marcado incremento de incidencia en los varones. Aproximadamente 5000 niños son diagnosticados con LLA en Estados Unidos cada año con una incidencia de 29.2% por cada millón de habitantes.

Por otra parte la Leucemia mielógena aguda corresponde en aproximadamente 15 a 20% de leucemias en los niños, la leucemia mielógena crónica en un 3 a 4%, la leucemia mielomonocítica juvenil y otros tipos histológicos menos comunes corresponden a menos del 1%.

La incidencia de Leucemia mielóide aguda se estima en 5 a 7 casos por cada millón de habitantes en Estados Unidos. Los síndromes mielodisplásicos son relativamente raros en los niños y generalmente progresan a leucemia mielóide aguda, siendo tratadas con regímenes similares, incluyendo el trasplante de médula ósea. La leucemia mielógena o mielóide aguda es un poco más frecuente en afroamericanos y en hispanos de los Estados Unidos su supervivencia de igual manera es un poco más baja.

Debido a las diferencias intrínsecas en la respuesta a los medicamentos por parte de la LLA y la LMA, el progreso en el tratamiento de la LMA ha sido menos evidente como el observado en la LLA, sin embargo las tasas de curación de la LMA han aumentado 45 a 60% con la llegada del trasplante de médula ósea y una quimioterapia convencional más intensa.

La leucemia linfoblástica es una neoplasia de precursores hematopoyéticas linfocitos T y B, que involucra la medula ósea, los tejidos tales como los nódulos linfáticos, timo con o sin participación de la sangre periférica. La leucemia linfoblástica aguda clínicamente, morfológicamente, inmunofenotípicamente y genéticamente es una enfermedad heterogénea, es la enfermedad maligna más común en la infancia ocupando cerca de 30% de los niños con cáncer y de estos un 75% relacionadas a esta estirpe.

Por otra parte las leucemias mielógenas agudas son neoplasias malignas originadas de células hematopoyéticas multipotenciales, teniendo como característica la proliferación clonal de células blásticas que al ser anormales conlleva una serie de trastornos en la producción de células sanguíneas. la disfunción de las células sanguíneas, hay infiltración de la medula ósea, lo cual ocasiona casi invariablemente anemia o trombocitopenia, además de algún grado de depresión de la formula blanca o bien no manifestarse como tal.

La leucemia mieloide es una enfermedad heterogénea ocupando un 15 a 20% de todas las leucemias en los niños, la tasa de supervivencia en los estados unidos en menores de 15 años ha mostrado cambios, no son datos muy consistentes pero arrojan supervivencias de hasta 20% en el año de 1975 y un aumento de hasta un 58% para el periodo comprendido de 1999 a 2002, lo que marca sin duda un mejor abordaje terapéutico, contrastando algunos datos por ejemplo, en la india se observó un incremento de 23 hasta 53.8%.

La leucemia mieloide aguda y otras patologías malignas relacionadas se saben que resultan de la transformación clonal de precursores mieloides.

Aproximadamente 18% de leucemias agudas en niños y adolescentes menores de 20 años son LMA. Los datos del programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del Instituto Nacional de Cáncer de los EU muestran que desde 1975 los datos se han mantenido constantes. La incidencia varía con la edad observándose una tasa más alta durante los primeros 2 años de vida, seguida de un decremento hasta los 9 años de edad. La relación LMA/LLA en infantes es aproximadamente 1:1, en niños de 1-10 años es de 1:7 y en adolescentes de 15 a 19 años es de 1:3. Por otra parte, la leucemia promielocítica aguda y la leucemia megacariocítica aguda ocupan un 5 y 12% respectivamente de las LMA, teniendo diferentes tasas con respecto a la edad.

La incidencia de leucemia promielocítica LPM es muy baja en menores de 3 años, pero incrementa progresivamente durante la adolescencia, y finalmente alcanza su pico máximo en la etapa adulta. Contrariamente la leucemia megacarioblástica es común en niños menores de 3 años alcanzando su pico en las edades de 2 a 3 años y disminuyendo posteriormente. No hay diferencia tanto en hombres como en mujeres con respecto a la LMA en cualquier grupo etario.

La tasa de mortalidad de los pacientes pediátricos por LMA en USA y Europa ha ido en disminución desde 1990, de 1975 a 2006 en USA la tasa de mortalidad disminuyó de 10 a 7 muertes por cada millón de habitantes entre las edades de 0 a 19 años, esto representa una tasa de supervivencia a 10 años de 20.4 puntos porcentuales.¹²

Aunque el tratamiento de la leucemia promielocítica ha mejorado notablemente durante este tiempo, esto debido a la introducción del ácido trans-retinoico total, los fármacos y programas para el tratamiento de todos los subtipos de LMA ha sido

prácticamente el mismo por lo que el incremento de la sobrevivencia resulta de los cuidados adecuados durante la quimioterapia intensiva y el trasplante de células madre hematopoyéticas.

La distribución de la LMA pediátrica varía considerablemente entre los distintos grupos étnicos, por ejemplo los niños de ya sea de Asia o las islas del Pacífico, parecieran tener un incremento mayor para desarrollar LMA aunque estas observaciones permanecen sin confirmar debido a la ausencia de registros hospitalarios sobre cáncer confiables en estas regiones. Algunos estudios sugieren una remarcada incidencia de leucemia promielocítica entre población hispana.

Esta idea ha sido recientemente modificada por estudios de cohorte retrospectivos de 1992 a 2001 mostrando hispanos que no tienen mayor incidencia a lo largo de su vida comparado a individuos blancos y no hispanos.²

En México se estima que existen anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%.

La sobrevida estimada en México es del 56%. México tiene un promedio anual de 2,150 muertes por cáncer infantil en la última década.¹³ El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad, conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED).

De acuerdo a reportes de distintas instituciones del sector salud se ha podido conocer el comportamiento del cáncer en nuestro país, del año 1996 a 2007 se reportaron 3,238 casos de cáncer en menores de 15 años. La incidencia anual

estimada por millón ajustada por edad fue de 176.8 y 108.8 para 1996 y 2007 respectivamente. Las leucemias representaron el primer lugar (46.1%), seguidas por tumores de SNC (12.0%), linfomas (10.8%), tumores germinales (6.7%) y óseos (5.6%). La incidencia estimada para Leucemia Linfóide Aguda fue de 49.5, Leucemia Mieloide Aguda 6.8, y Leucemia Mieloide Crónica 0.9.

En el caso especial de Tabasco se cuentan con datos epidemiológicos correspondientes al periodo de Morbilidad 2008-2014 donde se presentaron 477 casos de cáncer menores de 18 años ocupando el lugar número 15 a nivel nacional en cuanto a incidencia. El 53.7% de los casos fueron hombres. Por grupo de edad, el 42% correspondió a menores de 5 años, 25% de 5 a 9 años, 23% de 10 a 14 años y 10% de 15 a 17 años.

Las leucemias ocupan el primer lugar (49.8%), en segundo están los tumores de SNC (13.7%), y en tercero los linfomas (12.1%). En la serie de años estudiados no se registran incrementos en el número de casos de cáncer por tipo de tumor y sexo. El 24.6% de los casos atendidos en Tabasco residen en otras entidades federativas, y el 3.1% de los casos residentes del Estado se atienden en otra entidad federativa. Los casos de tumores sólidos diagnosticados en estadios III y IV representan el 62.6%, la 11ª cifra más baja a nivel nacional. El abandono un año después del diagnóstico fue de 7.6% en pacientes residentes del estado, mientras que en casos foráneos fue de 9.6%. A los 5 años, el abandono en residentes fue de 10.2% (el 13º más bajo del país), y en foráneos fue de 12.6%. Todos los casos han sido atendidos en Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casassus, Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Rodolfo Nieto Padrón. La sobrevivencia estimada a 5 años de pacientes atendidos en el estado fue de 41.3%.^(3,4)

III. MARCO TEORICO

La leucemia mieloide es una enfermedad heterogénea ocupa 15 a 20% de todas las leucemias en niños con una tasa de supervivencia 5 años de hasta 60%, La mayoría de las leucemias mieloides son agudas y las restantes incluyen los trastornos mieloproliferativos crónicos o subagudos como la leucemia mielogena crónica y la leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásicos se presentan con mucho menos frecuencia en los niños comparado a los adultos y casi invariablemente consisten en afecciones clonales y preleucémicas.

La leucemia mieloide se define como un trastorno clonal ocasionado por una transformación maligna de una célula madre autorrenovable derivada de la médula ósea progenitora, la cual muestra una disminución de la tasa de autodestrucción, al igual que una capacidad de diferenciación anómala y a menudo limitada, esta actividad conlleva un aumento y la acumulación en la médula ósea y otros órganos por parte de estas células mieloides malignas. Se denomina leucemia mieloide aguda cuando en la médula ósea se incluyen más de 20% de blastocitos leucemicos.

Por otra parte las leucemias mieloides crónicas con respecto a los trastornos mieloproliferativos son las más comunes y ocupan un 10 a 15% de las leucemias mieloides, muchas veces el diagnóstico se hace en niños pequeños, pero la edad promedio observada es a los 6 años, la LMC es una panmielopatía clonal que incluye todos los linajes de las células hematopoyéticas. Aun cuando el recuento de leucocitos puede ser elevado, la médula ósea incluso puede no mostrar incremento

de los blastos, y casi siempre se caracteriza por la presencia del cromosoma Filadelfia el cual resulta de una translocación de los cromosomas 22 y 9.

El entendimiento de la biología de esta enfermedad ha resultado en cambios en la clasificación y estratificación de riesgos, así los cuidados y soportes han permitido tratamientos más intensivos con un mejor manejo de los riesgos secundarios al tratamiento, hasta el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas que han contribuido en gran parte a la mejoría. Sin embargo a pesar de los avances médicos con la LMA desafortunadamente no se ha logrado replicar la historia satisfactoria observada en la LLA, y permanece como una enfermedad cambiante en el tratamiento y con pobre instalación de recursos.

Un número de patologías heredadas y adquiridas son asociadas con LMA en niños, aunque la causa sigue siendo desconocida en una gran cantidad de pacientes. Padecimientos como el síndrome de Down, anemia de Fanconi, neutropenia congénita, síndrome de fallo de la medula ósea, condiciones adquiridas como anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndromes mielodisplásicos así como exposición a drogas y factores ambientales, radiación ionizante han sido mayormente asociados.

Así como en la LLA múltiples variables ha sido asociadas con el desarrollo de la leucemia mieloblástica en la población pediátrica. Factores hospederos tales como la edad joven, y anomalías constitucionales como Síndrome de Down han mostrado ser favorables el tipo de leucemia mieloblástica de acuerdo a la morfología FAB puede mostrar su pronóstico, M3 favorable, M0 y M7 desfavorable, así como la presencia de ciertos marcadores moleculares y citogenéticos. La

presencia de enfermedad en SNC no ha mostrado afectar a todos los supervivientes.

Aunque los avances en el tratamiento de la LMA en pacientes pediátricos ha evolucionado en pocas décadas, el resultado no es tan similar al observado en la LLA, la mejoría en la estratificación de riesgos los cuidados y medidas de soporte adecuadas, ha mejorado la supervivencia.^{5,6}

Etiología

Varios factores han sido implicados como desencadenantes de LMA, incluidos antecedentes hematológicos, síndromes familiares, exposición a agentes del medio ambiente y exposición a drogas, sin embargo muchos pacientes se presentan de NOVO donde no hay un factor de riesgo identificable.

El antecedente de patología hematológica es el factor de riesgo más común para el desarrollo de LMA el más es un síndrome mielodisplásico, el cual consiste en una enfermedad de la médula ósea de etiología desconocida, que ocurre frecuentemente en muchos paciente adultos mayores y como resultado de citopenias, que evolucionan a lo largo de meses o años.⁷

Patogenia

La leucemia mieloide aguda resulta de mutaciones somáticas en un progenitor hematopoyético primitivo u ocasionalmente de una célula progenitora con un linaje restrictivo o más diferenciado. Algunos casos de leucemia monocítica, leucemia promielocítica y leucemia mieloide aguda en jóvenes podría una célula mas diferenciada estar involucrada. Otros fenotipos morfológicos y en pacientes más grandes, es probable que la enfermedad se origine de una célula primitiva multipotencial. En este último caso todo el linaje mieloide de células sanguíneas

puede derivarse de células madre leucémicas debido a que se conserva de alguna forma la capacidad de diferenciación. El porqué los linfocitos T, B células Natural Killers en los casos de leucemia mieloblástica frecuentemente no llevan una anomalía genética como lo hacen las células mieloides, menciona el origen de una célula linfahematopoyética pluripotencial. Los datos más convincentes indican que la mayoría de los casos de LM aparecen de uno de dos poblaciones principales: CD34+CD45RA+CD38-CD90 llamado progenitor mieloides multipotencial o bien de CD34+CD38+CD45RA+CD110 llamado progenitor granulocito-monocito. Ambos progenitores corresponden a células hematopoyéticas normales y no a una célula madre linfahematopoyética pluripotencial. Las células madre de la leucemia mieloblástica aparecen de mutaciones en una de estas poblaciones pero no en todos los casos.^(5,6)

Existe evidencia de igual forma que menciona casos de leucemia mieloblástica por acumulos de cambios genéticos en las células madre hematopoyéticas estos cambios en este grupo celular las hace llamar células madre preleucémicas. Los genes que regulan la DNA metilación como el DNMT3A, TET2, IDH1 y 2 promueven la autorrenovación y bloquean la diferenciación de la célula madre progenitora la adquisición de estas mutaciones en las células madre hematopoyéticas lleva a una expansión global resultando en una población preleucémica. Las mutaciones somáticas resultan de traslocaciones en un gran número de pacientes, estas traslocaciones resultan de reordenamiento en zonas críticas de protooncogenes, el resultado son proteínas mutantes que frecuentemente son factores de transcripción que irrumpen en la regulación de secuencias del control de la tasa de crecimiento y supervivencia de la célula madre

y su diferenciación o maduración. Ejemplo de estos genes son CBF, RARa, familia HOX, MLL entre otros aproximadamente el 10% de paciente con Leucemia mieloblástica tienen implicada una alteración en la translocación.⁶

Como se puede observar la leucemia mieloblástica es una enfermedad heterogénea, y la extensión de que marcador citogenético o molecular posee puede definir la severidad e influir en el tratamiento no obstante esto puede ser variable debido al constante cambio en la investigación y a la correlación individual o combinación de mutaciones en el progreso de la enfermedad.

Distintos scores de riesgo utilizan marcadores en cromosomas y moleculares para predecir el progreso de la enfermedad, sin embargo el uso de marcadores es complejo.

En general aquellos pacientes con cambios que involucran factores de unión al núcleo, tales como t(8/21), inv(16), t(16;16), o t(15;17), o características de leucemia promielocíticas, se consideran tienen un pronóstico más favorable que aquellas con cariotipos más complejos como anomalías del cromosoma 5, o 7 o bien inv (t3;3), 11q23, las cuales se asocian con un mal pronóstico.

En muchos casos, se ha visto poca evidencia para una fuerte influencia de factores hereditarios. El gemelo idéntico de un niño con Leucemia tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, sin embargo este riesgo parece ser estar más relacionado por la presencia de metástasis intraplacentarias, de esta forma el riesgo disminuye posterior al primer año de vida.

La fisiopatología subyacente en la leucemia mieloblástica consiste de un arrebató de la maduración de las células de la médula ósea en las etapas iniciales del

desarrollo, este mecanismo de falla aún se encuentra en estudio, sin embargo en muchos casos están implicadas alteraciones genéticas o cromosómicas .

Este fallo en el desarrollo, conlleva dos procesos de enfermedad, uno donde la disminución de las células sanguíneas es marcada llevando consigo a la presencia de anemia, trombocitopenia y neutropenia y en segundo lugar el predominio de las células alteradas o malignas que tienen una apoptosis reducida lo que lleva a acumularse en distintos órganos.

Los pacientes con sospecha de LMA, deben ser examinados meticulosamente, la evaluación inicia con una historia clínica y examen físico detallado, los pacientes generalmente inician con síntomas como debilidad, fatiga, fiebre, sangrados, dolor óseo, que pueden ser de inicio gradual o abrupto. El fallo de la médula ósea debido a infiltración por blastos o células leucémicas se manifiesta en forma de anemia, trombocitopenia y neutropenia.

Es frecuente que los pacientes presenten complicaciones que amenacen la vida como lo son falla cardíaca, sangrado agudo, síndrome de lisis tumoral, síndrome de vena cava superior.

Los signos y síntomas de la instauración de la leucemia mieloblástica incluyen palidez, fatiga, debilidad, palpitaciones y disnea al esfuerzo. Los signos y síntomas reflejan el desarrollo de anemia, sin embargo la debilidad, pérdida del sentido de bienestar, fatiga al esfuerzo pueden ser desproporcionados a la severidad de la anemia.

El lesionarse fácilmente, las petequias, epistaxis, sangrado de encías, hemorragias conjuntivales o el sangrado prolongado en lesiones de la piel reflejan la trombocitopenia y son manifestaciones tempranas de la enfermedad es raro que

inicie con algún sangrado genitourinario, digestivo, broncopulmonar o del sistema nervioso central,

Las infecciones con presencia de fiebre y pus en la piel o sobre heridas pequeñas o cortes son mas comunes, las infecciones tales como sinusitis, neumonía, pielonefritis, meningitis, son poco comunes en esta enfermedad esto debido a que la cuenta de neutrófilos menor a $500 \times 10^9/L$, es más probable que se muestre después del inicio de la quimioterapia. Las infecciones se intensifican con la presencia de neutropenia.

Ocasionalmente las manifestaciones clínicas predominantes resultan por efectos de tumores mieloides extramedulares, referidos como sarcomas granulocíticos, cloromas o mieloblastomas. Estas masas emergen de huesos que tienen intensa actividad hematopoyética y periostio delgado tales como los del piso de la órbita o cuerpos vertebrales, por lo que estas masas o cloromas se pueden presentar como masas orbitarias o compresión extradural de la médula espinal.

Más del 50% de niños tienen hepatomegalia y esplenomegalia o linfadenopatía pero esta es más rara, la hipertrofia gingival se observa en 10% de pacientes y los nódulos subcutáneos en aproximadamente 2% de los pacientes.

Las manifestaciones cutáneas pueden manifestarse como papilas rojizas o violáceas solitarias o múltiples, placas o nódulos de distintos tamaños siendo más comunes en lactantes. Algunas lesiones son indistinguibles de las clásicas lesiones “blueberry muffin” los nódulos en la piel algunas veces se desarrollan antes de que participe la medula ósea, y en algunos pacientes estas lesiones aparecen y desaparecen.

La mediana de leucocitos al diagnóstico es de 20 mil leucocitos por microlitro, menos de 50 mil leucocitos en general se llegan a observar en aproximadamente 70% de los pacientes. La concentración de hemoglobina es aproximadamente 9g/dl, la mediana inicial de plaquetas es de 60 mil y en 15% de niños es menor a 10 mil. En muchos pacientes un examen cuidadoso de la sangre periférica mostrará célula leucémicas sin embargo 10% de los pacientes no tienen blastos circulando. El tiempo de protrombina y tromboplastina se encuentran aumentado.

La disminución del fibrinógeno y el incremento de productos de la degradación de fibrina en la circulación se observa en 5% de pacientes aproximadamente. La presencia de leucemia promielocítica con hiperleucocitosis y datos de infección se asocian a coagulación intravascular diseminada.

La disminución de Potasio, PO₄, Calcio y albúmina están asociados más a leucemia monoblástica esto como resultado de disfunción tubular renal la hiperuricemia es más común en la LLA mientras que en la LMA no se observa con frecuencia. Las masas a nivel del mediastino se llegan a observar en aproximadamente 2 % de los pacientes.

El fracaso en la distinción oportuna en un paciente con Leucemia mieloblástica de un paciente con una enfermedad hematológica que es un padecimiento menos urgente es el riesgo más importante a este respecto, por ejemplo la pancitopenia puede ser causada por varias enfermedades de distinta severidad incluidas deficiencias vitamínicas y enfermedades autoinmunes, sin embargo la pancitopenia por leucemia promielocítica es una emergencia que amenaza la vida y debe ser tratada agresivamente e inmediatamente, la forma más fácil de evitar un mal diagnóstico es revisar el frotis de sangre periférica al momento de la evaluación

inicial de todos los pacientes con desórdenes hematológicos. La agranulocitosis debe ser considerada al momento de la evaluación inicial del paciente como relación a una neutropenia severa. La leucemia linfoblástica, anemia, anemia aplástica, linfomas, fallo de la médula ósea, leucemia mielógena crónica, mielofibrosis primaria, síndrome mielodisplásico, linfoma linfoblástico y anemia mieloptísica deben ser considerados como diagnósticos diferenciales.

CLASIFICACIÓN FAB DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS				
Morfología	Histoquímica (1)	Inmunofenotipo (2)	Citogenética	
M0	Indiferenciada	MPO + <3%; PAS y esterasa -	HLA-DR, CD13 CD33, CD34 +; CD7 Y TdT +/-	11q13; cambios complejos en 5 o 7; t(9,22) ocasionalmente
M1	Mieloide	MPO + <3%; PAS y esterasa -	Similar a M0 excepto CD15 +/-	-5, -7, -17, del 3 p, +21, +8
M2	Mieloide con diferenciación	MPO >10%; PAS y esterasa -	HLA-DR +; CD13, CD33 +; (8; 21); del 3p o inv(3); CD34 +/-; CD15 +	-5, -7, t(6,9), +8
M3	Promielocítica	MPO ++; PAS y esterasa -	HLA-DR -; CD13, CD15, CD33, (15;17) CD34 +/-	
M4	Mielomonocítica	MPO y esterasa +; PAS -	HLA-DR, CD14, CD15 +/-; CD4 débil +; CD34 +/-; CD33 > CD13; CD11b + (9;11) (p21;p23), +8	Inv(16) o -16q; t(8,21) a veces, -5, -7, +8
M5	Monocítica	MPO -; PAS y esterasa +		
M6	Eritroleucemia	PAS ++; MPO y esterasa -	HLA-DR, CD13, CD33 +/-; glicoforina A ++	-7 o del (7q) y/o -5 o del -3, +8
M7	Megacarioblástica	PAS +/-; MPO y esterasa -	HLA-DR, CD34 +; CD33 +/-; (12;21) en 20-25%; CD41, CD61 + glicoproteína plaquetaria +	hiperplodia; +8, +21

(1) MPO: mieloperoxidasa; PAS: ácido periódico de Schiff.

(2) TdT, HLA-DR, CD34: anticuerpos monoclonales frente a células precursoras; CD13, CD33, CD15: anticuerpos monoclonales frente a células mieloides; CD11 y CD14: anticuerpos monoclonales frente a células monocitarias.

El abordaje diagnóstico de la leucemia mieloblástica incluye examen de sangre, aspirado y biopsia de médula ósea los cuales hacen el diagnóstico definitivo, el análisis de anomalías genéticas y diagnóstico por imagen.

El estudio del inmunofenotipo puede ser usado para distinguir entre una LLA y una LMA y de igual manera clasificar el subtipo de leucemia mieloblástica, los estudios citogenéticos realizados de la médula ósea proveen información importante que proveen el pronóstico y guían el tratamiento al confirmar el diagnóstico de leucemia promielocítica.

Clasificación de la OMS de la LMA

- LMA con anomalías genéticas recidivantes:
 - LMA con t(8;21)(q22;q22), *RUNX1-RUNX1T1 (CBFA2-AML1-ETO)*.
 - LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22), *CBFB-MYH11*.
 - LPA con t(15;17)(q24;q21), *PML-RARA*.
 - LMA con t(9;11)(p22;q23), *MLLT3 (AF9)-MLL*.
 - LMA con t(6;9)(p23;q34), *DEK-NUP214*.
 - LMA con inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2), *RPN1-EVI1*.
 - LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13), *RBM15-MKL1*.
 - LMA con *NPM1* mutado.
 - LMA con *CEBPA* mutado.
- LMA con características relacionadas con la mielodisplasia.
- Neoplasias mieloides relacionados con el tratamiento.
- LMA no especificada de otra manera:
 - LMA con diferenciación mínima.
 - LMA sin maduración.
 - LMA con maduración.
 - Leucemia aguda mielomonocítica.
 - Leucemia monoblástica y monocítica aguda.
 - Leucemia aguda eritroidea.
 - Leucemia megacarioblástica aguda.
 - Leucemia basofílica aguda.
 - Panmielosis aguda con mielofibrosis.
- Sarcoma mieloides.
- Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down:
 - Mielopoyesis anormal transitoria.
 - Leucemia mieloides relacionada con el síndrome de Down.
- Neoplasia celular dendrítica plasmacitoide blástica.

El estudio del HLA o tipificación del DNA en los pacientes puede determinar que ojos pacientes posibles candidatos a trasplante alogénico. Los estudios de imagen son utilizados ante la sospecha de infiltración o compromiso de alguna región

anatómica, otras pruebas de sangre incluyen la determinación de la función renal, hepática, niveles de fosfato, potasio, calcio, ácido úrico. En los esquemas mostrados previamente se resume las dos clasificaciones actuales de la leucemia mieloblástica.^{11,14}

Tratamiento.

El tratamiento de la leucemia mieloblástica consiste de dos fases: la terapia de inducción a la remisión y la terapia de consolidación o intensificación de la post-remisión, ambas fases incluyen terapia sobre sistema nervioso central, y la consolidación podría incluir trasplante de células madre hematopoyéticas. Actualmente 9% de los pacientes con Leucemia mieloblástica logran una remisión completa y el 70% se espera una supervivencia a largo plazo.

Desde 1960 se demostró que la citarabina y daunorrubicina fueron efectivas contra la leucemia mieloblástica, cuando son usadas de forma simple muestran una remisión de 33 a 50% en los pacientes. Desde 1970 la combinación de ambas aumentó la tasa de remisión de 60 a 70% y para 1980 el régimen "3 + 7" que comprendía 45mg/m² por día de daunorrubicina por 3 días, seguido de 100mg/m² por día de citarabina en infusión continua por 7 días mostró ser el régimen de inducción más efectivo y se consideró el tratamiento estándar tanto para adultos como niños. La combinación subsecuente de etopósido a este régimen aumentó la tasa hasta 85% actualmente la daunorrubicina se sustituye en algunos casos por idarrubicina. La terapia de consolidación ha sido variable existiendo varios grupos donde muestran sus protocolos de lo cual se puede referir que consiste en continuar la quimioterapia por varios ciclos más. La meta primaria de la terapia de inducción es lograr una reducción significativa de la carga leucémica, es decir lograr una

remisión definida como un conteo de células sanguíneas periféricas de neutrófilos por arriba de 1000/mm³ y plaquetas arriba de 100000/mm³, una medula ósea normocelular con menos de 5% de blastos y sin signos o síntomas de enfermedad por otra parte la terapia posremisión de muchos protocolos utilizan nuevamente dosis bajas de citarabina o bien vincristina, ciclofosfamida, fludarabina o tioguanina. Al tiempo que puede ser apoyado con o sin trasplante de medula ósea, el número óptimo de ciclos de quimioterapia post remisión aún no está establecido y probablemente dependa de la terapia usada en la inducción.^(14,15,16)

La red nacional de comprensión del Cáncer recomienda dentro de los cuidados generales del paciente el uso de leucodepletadores, productos hemáticos irradiados, profilaxis o prevención ante un posible síndrome de lisis tumoral para lo cual se sabe que esta es una manifestación poco común en la leucemia mieloblástica, el uso de factores de crecimiento granulocítico posterior a la post remisión podrían utilizarse, el uso de antibióticos adecuados, el uso de hemoderivados profilaxis con dexametasona en pacientes que reciben ácido trans-retinoico total, monitorización.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los padecimientos oncológicos, constituyen un diagnóstico de gran relevancia en la población pediátrica, ya que de acuerdo a los datos estadísticos son la segunda causa de muerte en nuestro país, la manifestación inicial en esta patología corresponde a fallo de la medula ósea en el estado de Tabasco se llegan a recibir hasta 245 casos de patologías oncológicas por año de las cuales un 10.6% corresponden a leucemia mieloblástica, representando un 20% del total de leucemias, sin embargo no se cuenta con un análisis estadístico del comportamiento clínico al ingreso de los pacientes con leucemia mieloblástica es por este motivo que se inicia el estudio con el objeto de describir las características clínicas de los pacientes con leucemia mieloblástica en el hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los pacientes con leucemia mieloblástica observadas al ingreso en el hospital regional de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” durante el periodo enero 2010 a mayo 2016?

V. JUSTIFICACION

De acuerdo a los datos estadísticos en nuestro país las leucemias representan más del 50% de los padecimientos oncológicos en menores de 14 años, con respecto a los datos obtenidos en el hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón durante los años 2007 a 2009 hubo una frecuencia de 130 leucemias de las cuales 26 correspondieron al tipo mieloblástica, representando un 10% del total de neoplasias reportadas en este periodo, al día de hoy no se cuenta con datos que nos muestren el comportamiento clínico previo al ingreso de los pacientes con leucemia mieloblástica en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, por lo que se considera importante el análisis observacional de esta patología a fin de determinar las características clínicas en común en el cuadro clínico que nos puedan hacer sospechar este padecimiento y de esta manera realizar un abordaje terapéutico más oportuno.

VI. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Identificar las características clínicas de las leucemias mieloblásticas en la población pediátrica atendida en el hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el periodo enero 2010 a mayo 2016.

b. Objetivo Específicos

1. Identificar los síntomas más comunes presentados en los pacientes con leucemia mieloblástica.
2. Determinar el tipo de leucemia mieloblástica más común.
3. Describir el comportamiento evolutivo de los pacientes con leucemia mieloblástica.

VII. HIPOTESIS

Los objetivos 1, 2 y 3 son descriptivos por lo que no se realizó hipótesis

VIII. METODOLOGIA

a) Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo.

b) Unidad de observación

Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica atendidos en el Hospital Regional de Alta especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

c) Universo de trabajo

El universo de trabajo fue representado por un total de 40 pacientes vivos a la actualidad con diagnóstico de leucemia mieloblástica atendidos en el Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón durante el periodo de enero 2010 a mayo 2016.

d) Calculo de la muestra y sistema de muestreo

Del universo de 40 pacientes que se atendieron en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, y que a la actualidad se encuentran vivos, se realizó el cálculo de la muestra estadística, considerando un margen de error de 5% y un nivel de confianza de 95% de lo cual se obtuvo un total de 36 pacientes, sin embargo de este total solo fueron recabados 21 expedientes, los 15 restantes no fueron localizados debido a datos erróneos en el número de expediente.

e) Definición de variables

Variables independientes

- Edad: años de vida que tienen los pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloblástica.
- Sexo: Género al que pertenecen los pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloblástica.
- Lugar de procedencia: Sitio geográfico de donde es originario el paciente con leucemia mieloblástica.
- Antecedentes heredo-familiares de cáncer: madre, padre, hermanos, abuelos, tíos, primos con enfermedades oncológicas o hematológicas presentes.
- Antecedentes personales patológicos
- Exposición a agentes químicos o tóxicos
- Fiebre
- Síndrome infiltrativo: presencia de adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia
- Síndrome de lisis tumoral: presencia de hiperuricemia, hiperfosfatemia, leucocitosis, síndrome infiltrativo.

Variables dependientes

Pacientes a quienes se realizó el diagnóstico de leucemia mieloblástica y son atendidos en el Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

DEFINICION Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Fuente
Sintomatología previa al inicio de la leucemia mieloblástica	Manifestaciones clínicas iniciales hasta el momento del diagnóstico	Se recabaran las distintas manifestaciones clínicas observadas desde el inicio de la enfermedad	No usado	Cualitativa	Expediente clínico
Leucopenia	Disminución de leucocitos por debajo de los parámetros normales	No aplica	Leucocitos menor a 4500 células/mm ³	Cuantitativa Células por mm ³	Expediente clínico
Anemia	Disminución de niveles séricos de Hb por debajo de los parámetros normales	No aplica	Niveles de hemoglobina por debajo de 10g/dl	Cuantitativa Gramos /decilitro	Expediente clínico
Trombocitopenia	Disminución de los valores séricos de plaquetas en sangre	No aplica	Valores de plaquetas por debajo de 150mil/mcl	Cuantitativa Células por microlitro	Expediente clínico
Leucocitosis	Valores de leucocitos por arriba de los valores normales para la edad	No aplica	Leucocitos por arriba de 11000mil/mm ³	Cuantitativa células por microlitro	Expediente clínico

f) Estrategia de trabajo clínico

Se realizó el siguiente proyecto donde se incluyeron pacientes vivos a la actualidad con diagnóstico de leucemia mieloblástica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, revisando los antecedentes personales patológicos, antecedentes heredo-familiares y asimismo las manifestaciones clínicas presentadas previo al diagnóstico. Se realizó la recolección de datos y fueron capturados en sistema Microsoft Access utilizando posteriormente el programa estadístico SPSS para realizar el análisis estadístico descriptivo. **(Anexo 1)**

g) Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica que se encuentran vivos a la actualidad.
- Incluye todas las edades menores de 15 años
- Ambos sexos

h) Criterios de exclusión

- Pacientes fallecidos con diagnóstico de leucemia mieloblástica

i) Criterios de eliminación

- Pacientes en cuyo expediente se corresponde a un diagnóstico distinto y pacientes cuyos expedientes no fueron localizados.

j) Métodos de recolección y base de datos

Se realiza la revisión meticulosa de los expedientes clínicos proporcionados por el archivo clínico cuyos datos son incorporados a una base de datos del programa Microsoft Access, para posteriormente ser procesados con ayuda del programa SPSS para la realización del análisis estadístico.

k) Análisis estadístico

Se realizó un estudio de estadística descriptiva.

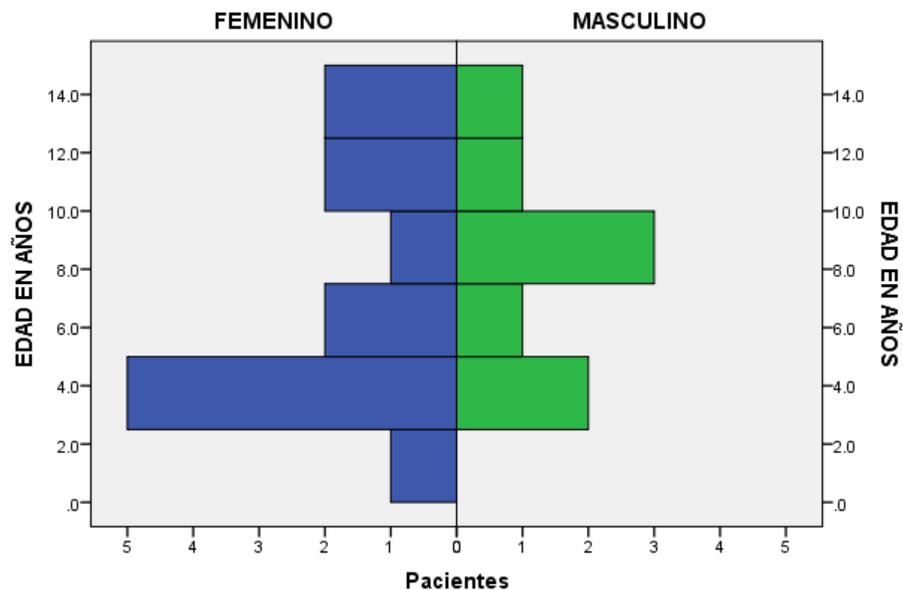
l) Consideraciones éticas

Los resultados son confidenciales y manejados exclusivamente con fines académicos. Se obtuvo la información 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 que puedan hacer alusión a ellos. La información aportada por el estudio no se utilizara 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.

IX. RESULTADOS

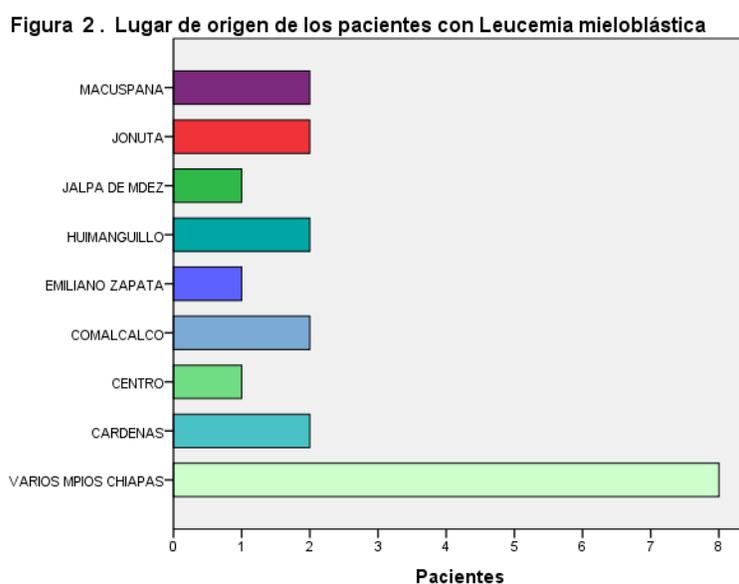
Se realizó el estudio de 21 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica, en la **Figura 1** se pudo observar su distribución por edad y sexo, encontrando a este tipo de leucemia como predominante en el sexo masculino con un total de 13 pacientes, comparado a 8 pacientes del sexo femenino, de igual manera podemos observar que el grupo etario principalmente afectado oscila entre los 2 y 5 años de edad siendo el sexo masculino predominante con respecto al sexo femenino, mostrando este último un repunte a la edad de 7 a 9 años.

Figura 1. Relación de edad y sexo de los pacientes con Leucemias mieloblásticas



Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

En la **Figura 2**, se puede observar el lugar de procedencia de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica, encontrando que el 62% de los pacientes son originarios del estado de Tabasco distribuyéndose de distinta forma en los diferentes municipios del estado, siendo los municipios de Centro, Emiliano Zapata y Jalpa de Méndez con la menor frecuencia, el resto de casos provienen de diversos municipios correspondientes al estado de Chiapas.

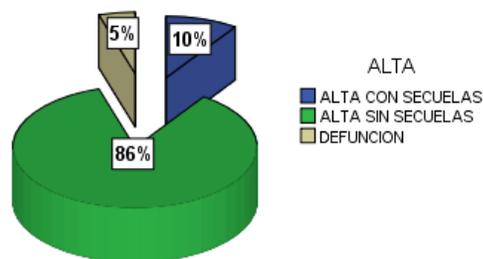


Fuente: 21 pacientes del HRAEN RNP 2010-2016

El siguiente gráfico, la **Figura 3** nos muestra la evolución observada en los 21 pacientes analizados en este estudio, encontrando que un 86% de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica, se egresan sin complicaciones posterior al inicio de tratamiento, solo un caso particular que presento depresión hematológica severa de la cual no pudo recuperarse, dos pacientes más presentaron complicaciones debido a la forma de inicio de la leucemia, en un caso se encontró una fractura patológica secundaria a un sarcoma granulocítico que le

condicionó alteración de la marcha, en otro caso se encontró presencia de infiltración ósea nuevamente y ocular lo que generó incapacidad por afección a estas regiones, en general se puede observar que la gran mayoría de pacientes con leucemia mieloblástica han respondido adecuadamente al tratamiento, todos ellos continúan en vigilancia, sin mostrar complicaciones agravantes.

Figura 3. Condiciones de los pacientes con LMA posterior a su primer egreso hospitalario.



Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

En La **Tabla 1** podemos observar las principales manifestaciones clínicas encontradas en los pacientes a quienes se les hizo el diagnóstico de LMA, la principal manifestación clínica fue la anemia hasta en un 90% de los pacientes, seguida de fiebre, pérdida de peso en 81%, la presencia de linfadenopatías se observó en 48%, solo un 38% de pacientes cursaron con algún grado de hepatomegalia o esplenomegalia y mucho menos frecuente fue la aparición de síntomas extramedulares o manifestaciones hemorrágicas, en la literatura se nos comenta la asociación de comorbilidad hematológica previa o ciertas malformaciones congénitas, sin embargo esto solo estuvo presente en un 5% de los pacientes. Solo un 19% de los pacientes presentó antecedentes familiares de algún tipo de cáncer, siendo en su gran mayoría leucemia, solo dos pacientes

mostraron antecedentes de exposición prolongada a humo de tabaco por parte de algunos familiares. Con estos datos podemos observar el curso evolutivo de los pacientes con LMA encontrando que la anemia acompañada de fiebre y pérdida de peso son los principales síntomas asociados.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con leucemias mieloblástica		
ANTECEDENTES Y SINTOMATOLOGIA	NUMERO	%
AHF CANCER	4	19
EXPOSICIÓN A CIGARRO	2	10
PATOLOGÍA HEMATOLOGICA PREVIA	1	5
AHF MALFORMACION CONGENITA	1	5
PALIDEZ CLINICA	19	90
PERDIDA DE PESO	17	81
PIEBRE	17	81
LINFA ADENOPATIA	10	48
HEPATO-ESPLENOMEGALIA	8	38
DISNEA	8	38
INFECCION RECURRENTE	7	33
SINTOMAS EXTRAMEDULARES	6	29
SUDORACION NOCTURNA	5	24
HEMORRAGIAS	3	14
INFILTRACION A SNC	3	14

Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

En la **tabla 2** se aprecia el grado de nutrición de los pacientes con diagnóstico de LMA encontrando que un 76.2% de los pacientes se encuentran en desnutrición leve, sin embargo muchos de ellos fueron secundario a la pérdida de peso observada durante los síntomas de inicio de la enfermedad, por lo que nos orienta que la mayor parte de estos pacientes se encuentran en condiciones favorables,

sanos, sin ningún problema nutricional, hasta el inicio de la enfermedad. Solo 2 pacientes mostraron sobrepeso y el resto se mantuvo en condiciones normales.

TABLA 2. ESTADO NUTRICIONAL AL INGRESO		
	Frecuencia	Porcentaje
DESNUTRICIÓN LEVE	16	76.2
NORMAL	3	14.3
SOBREPESO	2	9.5
Total	21	100.0

Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

Dentro del abordaje inicial de los pacientes a su ingreso fue la determinación de la citometría hemática, en la **Tabla 3** se observan los promedios de distintos parámetros de laboratorio estudiados, se observa alteraciones en la cuenta leucocitaria, cifras de hemoglobina y plaquetas, principalmente, el análisis estadístico descriptivo nos indica que el promedio de los leucocitos se sitúa dentro de parámetros discretamente elevados sin embargo al observar la dispersión del mismo nos damos cuenta que existe una amplia variación de los resultados obtenidos, teniendo resultados que ubican a los pacientes dentro de la leucopenia y la leucocitosis no siendo un dato consistente con esta patología como lo sería la leucopenia como un dato representativo de fallo medular, por otra parte las cifras de hemoglobina se encuentran en el valor promedio, no obstante este se encuentra muy por debajo de la normalidad y su dispersión se muestra cercana al promedio esto nos muestra que la anemia es un dato mayormente presente en las LMA, las

plaquetas el promedio se sitúan por debajo de los límites normales, pese a esto solo 14% de pacientes llegaron a presentar al inicio de la enfermedad manifestaciones hemorrágicas, pero al igual que los leucocitos estas se encuentran dentro de rangos de la normalidad y la trombocitopenia con resultados muy variables entre los pacientes. Por otra parte el estudio de parámetros como el ácido úrico, fósforo, se hizo ante la sospecha de una sospecha de síndrome de lisis tumoral sin embargo los resultados obtenidos se encontraron dentro de la normalidad, el promedio observado se situó dentro de rangos normales, y su valor de dispersión dentro muy baja lo que nos muestra que no hubo mucha variación, la relación BUN/creatinina como un parámetro para detectar la presencia de falla renal o prerrenal en estos pacientes se encontró sin alteraciones los valores de creatinina observados en los pacientes se encontró de rangos normales, la pruebas de funcionamiento hepático de igual manera no mostraron cambios representativos, por lo que en estos pacientes se observa que la principal alteración fue de tipo hematológico siendo la anemia específicamente la más representativa, la presencia de blastos en la medula ósea se observó de igual manera de una forma variable siendo el valor promedio de 61%, los blastos en la citometría hemática solo se observó en 8 pacientes, el resto de los otros parámetros de la citometría hemática no fueron anotados ya que sus valores se encontraron dentro de valores normales y sin cambios. El potasio no fue mostrado en esta tabla dado que no fue un estudio paraclínico solicitado en los pacientes siendo principalmente realizado ya durante su hospitalización y posterior a inicio de quimioterapia.

Tabla 3. PARAMETROS DE LABORATORIO OBSERVADOS EN LOS PACIENTES CON LMA		
PARAMETRO	PROMEDIO	DE
LEUCOCITOS TOTALES	15100	17783
NEUTROFILOS TOTALES	2623	4273
LINFOCITOS TOTALES	7854	13143
BASOFILOS TOTALES	330	485
BLASTOS TOTALES	3924	8863
HEMOGLOBINA	7	3
PLAQUETAS	93762	150922
BLASTOS EN MO	61	30
ALBUMINA	3	1
ACIDO URICO	5	2
TGP	26	21
TGO	46	24
CREATININA/BUN	39	21
TP	15	2
TPT	41	38
FOSFORO	5	1

Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

Como parte del abordaje diagnóstico en los pacientes a todos se les realizó inmunofenotipo, se realizó la clasificación de las leucemias mieloides utilizando el sistema Franco-Americano-Británico(FAB), siendo esta la de uso en esta institución, en la **Tabla 4** se observa la frecuencia de los distintos tipo de leucemias observadas, siendo la más representativa y común la M1 de tipo mieloides con un 47.6% (10 pacientes) ocupando el primer lugar en frecuencia, seguida del M2 con un 23.8%(5 pacientes) , M5 14.3% (3 pacientes), M3 9.5%(2 pacientes), y M6 4.8% (1 paciente)

TABLA 4. PRINCIPALES TIPOS DE LEUCEMIAS ENCONTRADAS DE ACUERDO A LA CLASIFICACION FAB		
	Frecuencia	Porcentaje
M1 MIELOIDE	10	47.6
M2 MIELOIDE CON DIFERENCIACION	5	23.8
M3 PRO-MIELOCITICA	2	9.5
M5 MONOCITICA	3	14.3
M6 ERITROLEUCEMIA	1	4.8
Total	21	100.0

Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

Una vez hecho el diagnóstico los pacientes recibieron quimioterapia bajo los protocolos actuales donde nos hacen mención de la combinación de citarabina y daunorrubicina, esquema que fue empleado en todos los pacientes, sin embargo al inicio del mismo en varios de los pacientes se brindaron esquemas distintos en una o dos dosis para posteriormente cumplir hasta 12 ciclos de quimioterapia con la combinación antes descrita, en la **Tabla 5** se observa 71.4% (15 pacientes) recibieron desde un inicio tratamiento con citarabina y daunorrubicina, los fármacos utilizados en el resto de pacientes fueron etopósido y vincristina recibiendo combinaciones entre estos de igual hacer mención el uso de la prednisona como parte del manejo en cuyo caso se observan 2 pacientes que representan un 9.5% siendo el tratamiento inicial, en estos pacientes se sospechaba una leucemia linfoblástica, aunado a la presencia de blastos, se inició manejo para disminuir la carga de células neoplásicas. Se puede observar entonces que se siguen las pautas establecidas en los protocolos descritos para el manejo de la leucemia

mieloblástica, logrando buenos resultados como se pudo observar en la Figura 3 previamente.

TABLA 5. PROTOCOLO DE INICIO DE TRATAMIENTO		
FARMACOS	Frecuencia	Porcentaje
CITARABINA Y DAUNORRUBICINA	15	71.4
ETOPOSIDO Y CITARABINA	1	4.8
PREDNISONA	2	9.5
PREDNISONA VINCRISTINA	1	4.8
VINCRISTINA	1	4.8
VINCRISTINA CITARABINA	1	4.8
Total	21	100.0

Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

En la **Tabla 6** se observa el tiempo promedio de estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de LM, encontrando que el promedio fueron 54 días, un total de 10 hospitalizaciones a la actualidad y 10 sesiones de quimioterapia, con un promedio de inicio de la enfermedad al diagnóstico de 94 días, la medida de dispersión (desviación estándar), nos muestra que el valor promedio de los datos se encuentra cercano al promedio con una variación en el tiempo de inicio a diagnóstico donde fue mayormente variable.

Tabla 6.		
CONDICION	PROMEDIO	DE
NUMERO DE HOSPITALIZACIONES	10	6
SESIONES DE QUIMIOTERAPIA	10	4
TIEMPO DE INICIO A DX	94	103
ESTANCIA HOSPITALARIA	54	66

Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

En la **Tabla 7** podemos observar la frecuencia y promedio del motivo de reingreso hospitalario de los pacientes con diagnóstico de LM, encontrando la causa principalmente asociada a complicaciones por la quimioterapia, de estas la principal complicación fue la neutropenia febril, una vez ingresados estos pacientes recibieron tratamiento de forma adecuada, resultando en la mejoría clínica y alta posterior sin complicaciones.

TABLA 7. DIAGNOSTICOS PRINCIPALES OBSERVADOS AL PRIMER REINGRESO		
	Frecuencia	Porcentaje
DEPRESION POSQUIMIOTERAPIA	8	38.1
NEUMONIA	1	4.8
NEUTROPENIA FEBRIL	10	47.6
NINGUNA	2	9.5
Total	21	100.0

Fuente: 21 pacientes con leucemias mieloblásticas del HRAEN RNP 2010-2016

X. DISCUSION

Una vez realizado el análisis estadístico de la información, se puede observar un predominio de la leucemia mieloblástica a hacia el sexo masculino en un 61.9%, contrario a otros estudios donde se nos muestra que la incidencia es igual para ambos género.^(2,12,14) Se puede observar también que un 19% tuvo antecedentes de cáncer en algún miembro de la familia, 10% tuvo el antecedente de convivir en un medio con exposición a humo de tabaco o agentes químicos utilizados en agricultura, el resto no mostró antecedentes de importancia, ningún paciente estudiado tuvo algún antecedente patológico previo de importancia, comparado a lo observado en la literatura donde frecuentemente hay antecedente de patología hematológica previa.⁵

La anemia fue el principal síntoma hallado, un 90% de los pacientes presentaron esta manifestación y así vez fue el motivo de ingreso lo cual contrasta con la información respecto a las leucemias mieloblásticas conocidas a la actualidad.⁸ Una vez que se hizo el diagnóstico se puede apreciar que la leucemia mieloblástica variedad M1 fue la más común con un 47.6%, seguida de M2(23.8%), M5(14.3%), M3(9.5%) y M6 con un 4.8%. El tipo más común se conoce es la M1, lo cual en este estudio vemos que no hay cambio.^(5,6)

La evolución de los pacientes es en general favorable, con respecto a lo observado a nivel mundial, de un total de 61 pacientes conocidos con diagnóstico de leucemia mieloblástica durante este periodo solo 14 defunciones se presentaron lo que representó un 22.9% , contrastando este resultado a la información conocida en otros estudios vemos una adecuada sobrevida de los pacientes.¹²

XI. CONCLUSIONES

Los pacientes analizados durante el periodo enero 2010 a Mayo 2016, cuyo diagnóstico fue leucemia mieloblástica, se observó que ninguno tuvo alguna patología previa, el inicio fue entorno a la presencia de síndrome anémico, con tiempo de evolución de 3 meses aproximadamente, tiempo en el cual se fue agregando fiebre, y fatiga, motivo por el cual se ingresó a Hospital donde se realizó el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico una vez ingresados fue oportuno así como el inicio de tratamiento, en cuyo caso podemos constatar que existe una respuesta favorable de los pacientes ya que hasta un 86% de ellos posterior a su primer ingreso hospitalario lo hicieron con mejoría clínica sin complicaciones, la estancia hospitalaria en promedio se mantuvo en cerca de dos meses, haciendo notar que el protocolo de tratamiento implementado tiene buenos resultados siendo este el mismo propuesto en guías internacionales a base de citarabina y daunorrubicina.

De lo anterior se puede considerar un abordaje terapéutico oportuno en los pacientes con leucemia mieloblástica, por lo que este diagnóstico se debe seguir considerando en pacientes con anemia de inicio súbito sin otra causa aparente y que muestren signos de síndrome infiltrativo, específicamente linfadenopatías.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ortiz CH. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología Revista Latinoamericana*, 2013; 51:58-69.
2. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 728-733.
3. Ortiz VM, Esquivel JF, Ellis A, Neme GA, Vargas MP, Ruiz EJ, Clemente R. Frecuencia de enfermedades neoplásicas en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” en el período 2007 a 2009. *Salud en Tabasco*, 2010; 16: 875-881.
4. Dirección de prevención y tratamiento del cáncer en la infancia y la adolescencia. *Boletín de información de cáncer en niñas (os) y adolescentes con cáncer 2008 -2012*. Secretaria de salud SPPS 2013; 487.
5. Ching HP. *Childhood Leukemias*. 3ªed. New York: Cambridge Press; 2012: 880.
6. Llesveld JL, Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. En: Kaushansky K, Prchal JT, Press OW, Levi M, Burns LJ, Caligiuri MA. *Williams Hematology*. United States: Mc Graw-Hill, 2016. p. 1373 – 1436.
7. Ghiaur G, Wroblewski M, Loges S. Acute Myelogenous Leukemia and its Microenvironment: A molecular Conversation. *Semin Hematology*, 2015; 3:200-206.
8. Clarke RT, Bruel AV, Bankheald C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, 2016; 101: 894-901.
9. National Cancer Institute. *Childhood acute myeloid leukemia/other myeloid malignancies treatment*. National Cancer Institute 2016.
10. Boyiadzis MM, Aksentijevich I, Karp J. Leukemia, acute myeloid. En: Boyiadzis MM, Frame JN, Kohler DR, Fojo T. *Hematology oncology therapy*. United States: Mc Graw-Hill; 2014. 544- 558.
11. Díaz R, Urtasun JA. Leucemias y síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento Oncológico. *Anales de Medicina Interna*, 2003; 20: 257 -268.
12. American Cancer Society. *Cancer facts & figuras 2014*. American Cancer society 2014; 70.

13. Pérez ML, Fajardo A, Bernáldez R, Martínez A, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico city: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*, 2011; 11:355.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia. *Blood*, 2016. 20: 2391-2405.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. NCCN 2016
16. DiNardo CD, Cortes JE. New treatment for acute myelogenous leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 1: 95-106.

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

a) Responsable del estudio

Dr. Héctor Feliciano Cruz Ríos

b) Directores de la tesis

Dra. Perla Citlali Simón González

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

RECURSOS MATERIALES

a) Físicos

- Expedientes clínicos
- Base de datos
- Computadora
- 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

COMPORTAMIENTO CLINICO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRON ENERO 2010 – MAYO 2016												
ACTIVIDADES	7/9/15	7/10/15	7/11/15	7/12/15	7/1/16	7/2/16	7/3/16	7/4/16	7/5/16	7/6/16	7/7/16	7/8/16
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

LEUCEMIAS MIELOBLASTICAS 2010-2016	
EXPEDIENTE <input type="text"/>	PATOLOGIA HEMATICA PREV <input type="checkbox"/>
EDAD EN AÑOS: <input type="text" value="0.00"/>	USO DE QUIMIOTERAPIA PRE <input type="checkbox"/>
SEXO <input type="checkbox"/>	CLINICA PALIDE: <input type="checkbox"/>
LUGAR DE ORIGEN <input type="text"/>	DISNEF <input type="checkbox"/>
FECHA AL DIAGNOSTICO <input type="text"/>	HEMORRAGIAS, HEMATOMA <input type="checkbox"/>
FECHA AL INICIO TX <input type="text"/>	INFECCION RECURRENT <input type="checkbox"/>
FECHA DE INGRESO <input type="text"/>	HEPATO ESPLENOMEGALI <input type="checkbox"/>
PROTOCOLO DE INICIO DE TX <input type="text"/>	LINFAADENOPATI <input type="checkbox"/>
TRANSPLANTE DE MED OSEA <input type="checkbox"/>	PERDIDA DE PESO <input type="checkbox"/>
ESTADO NUTRICIONAL 101 <input type="text"/>	TERAPIA DE INDUCCION <input type="text"/>
AHF CANCER <input type="checkbox"/>	TERAPIA POSTREMISION <input type="text"/>
AHF MALFORMACION CONGEN <input type="checkbox"/>	CLASIFICACION LEUCEMIAS -OMS <input type="text"/>
CUAL MALFORMACION <input type="text"/>	CLASIFICACION LEU - FAB <input type="text"/>
SINDROME MIELODISPLASICO <input type="checkbox"/>	INMUNOFENOTIPC <input type="text"/>
EXPOSICIÓN A RADIACIONES <input type="checkbox"/>	

LEUCOCITOS TOTALES <input type="text" value="0"/>	TIEMPO PROTROMBIN/ <input type="text" value="0.0"/>	GRUPO SANGUINEO <input type="text"/>
NEUTROFILOS TOTALES <input type="text" value="0"/>	TIEMPO TROMBOPLASTINA PAI <input type="text" value="0.0"/>	TIEMPO DE INICIO A DX <input type="text"/>
linfocitos TOTALES <input type="text" value="0"/>	NEUMONIA TELE TORAX <input type="checkbox"/>	INFILTRACION SNC <input type="checkbox"/>
monocitos TOTALES <input type="text" value="0"/>	MO LEUCOS TOTALES: <input type="text" value="0"/>	TX INTRATECAL <input type="checkbox"/>
basofilos TOTALES <input type="text" value="0"/>	MO blastos TOTALES: <input type="text" value="0"/>	TRANS PLAQUETA: <input type="checkbox"/>
blastos TOTALES <input type="text" value="0"/>	COMPLICACIONES POST TX <input type="text"/>	TRANSFUSION PAQUETE GLOI <input type="checkbox"/>
HEMOGLOBINA <input type="text" value="0.0"/>	OLIGOHIDRAMNI <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> PO4
ERITROCITOS <input type="text" value="0"/>	FIEBRE <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> ESTANCIA F
PLAQUETAS <input type="text" value="0"/>	SINTOMAS EXTRAMEDU <input type="checkbox"/>	EVOLUCION 129 <input type="text"/>
ALBUMINA <input type="text" value="0.0"/>	SUDORACION NOCTURN# <input type="checkbox"/>	
ACIDO URICO <input type="text" value="0.0"/>	NUMERO DE HOS <input type="text"/>	
TGP <input type="text" value="0.0"/>	CICLOS DE QUIMI <input type="text"/>	
TGO <input type="text" value="0.0"/>		
BUN/CREATININA <input type="text" value="0.0"/>		

