



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA.

PRESENTA:
DR. HERNÁN RAMÍREZ DURÁN

TUTORES:

DRA. BEATRIZ CORTES HERRERA
HEMATÓLOGA PEDIATRA
ADSCRITA A PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO
HEMATÓLOGA PEDIATRA
ADSCRITA A PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



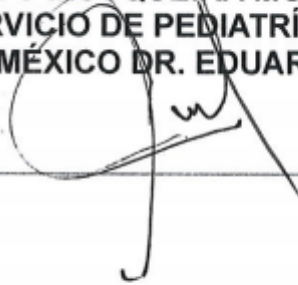
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

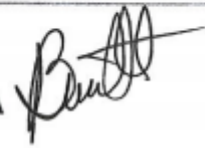
DR. CARLOS FERNANDO MOSQUEIRA MONDRAGÓN
JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



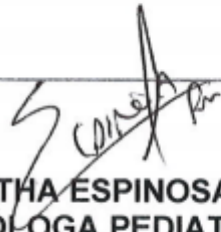
DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JÍMENEZ
COORDINADORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



DRA. BEATRIZ CORTES HERRERA
HEMATÓLOGA PEDIATRA
MÉDICO ADSCRITO A PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"



DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO
HEMATÓLOGA PEDIATRA
MÉDICO ADSCRITO A PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"



DRA ROSANA HUERTA ALBARRAN
COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"



INDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ANTECEDENTES.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4. JUSTIFICACIÓN.....	11
5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	11
6. OBJETIVOS.....	12
7. METODOLOGÍA.....	12
8. PROCEDIMIENTOS.....	17
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	19
10. ASPECTOS ÉTICOS.....	19
11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVA.....	19
12. RECURSOS.....	20
13. RESULTADOS.....	21
14. DISCUSIÓN.....	26
15. CONCLUSIONES.....	26
16. BIBLIOGRAFÍA.....	27
17. ANEXOS.....	29

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA

RESUMEN

Antecedentes: En el año 2010 en México, el cáncer fue la causa líder de mortalidad en los niños de 4 a 15 años de edad. Se reporta una incidencia de hasta 89.5/1000000/año para las leucemias. Dependiendo de la línea celular afectada, las leucemias se clasifican en 4 principales grupos en las que puede observarse claramente que predominan las leucemias que afectan a los linfocitos B (75%), seguidas de las leucemias de línea mieloide (16%). La leucemia se presenta clásicamente con síntomas relacionados con la infiltración de la médula ósea y citopenias resultantes, como fiebre, fatiga, palidez, hematomas y dolor óseo. Se observa hepatoesplenomegalia o linfadenopatía en 50 a 60% de los niños. Aproximadamente el 60-70% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) tienen masa mediastínica y los recuentos de leucocitos superiores a 100,000 / μ L. La afectación del sistema nervioso central (SNC) está presente en solo el 2 a 3% de los casos.

Planteamiento del problema: Desconocemos las características clínicas y demográficas al diagnóstico de los pacientes que reciben atención en el servicio de hematología pediátrica de nuestra institución, por lo que se plantea determinarlas a través de este estudio.

Objetivo: Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de leucemia aguda del servicio de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". **Metodología:** Estudio transversal, descriptivo, observacional y retrospectivo. La recolección de la información se llevará a cabo mediante los expedientes clínicos registrados en la libreta de ingresos – egresos del servicio de hematología pediátrica que cumplan los criterios de inclusión, en el periodo comprendido de enero del 2013 a junio 2018. **Resultados:** El lugar de residencia fue principalmente el Estado de México en 59% de los casos y la Ciudad de México en 27%. El grupo de edad más frecuentemente atendido fue en adolescentes en un 47% y en toda la población con predominio del género masculino en un 56%.

Conclusiones: Las leucemias linfoblásticas agudas representan el 90.9% de la población en pediátrica en el Hospital General de México con diagnóstico de leucemias agudas. El cuadro clínico más frecuentemente encontrado es muy inespecífico, con palidez, astenia, adinamia y fiebre, por lo que debemos hacer promoción de los grupos de riesgo para hacer cada vez un diagnóstico más temprano y tratamiento oportuno.

Palabras clave: Neoplasia hematológica, Leucemia aguda, Pediatría

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA

1. ANTECEDENTES.

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas, debido a una transformación de las células progenitoras linfoides y mieloides, por mutaciones somáticas, las cuales representan casi el 70% de la carga total de cáncer en pacientes menores de 20 años. (1)

En el 2012 se estimó una mayor incidencia de cáncer (147,000 neoplasias/año) y tasa de mortalidad, relacionado con una referencia tardía a instituciones para el diagnóstico y el tratamiento oportuno en los países en vías de desarrollo en comparación con los países desarrollados. En México, se reportó una prevalencia de 14,178 casos de cáncer entre 2007 y 2012, con una tasa de incidencia entre 78.1 y 89.5/millón/año de casos de leucemia, y una prevalencia anual de 7066 casos (49.8%), de los cuales 6791 casos correspondieron a leucemia aguda (96.1%), con un predominio de leucemia aguda linfoblástica. (2,3,4). Las entidades federativas con mayor incidencia fueron Guerrero 155.1, Chiapas 152.7, Ciudad de México 137.8, Morelia 133.8 y el Estado de México 116.2/casos/millón/año (5).

La distribución de muertes por cáncer por edad demuestra que la leucemia y el linfoma no Hodgkin contribuyen con casi el 50% de las causas generales de muertes por cáncer en los grupos de edad más jóvenes (de 5 a 19 años). (1) En el 2010, se reportó como principal causa de mortalidad en los niños de 4 a 15 años. En el 2012, se documentó una tasa de mortalidad general estandarizada de 5.3 sin una diferencia significativa entre género. Observándose una de las tasas de mortalidad más altas en comparación con otros países latinoamericanos. (2) En general, la tasa de mortalidad por estado de procedencia fue de 56.7, y para la Ciudad de México, Estado de México, Morelia, Guerrero y Chiapas, la tasa de mortalidad fue de 61.3, 49.1, 68.9, 68.4 y 85.0, respectivamente. (5) En general, la tasa de mortalidad por estado de procedencia fue de 56.7, y para la Ciudad de México, Estado de México, Morelia, Guerrero y Chiapas, la tasa de mortalidad fue de 61.3, 49.1, 68.9, 68.4 y 85.0, respectivamente. (5)

Dentro de las leucemias agudas, la leucemia aguda linfoblástica (LAL) representa el 70% de los casos, con un pico de incidencia entre 3-5 años de edad, incluso Rivera Luna y colaboradores reportan el 86% (2); mientras que la leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 13% de las leucemias agudas en niños menores de 10 años y, a diferencia de la LLA, la incidencia de LMA aumenta en la segunda década de la vida y forma hasta el 36% de las leucemias agudas entre 15 y 19 años de edad. (6) En algunas poblaciones se han reportado tasas de incidencia tan bajas como de 2 o tan altas como de 14 casos por millón de niños menores de 15 años. (7)

Una predisposición heredada y una exposición ambiental se cree que tienen un papel menor en la génesis de la LLA, se ha observado una predisposición subyacente en menos del 5% de los casos. El síndrome genético hereditario más común asociado con LLA de células B (LLA-B) ha sido la trisomía 21 o el síndrome de Down. (6)

La única causa externa definitiva de LLA es la radiación ionizante. Se han propuesto otros factores de riesgo, como el tabaquismo de los padres, la pintura y los productos químicos domésticos, los pesticidas, la dieta materna, los vapores del tráfico y los campos eléctricos; pero hasta ahora ninguno ha demostrado convincentemente que aumente la incidencia de la LLA infantil. Entre otras causas raras se encuentran las infecciones y / o la respuesta del cuerpo a las mismas y la iatrogenia por el uso de terapia génica mediada por retrovirus. (8)

Como la LLA, la gran mayoría de los casos de LMA pediátrica surgen de novo. Sin embargo, la LMA también se asocia con síndromes como la trisomía 21, la anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita, el síndrome de Schwachman - Diamond y el síndrome de Kostmann. La LMA secundaria o relacionada con la terapia es extremadamente rara en niños. (6)

Dependiendo de la línea celular afectada, las leucemias se clasifican en 4 principales grupos en las que puede observarse claramente que predominan las leucemias que afectan a los linfocitos B (75%), seguidas de las leucemias de línea mieloide (16%), las de fenotipo mixto (4%), las de linfocitos T (4%) y casos aislados de otras variedades. (9)

La clasificación francés-americana-británica (FAB) reconoció 8 subtipos diferentes (M0-M7) basados únicamente en morfología y la histología. Las últimas guías de la OMS (revisadas en 2008) reconocen la LMA con anomalías genéticas recurrentes como las translocaciones RUNX1, inv (16), PML-RAR α como entidades distintas, así como la LMA asociada a mielodisplasia y relacionada con la terapia. Las variantes de LMA que no encajan en una de las categorías anteriores se clasifican según la clasificación FAB. (6)

La detección de reordenamientos genéticos no se realiza de forma rutinaria en la Ciudad de México. Por lo tanto, la estratificación pronóstica y la elección del tratamiento de quimioterapia se basan en las características clínicas, las pruebas de laboratorio y el inmunofenotipo. Los ordenamientos más comunes se encuentran hasta en un 17.7%, reportando frecuencias de ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, MLL y BCR.ABL1 en 41.8%, 40.11%, 8.23% y 10.16% respectivamente. (10)

Las mutaciones más comunes en LLA-T son aquellas que activan constitutivamente NOTCH1, observadas en un 50% y otro 20% portan mutaciones en el gen que codifica la proteína Fbox FBXW7, responsables de la degradación de NOTCH1. (6)

Varios factores están incluidos en la clasificación del riesgo: clínico, citogenético, inmunológico y molecular. A pesar de la disponibilidad de estos factores para clasificar el riesgo, en varios países en desarrollo se siguen utilizando los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de 1993 para la clasificación del riesgo de recaída. Se clasifican como riesgo habitual los pacientes de 1 a 9,9 años de edad, recuento de leucocitos $<50 \times 10^9 / L$, fenotipo precursor de células B, ausencia de masa mediastinal, líquido cefalorraquídeo sin células blásticas y buena respuesta a la ventana esteroidea. (11)

La LLA es más común en niños que en niñas y los niños tienen un pronóstico ligeramente peor. El género masculino es el más afectado en las leucemias agudas, afectando 50.6% en la leucemia linfocítica aguda y 51.6% en la leucemia mielocítica aguda. (12) En total, el 85% de las leucemias linfoblásticas agudas son de origen precursor B, mientras que el 15% restante es derivado de células T. (6)

La leucemia se presenta clásicamente con síntomas relacionados con la infiltración de la médula ósea y citopenias resultantes, como fiebre, fatiga, palidez, hematomas y dolor óseo. Se observa hepatoesplenomegalia o linfadenopatía en 50-60% de los niños. Aproximadamente el 60-70% de los pacientes con LLA-T tienen masa mediastinal y los recuentos de leucocitos a menudo son superiores a 100,000 / μ L. La afectación del sistema nervioso central (SNC), presente en solo el 2-3% de los casos, puede presentarse con signos de presión intracraneal elevada o de afectación de pares craneales. (6)

La presentación temprana de leucemia incluye una gran variedad de síntomas inespecíficos que a menudo imitan enfermedades comunes y autolimitantes lo cual complica el desafío diagnóstico. Estos síntomas pueden agruparse en las siguientes categorías dependiendo del proceso patológico principal o el sistema corporal afectado: infiltrativo, hemorrágico, infeccioso, sistémico, musculo esquelético, gastrointestinal y cutáneo. En los signos y síntomas más comunes de las leucemias agudas se reportaron hepatomegalia (71%), fiebre (62%), palidez (60%), esplenomegalia (56%), linfadenopatía (52%), hemorragia (48%), cansancio/fatiga (32%), anorexia/pérdida de peso (31%), petequias/púrpura (30%), distensión (30%), dolor óseo (23%), sintomatología abdominal (21%), dolor articular (19%) e infecciones de vías respiratorias superiores (6%). (13) La hiperleucocitosis y la leucostasis en la LMA podrían ser más problemáticas que el mismo fenómeno cuando se observan en la LLA, ya que los blastos mieloides son mucho más grandes que los linfoides y muestran una mayor "adhesividad", debido a la mayor presencia de integrinas de la superficie celular y moléculas de adhesión. El sarcoma mielode, o la proliferación extramedular de células mieloides malignas, es una manifestación bien descrita aunque muy rara de LMA en pacientes pediátricos. (6)

El diagnóstico preciso de leucemia descansa actualmente en dos grandes pilares: la clínica y la caracterización citopatológica de las células sanguíneas malignas, tanto en sangre periférica como en médula ósea. Esto incluye la cuantificación y observación microscópica de sus características, el inmunofenotipo y los estudios genéticos (índice de DNA, cariotipo y translocaciones moleculares) en médula ósea. (9)

Se ha demostrado que la punción lumbar retrasada redujo la invasión iatrogénica del SNC y contribuyó a minimizar la proporción de casos que requieren una terapia intensificada del SNC sin comprometer el resultado, sin embargo, aún no se ha determinado el momento óptimo de la primera terapia intratecal. (14)

El tratamiento actual de la LLA implica quimioterapia prolongada con múltiples agentes durante un período de 2 a 3 años, dependiendo de la estratificación de riesgo y el género. Las fases de tratamiento se describen tradicionalmente como inducción (inducción a la remisión), consolidación y mantenimiento. La terapia pre-sintomática o profiláctica dirigida al SNC es esencial. El tratamiento para LLA-T es similar a LLA-B, aunque todos los pacientes reciben una terapia más aumentada dada la resistencia intrínseca de los blastos de LLA-T en comparación con los blastos de LLA-B y la asociación con otras características de alto riesgo como la edad avanzada, recuentos de glóbulos blancos más altos, mayor incidencia de linfadenopatía voluminosa y enfermedad del SNC. (6)

Entre los efectos adversos más frecuentes de los quimioterapéuticos se encuentran la disminución de neutrófilos y plaquetas durante el nadir lo cual se ha asociado a causa de mortalidad por infecciones y hemorragia. (15) La terapia para la LMA se diferencia de la LLA en que no incluye mantenimiento. (6) La quimioterapia para la LMA consiste en uno o dos cursos de terapia de inducción, seguida de una terapia posterior a la remisión que incluye trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) con estratificación de riesgo basada en anomalías cromosómicas de las células leucémicas y respuesta a la terapia de inducción inicial en la que se utilizan una combinación de medicamentos como citarabina, antraciclinas y en ocasiones un tercer quimioterapéutico como el etopósido. (16) Cuando no se utiliza la profilaxis del SNC, el compromiso del SNC en la recaída puede ser tan alto como 20%, lo que sugiere el beneficio de la profilaxis. Además, se ha informado que la incidencia de células neoplásicas en el LCR en niños con LMA recién diagnosticada es tan alta como 30%, que también favorece algún tipo de tratamiento dirigido a SNC desde el diagnóstico. (17)

La remisión completa (RC) generalmente se evalúa después de dos ciclos de terapia de inducción y se define como la recuperación hematopoyética con <5% de blastos en la médula ósea. La supervivencia libre de eventos se define como el tiempo desde la inscripción en el estudio hasta el fracaso de la inducción, la recaída, el desarrollo de una neoplasia maligna secundaria o la muerte; mientras que la supervivencia global se define como el tiempo desde la inscripción en el estudio hasta la muerte. (18)

La supervivencia basada en la población es un indicador de la calidad del sistema de salud. Las características socioeconómicas están asociadas con la supervivencia por cáncer infantil. La mala adherencia al tratamiento combinada con la recaída temprana y la muerte tóxica son las principales causas de muerte. (19)

La supervivencia a 5 años de para niños con leucemia linfoblástica de células precursoras puede ser tan alta como 90% y hasta 80% para niños con LMA, pero en algunos países, la supervivencia permanece por debajo del 60% para ambos tipos de leucemia. (20)

Los pacientes de riesgo habitual tienen excelentes resultados al tratamiento con una supervivencia global a 5 años mayor del 90%. Los pacientes de alto riesgo implican una terapia más agresiva con una supervivencia global de 5 años de hasta el 80%. (6)

En un gran ensayo internacional reciente de Berlín-Frankfurt-Munster (BFM), se informó una supervivencia libre de eventos a 5 años del 64% para adolescentes con una tasa de recaída del 19%. Las causas de recaída incluyeron 2.8% de fracaso a la inducción y 2.15% de muertes por inducción. El ensayo clínico Dana-Farber informó una supervivencia libre de eventos a 5 años de 76% para 51 adolescentes estudiados, se documentaron 2% de fracasos de inducción y 4% de muertes por inducción. (21)

Las tasas de supervivencia libre de eventos y supervivencia libre de eventos y supervivencia global para la LMA infantil se acercan al 60% y 70%, respectivamente. (16)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el año 2010 en México, el cáncer fue la causa líder de mortalidad en los niños de 4 a 15 años de edad, se ha reportado una prevalencia de 14,178 pacientes registrados con cáncer en los años 2007 hasta 2012; de entre los cuales el más común fue la leucemia con 7066 casos (49.8%) y una incidencia de 78.1/1000000/año (2012); 6791 casos de leucemia aguda (96.1%). El género masculino es el más afectado en las leucemias agudas, afectando 50.6% en la leucemia linfocítica aguda y 51.6% en la leucemia mielocítica aguda. La leucemia se presenta clásicamente con síntomas relacionados con la infiltración de la médula ósea y citopenias resultantes, como fiebre, fatiga, palidez, hematomas y dolor óseo. Se observa hepatoesplenomegalia o linfadenopatía en 50-60% de los niños. Aproximadamente el 60-70% de los pacientes con LLA-T tienen masa mediastinal y los recuentos de leucocitos a menudo son superiores a 100,000 / μ L. La afectación del SNC, presente en solo el 2-3% de los casos, puede presentarse con signos de presión intracraneal elevada o de afectación de pares craneales. La presentación temprana de leucemia incluye una gran variedad de síntomas inespecíficos que a menudo imitan enfermedades comunes y autolimitantes lo cual complica el desafío diagnóstico. Sin embargo, desconocemos las características clínicas y demográficas al diagnóstico de los pacientes que reciben atención en el servicio de hematología pediátrica de nuestra institución, por lo que se plantea determinarlas a través de este estudio.

3. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con leucemia aguda pueden presentar gran variedad de signos y síntomas al debut de la enfermedad, pudiendo confundir y retrasar el diagnóstico, y con ello limitar la oportunidad de recibir un tratamiento oportuno. El conocer las características clínicas y demográficas de la enfermedad, nos permitirá ser la base para establecer estrategias de abordaje ante síntomas de sospecha desde la primera consulta en pediatría, pretendiendo mejorar el diagnóstico temprano y con ello el pronóstico del paciente.

4. HIPÓTESIS

- Las leucemias linfoblásticas agudas representan más del 86% de las leucemias agudas en seguimiento en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

3. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Determinar las características clínicas y demográficas de los pacientes con leucemia aguda al momento del diagnóstico en hematología pediátrica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

5.2 Objetivos específicos

- Identificar el tipo de leucemia aguda más frecuente en pacientes pediátricos en seguimiento en hematología pediátrica.
- Describir la frecuencia de cada tipo de leucemia aguda por grupos de edad y por género en pacientes pediátricos en seguimiento en hematología pediátrica.

3. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio transversal, descriptivo, observacional y retrospectivo.

6.2 Población

Expedientes de pacientes con edad entre 1 año de vida hasta menores de 18 años de edad en el periodo comprendido de enero del 2013 a junio del 2018.

6.3 Tamaño de la muestra

Considerando lo reportado por Rivera Luna y colaboradores (2), donde en una población de 6791 pacientes en edad pediátrica con leucemia aguda, encontraron que el 86% de los pacientes presentaban leucemia linfoblástica aguda. Con lo anterior se emplea para el cálculo de muestra para un estudio descriptivo en el programa Epi info con un rango de error del 5% para un nivel de confianza del 95%, encontrando que se requieren 181 expedientes.

6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

- **Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el periodo comprendido de enero del 2013 a junio del 2018.
- Expedientes de pacientes con edad de 1 año hasta menores de 18 años al momento del diagnóstico de leucemia aguda.

- **Criterios de exclusión:**

- Expedientes de pacientes que no cuenten con información completa.

- **Criterios de eliminación:**

- No requiere de criterios de eliminación por ser un estudio retrospectivo.

6.5 Definición de las variables a evaluar y formas de medirlas

- **Independiente:** Tipo de leucemia.

- **Dependientes:** género, edad al diagnóstico, lugar de residencia, estadio nutricional, tiempo de diagnóstico, síndrome infeccioso, síndrome hemorrágico, síndrome sistémico, síndrome neurológico, síndrome gastrointestinal, síndrome cutáneo, síndrome infiltrativo, cuenta leucocitaria, hemoglobina, cuenta plaquetaria, punción lumbar al diagnóstico, inmunofenotipo, clasificación de riesgo.

Tabla de operacionalización de las variables.

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Tipo de leucemia aguda	Clasificación de las leucemias agudas en: Linfoblástica y mieloblástica	Linfoblástica Mieloblástica	Cualitativa nominal dicotómica	Linfoblástica = 1 Mieloblástica = 2
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Masculino = 1 Femenino = 2

			dicotómica	
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico, agrupado por grupos de edad: Lactante: 1 año a <2 años Pre-escolar: 2 años a < 6 años Escolar: 6 años a <10 años Adolescente: 10 años a < 18 años.	Lactante Pre-escolar Escolar Adolescente	Cualitativa ordinal	1= Lactante 2= Pre-escolar 3= Escolar 4= Adolescente
Lugar de Residencia	Lugar en que la persona vive en el momento del estudio, y en el que además, ha estado y tiene la intención de permanecer por algún tiempo.	Ciudad de México. Estado de México Puebla Veracruz Guerrero Hidalgo Otro	Cualitativa nominal politómica	Ciudad de México = 1 Estado de México = 2 Puebla = 3 Veracruz = 4 Guerrero = 5 Hidalgo = 6 Otro = 7
Estadio nutricional	Acorde a la tabla de percentiles de índice de masa corporal (IMC) de la CDC	Peso bajo: percentil (Pc) < 5 Peso adecuado: percentil (Pc) 5-84.9 Sobrepeso: percentil (Pc) > 84.9 – 94.9 Obesidad: percentil (Pc) ≥ 95	Cualitativa ordinal	Peso bajo = 1 Peso adecuado = 2 Sobrepeso = 3 Obesidad = 4
Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el inicio de los signos y/o síntomas hasta el diagnóstico	Semanas	Cuantitativa discontinua	No aplica
Síndrome infeccioso	Fiebre mayor de 38.3 grados centígrados o 2 elevaciones térmicas de mínimo 38 grados en 24 horas, infección, sintomatología respiratoria, o urinaria.	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Presente = 1 Ausente = 2
Síndrome	Presencia de púrpura,	Presente	Cualitativa	Presente = 1

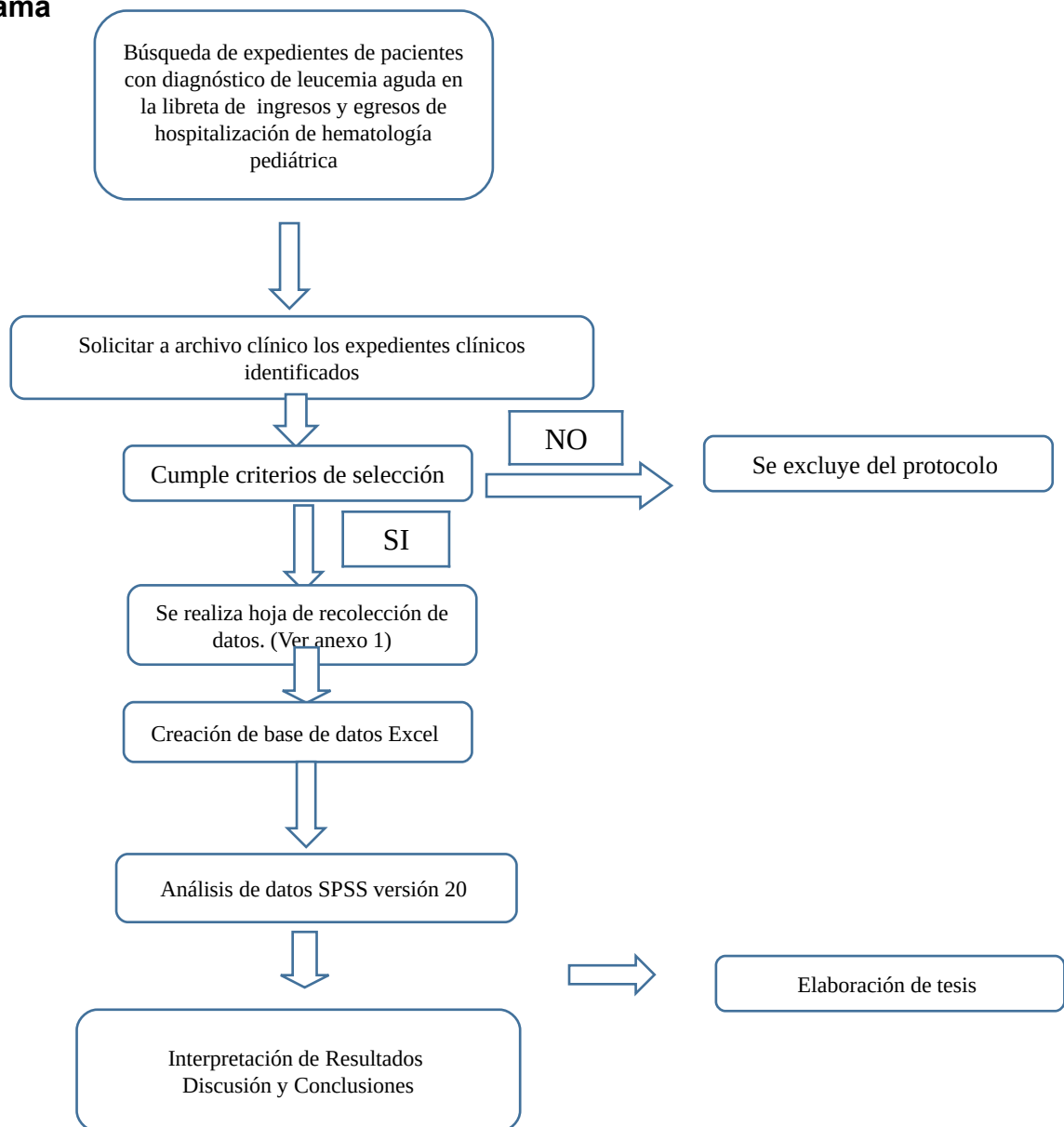
hemorrágico	petequias o sangrado activo en presencia de trombocitopenia	Ausente	nominal dicotómica	Ausente = 2
Síndrome sistémico	Presencia de palidez, fatiga, debilidad, edema.	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Presente = 1 Ausente = 2
Síndrome neurológico	Presencia de cefalea, vómitos, alteración del estado de alerta, rigidez de nuca, alteración de pares craneales generado por alteraciones en sistema nervioso central.	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Presente = 1 Ausente = 2
Síndrome gastrointestinal	Presencia de anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, distensión abdominal o sintomatología abdominal.	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Presente = 1 Ausente = 2
Síndrome cutáneo	Presencia de exantema, pioderma, nódulos, infiltración cutánea.	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Presente = 1 Ausente = 2
Síndrome infiltrativo	Presencia al diagnóstico de signos que sugieran síndrome infiltrativo identificados como: linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, masa mediastinal.	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Presente = 1 Ausente = 2
Cuenta leucocitaria	Cifra sérica de leucocitos al momento del diagnóstico	< 50,000 50,000 a 100,000 > 100,000 = 3 (mm ³)	Cualitativa ordinal	< 50,000 = 1 50,000 a 99,999 = 2 > 100,000 = 3 (mm ³)
Hemoglobina	Cifra de hemoglobina al momento del diagnóstico	< 7 7 – 11 > 11 (g/dl)	Cualitativa ordinal	< 7 = 1 7 – 10.9 = 2 ≥ 11 = 3 (g/dl)
Cuenta plaquetaria	Cifra de plaquetas al momento del diagnóstico	< 10,000 10,000 – 49,999 50,000 – 100,000 > 100,000 (mm ³)	Cualitativa ordinal	< 10,000 = 1 10,000 – 49,999 = 2 50,000 – 99,999 = 3 ≥ 100,000 = 4
Punción lumbar al diagnóstico	Presencia de infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Presente = 1 Ausente = 2
Inmunofenotipo	Presencia de CD19, CD79a, CD22, CD3, CD7, CD2, CD4,	B = 1 T = 2	Cualitativa nominal	B = 1 T = 2

	CD5, CD1a, CD8, CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD65 específicos para determinar el estadio de maduración de la célula precursora de leucemia	M0 = 3 M1 = 4 M2 = 5 M3 = 6 M4 = 7 M5 = 8 M6 = 9 M7 = 1	politómica	M0 = 3 M1 = 4 M2 = 5 M3 = 6 M4 = 7 M5 = 8 M6 = 9 M7 = 1
Clasificación de riesgo	Clasificación de riesgo del Instituto Nacional del Cáncer 1993	Riesgo habitual = 1 a 9,9 años de edad al diagnóstico, recuento de leucocitos <50,000, fenotipoprecursor de células B, ausencia de masa mediastinal, líquido cefalorraquídeo sin células blásticas y buena respuesta a la ventana esteroidea. Riesgo alto = pacientes que no cumplen criterios para riesgo habitual.	Cualitativa ordinal	Riesgo habitual = 1 Riesgo alto = 2

6.6 Procedimiento.

La recolección de la información se llevará a cabo mediante los expedientes clínicos registrados en la libreta de ingresos – egresos del servicio de hematología pediátrica que cumplan los criterios de inclusión, en el periodo comprendido de enero del 2013 a junio 2018; con ello se hará el registro de las variables en estudio en hoja de recolección de datos. Con los reportes de las hojas de recolección de datos se realizará una base de datos en Excel para posterior análisis con SPSS versión 20 para realizar el análisis estadístico, con ello la discusión, conclusiones y elaboración de tesis.

6.7 Flujograma



6.7 Análisis estadístico

Se realizará análisis univariado con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias relativas para variables cualitativas. Todas las estimaciones estadísticas se realizarán por medio del programa estadístico SPSS. Se realizarán tablas y gráficas.

7. Cronograma de actividades

Actividades	Febrero Marzo 2019	Abril 2019	Mayo Junio 2019	Julio 2019
Revisión de literatura	X			
Elaboración del protocolo	X			
Registro del protocolo ante comité de protocolos retrospectivos del Hospital General de México		X		
Revisión de expedientes y recolección de datos			X	
Análisis de resultados*			X	
Discusión y conclusiones*			X	
Redacción del manuscrito*				X

*Una vez aceptado el protocolo por Comité de protocolos Retrospectivos.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE SEGURIDAD

Los autores del presente protocolo se comprometen a mantener los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad, aclarando que la información que se obtenga se utilizará únicamente con fines académicos y de investigación.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

El describir las características clínicas y demográficas de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda nos permitirá ser la base para establecer estrategias de abordaje ante síntomas de sospecha desde la primera consulta en pediatría, pretendiendo mejorar el diagnóstico temprano y con ello el pronóstico del paciente. El presente protocolo será la tesis de titulación para la especialidad de Pediatría.

10. RECURSOS DISPONIBLES

Recursos Materiales

Se obtendrán los datos de las libretas de ingresos del servicio de Pediatría, área Oncología. Expediente Clínico y Electrónico

- Hojas para recolección de datos.
- Hojas Blancas e impresora.
- Una computadora personal con Windows 8, plataforma Office 2010, SPSS versión 20.

Recursos Financieros

- No amerita financiamiento externo.
- Recursos del Hospital General de México.
- Recursos propios de los investigadores involucrados.

Recursos Humanos

- ✓ Investigadores

Investigador principal.

Investigador asociado y tutor principal de tesis:

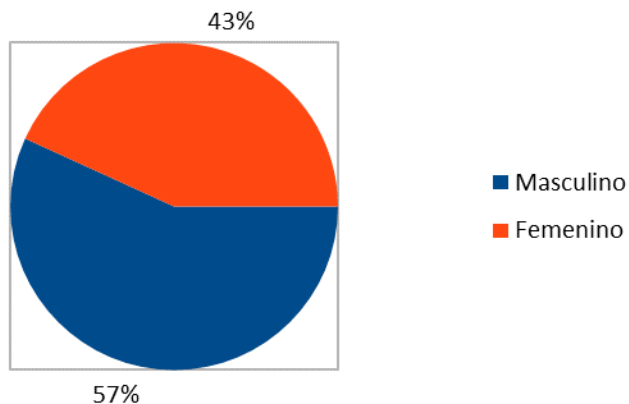
11. RECURSOS NECESARIOS

Autorización por parte del Comité de Protocolos Retrospectivos del Hospital General y con ello del acceso a los expedientes.

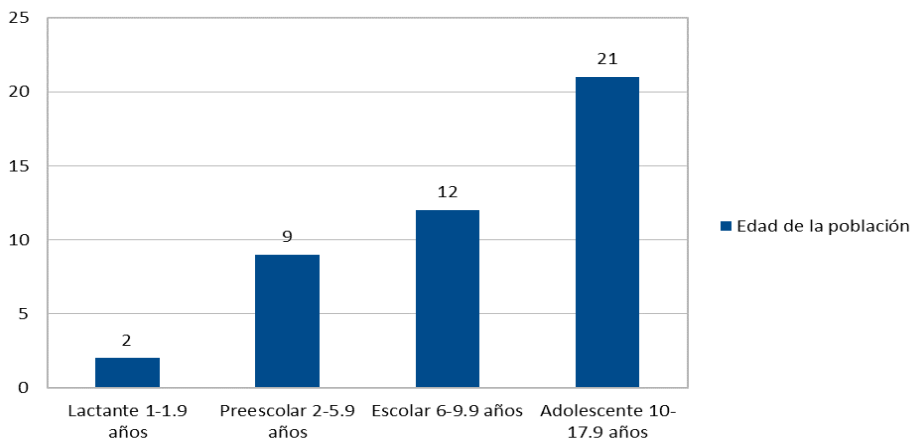
12. RESULTADOS.

De forma inicial nuestra muestra calculada había arrojado una población de 181 pacientes; debido a que es un estudio retrospectivo, nuestra limitante era el periodo de tiempo, siendo posible identificar 44 pacientes que cubrieron los criterios de selección.

Se encontraron los siguientes resultados: el 57% (25 pacientes) de la población fue de género masculino y 43% (19 pacientes) género femenino (Gráfica 1), con una relación hombre:mujer de 1.3:1.



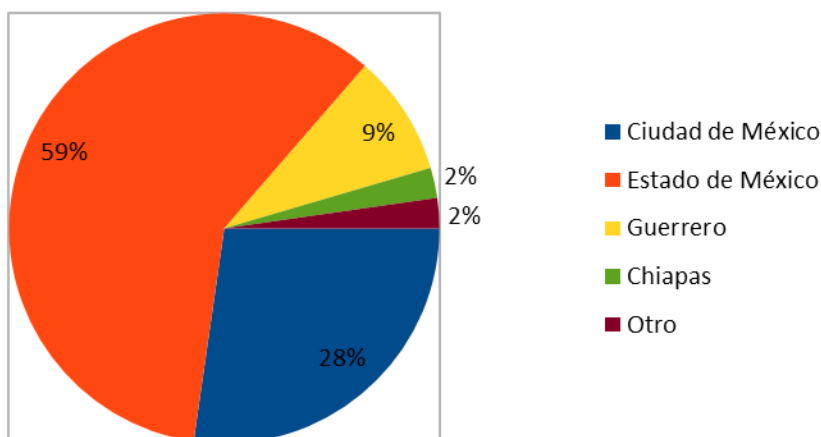
Gráfica 1: Género de la población con leukemia aguda



Gráfica 2 Frecuencia de leucemia aguda por grupo de edad

De acuerdo al grupo etario, se decidió dividir en lactantes (4.5%), preescolares (20.4%), escolares (27.2%) y adolescentes (47.7%) (Gráfica 2), reportando una edad promedio de 9.6 años de edad.

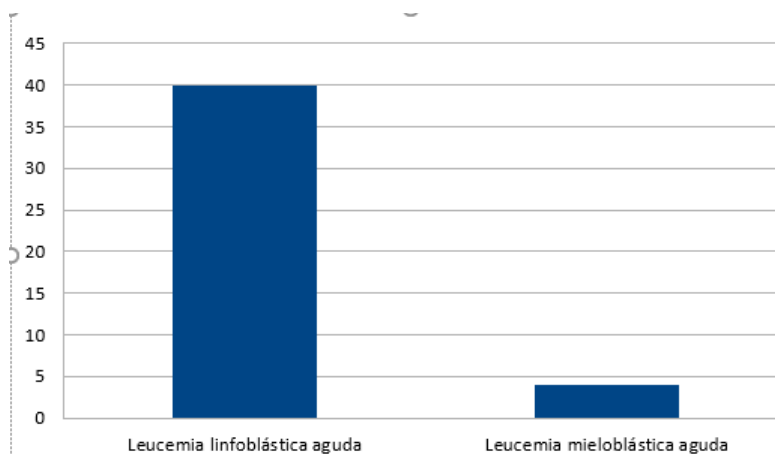
De los cuales, su estado de origen era: la Ciudad de México (27%), Estado de México (59%), Guerrero (9%), Chiapas (2%) y otros (2%) (Gráfica 3).



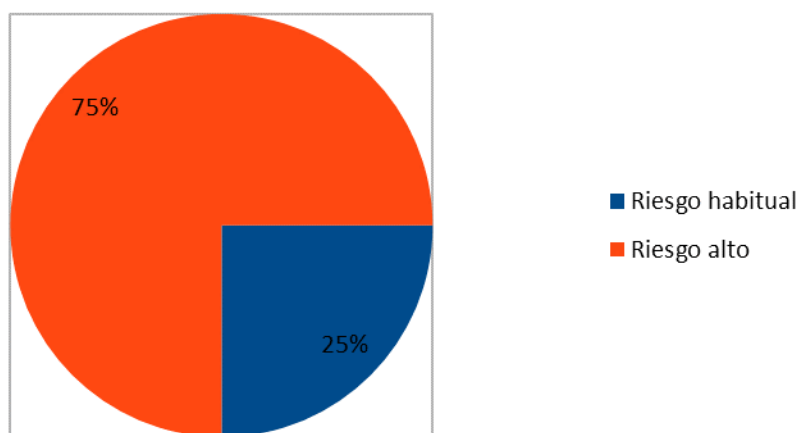
Gráfica 3: Lugar de residencia de la población con leukemia aguda.

El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica mediante aspirado de médula osea fue de 11.7 semanas.

De los diagnósticos de ingreso de nuestros pacientes encontramos como causa principal la leucemia linfoblástica aguda (90.9%, 40 pacientes), seguida de leucemia mieloblástica aguda (9.1%, 4 pacientes) (Gráfica 4), acorde a la clasificación de riesgo del NCI(1993) encontramos: 11 pacientes (25%) de riesgo habitual y 33 pacientes (75%) de riesgo alto, estos últimos en su mayoría por la presencia de una edad mayor de 9.9 años (45%) (Gráfica 5)

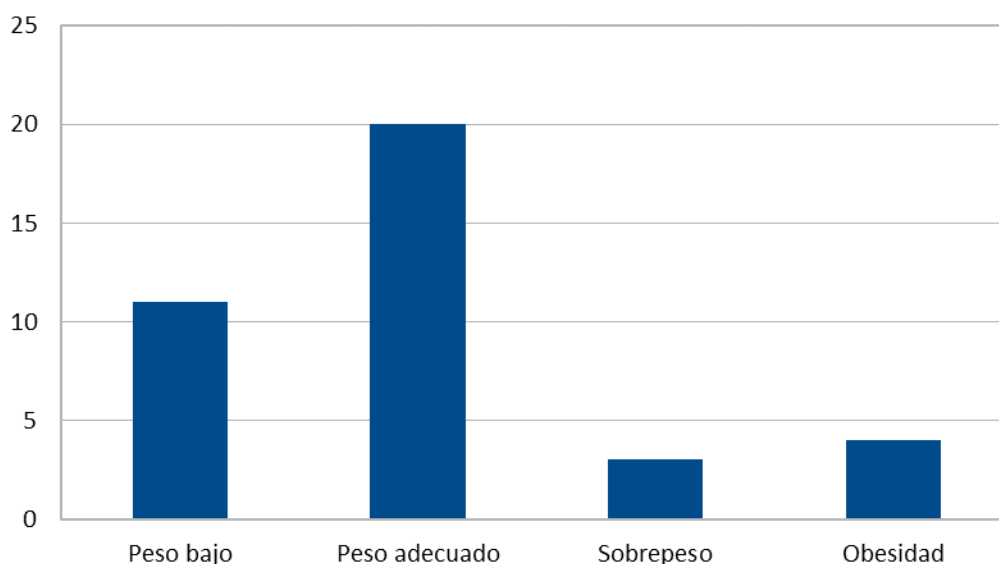


Gráfica 4: Diagnóstico de leucemias agudas.



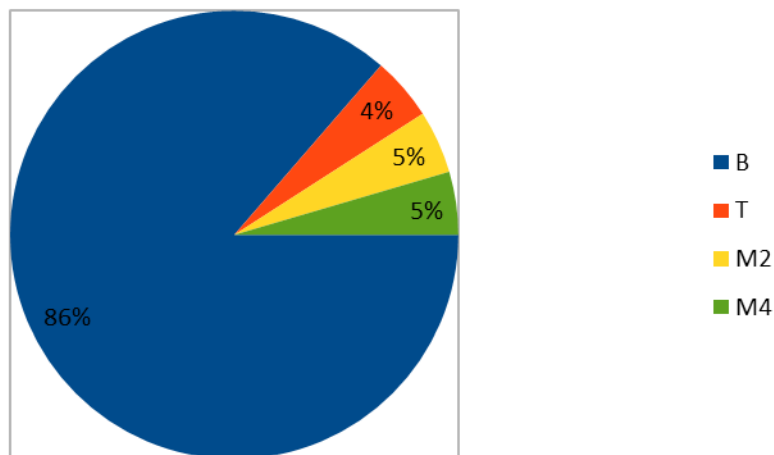
Gráfica 5: Clasificación de riesgo

Al momento del diagnóstico, los pacientes presentaban el siguiente estado nutricional: 11 pacientes con peso bajo (28.9%), 20 pacientes con peso adecuado (52.6%), 3 pacientes con sobrepeso (7.8%) y 4 pacientes con obesidad (10.5%) (Gráfica 6).



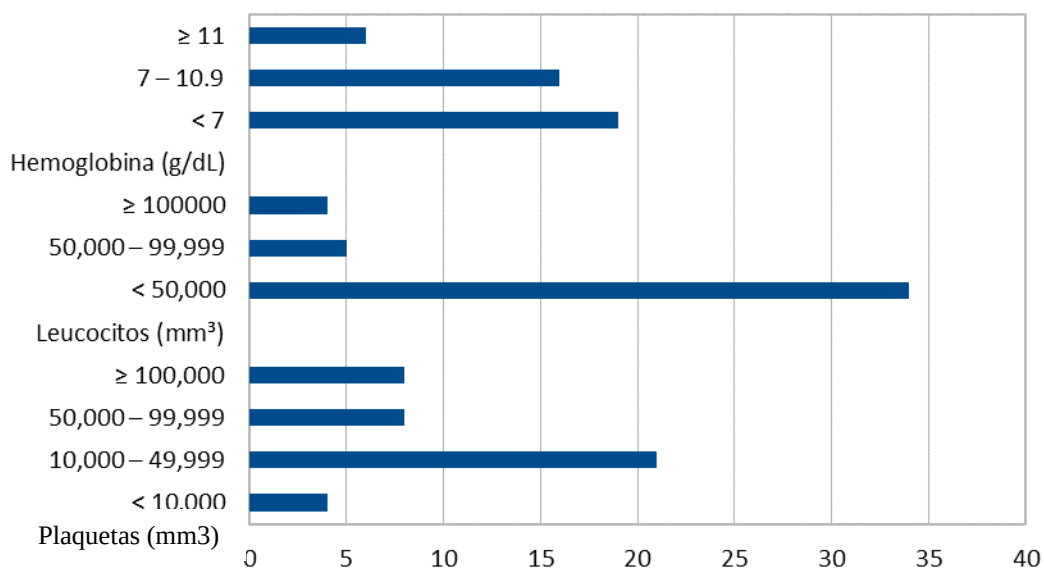
Gráfica 6: Estado nutricional

Al reportarse el inmunofenotipo, 38 pacientes (85%) pertenecieron a la estirpe B, 2 pacientes (5%) a la estirpe T, 2 pacientes a M2 (5%) y 2 pacientes a M4 (5%) (Gráfica 7).



Gráfica 7: Inmunofenotipo

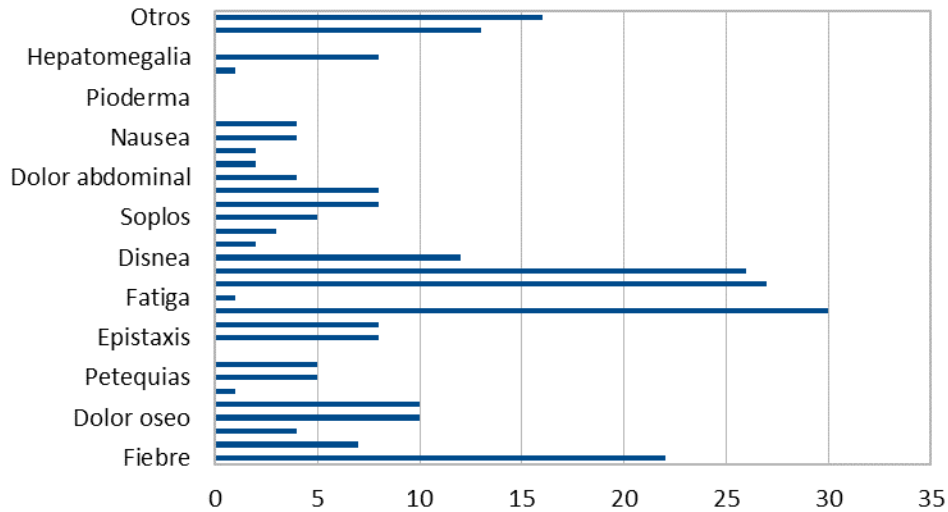
Al momento de su llegada al hospital, los pacientes presentaban en su mayoría una cuenta plaquetaria entre 10,000 a 49,999 mm^3 (51%), hemoglobina menor de 7 g/dL (46%) y una cuenta leucocitaria menor de 50,000 mm^3 (79%), con 9 pacientes reportando hiperleucocitosis (21%).



Gráfica 8: Biometría hemática al diagnóstico

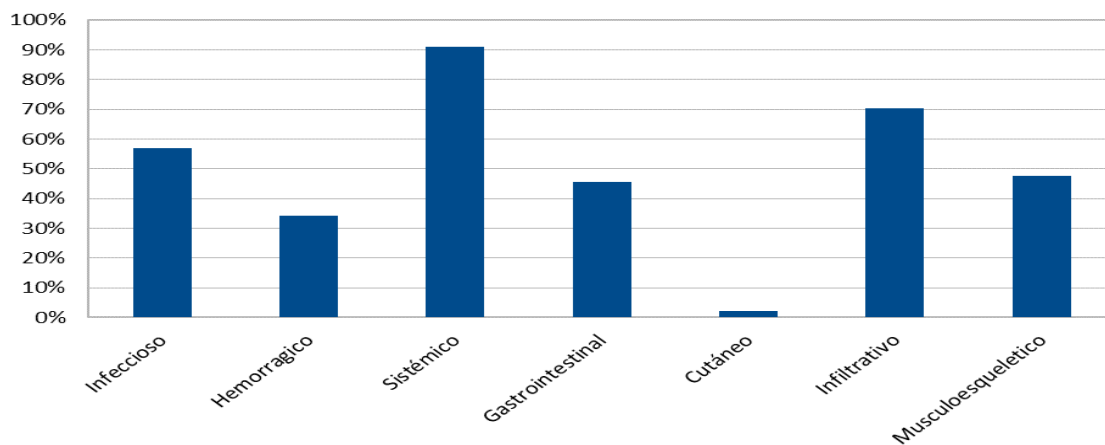
En cuanto a las características clínicas, los pacientes presentaron una gran variedad de signos y síntomas, los más comunes fueron la palidez de piel y tegumentos en 30 pacientes

(68%), astenia en 27 pacientes (61%), adinamia en 26 pacientes (59%), fiebre en 22 pacientes (50%), adenopatías 13 pacientes (29%), disnea en 12 pacientes (27%), dolor óseo en 10 pacientes (23%) y artralgias en 10 pacientes (23%).



Gráfica 9: Signos y síntomas al diagnóstico de leukemia aguda

Por lo que si se agrupan los signos y síntomas en síndromes clínicos, los pacientes presentaban síndrome sistémico en un 91%, infiltrativo en el 70%, infeccioso en el 57%, musculo - esquelético en un 48%, gastrointestinal en un 45%, hemorragia en un 34% y por último cutáneo en sólo 2%.



Gráfica 10: Síndromes clínicos al diagnóstico de leukemia aguda.

13. DISCUSIÓN.

En nuestra hipótesis esperábamos acorde a lo mencionado por Rivera Luna y colaboradores (3), que las leucemias linfoblásticas agudas representarán más del 86% de las leucemias agudas en seguimiento en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", lo cual corroboramos al encontrar una frecuencia de LLA del 90.9%.

Características clínicas y demográficas al momento del diagnóstico: La mayoría de los pacientes con leucemia aguda provenían del Estado de México en 59% de los casos, seguido de Ciudad de México en 27%. El cuadro clínico más frecuente encontrado al diagnóstico fue la presencia de palidez de piel y tegumentos en 68%, seguida de astenia en 61%, adinamia 59% y fiebre en 50%. Esto es semejante a lo reportado por Clarke y colaboradores (13), siendo los datos clínicos más frecuentes encontrados para el caso de la fiebre en 62% y palidez en 60%. Sin embargo, Clarke y colaboradores (13) encontraron hepatomegalia en el 71%, esplenomegalia en 56% y linfadenopatías en 52%; mientras que en nuestro estudio se encontró hepatomegalia en el 38%, esplenomegalia en el 20% y linfadenopatías en un 20%, aunque esto se buscó por clínica y puede ser que por ultrasonidos los hallazgos fuesen diferentes.

El grupo de edad más frecuentemente atendido fue en adolescentes en un 47%, pese a lo reportado en LLA, donde se espera una mayor incidencia en pre - escolares de 3 a 5 años (6). En toda la población hubo un predominio del género masculino en un 56%, esto es similar a lo reportado por Santoyo Sánchez y colaboradores (12), donde encontraron predominio del género masculino en un 50.6% para LLA Y 51.6% para LMA.

14. CONCLUSIONES.

Las leucemias linfoblásticas agudas representan el 90.9% de la población en pediátrica en el Hospital General de México con diagnóstico de leucemias agudas. El cuadro clínico más frecuentemente encontrado es muy inespecífico, con palidez, astenia, adinamia y fiebre, por lo que debemos hacer promoción de los grupos de riesgo para hacer cada vez un diagnóstico más temprano.

15. REFERENCIAS.

1. Gómez-Dantés H, Cahuana-Hurtado L, Silverman-Retana O, Montero P, L-FH, González-Robledo MC et al. La carga del cáncer en México, 1990-2013. *Salud Publ Mex.* 2016; 58(2):118–31.
2. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer.* 2014;14:1–8.
3. Tlacuilo-Parra A, Garibaldi-Covarrubias R, Romo-Rubio H, Soto-Sumuano L, Ruiz-Chávez CF, Suárez-Arredondo M, et al. Geographical distribution and cluster detection of childhood leukemia in the metropolitan area of Guadalajara, Mexico. *Rev Inves Clin.* 2017;69(3):159–65.
4. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Olaya-Vargas A, Finkelstein-Mizrahi N, et al. The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(6):1–7.
5. Fajardo-Gutiérrez A, González-Miranda G, Pachuca-Vázquez A, Allende-López A, Fajardo-Yamamoto LM, Rendón-Macías ME. Cancer incidence and mortality in children in the Mexican social security institute (1996-2013). *Salud Publ Mex.* 2016;58(2):162–70.
6. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Heal Care.* 2016;46(7):229–41.
7. Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda MDC, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, et al. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. *Gac Med Mex [Internet].* 2016;152:66–77.
8. Gadd S. LETTER TO THE EDITORS BCOR Internal Tandem Duplications in Clear Cell Sarcoma of the Kidney To the Editor: A recurrent somatic internal tandem duplication Utrecht , the Netherlands. *Genes Chromosom Cancer.* 2017;56:89–116.
9. Lepe-Zúñiga JL, Jerónimo-López FJ, Hernández-Orantes JG. Cytopathologic features of childhood acute leukemia at the Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, Mexico.

Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(2):122–33.

10. Bekker-Méndez VC, Miranda-Peralta E, Núñez-Enríquez JC, Olarte-Carrillo I, Guerra-Castillo FX, Pompa-Mera EN, et al. Prevalence of Gene Rearrangements in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population Study—Report from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia. *Biomed Res Int*. 2014:1–8.

11. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT, et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int*. 2015;1:1–9.

12. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Med Mex*. 2017;153:44–8.

13. Clarke RT, Van Den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):894–901.

14. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018;60:4–12.

15. Aguilar-Hernandez M, Fernandez-Castillo G, Nunez-Villegas NN, Perez-Casillas RX, Nunez-Enriquez JC. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):286–91.

16. Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int*. 2016;58(2):71–80.

17. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2949–62.

18. Rubnitz JE. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Drugs*. 2017;19(1):1–10.

19. Lins MM, Santos M de O, de Albuquerque M de FPM, de Castro CCL, Mello MJG, de Camargo B. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(8):1–6.
20. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol*. 2017;4(5):e202–17.
21. Jaime-Pérez JC, Jiménez-Castillo RA, Pinzón-Uresti MA, Cantú-Rodríguez OG, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, et al. Real-world outcomes of treatment for acute lymphoblastic leukemia during adolescence in a financially restricted environment: Results at a single center in Latin America. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;64(7):1–8.

16. ANEXOS.

Anexo 1. Hoja de Recolección de datos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA

Hoja de recolección de datos	
Tipo de leucemia	
Número de expediente	
Edad al diagnóstico	
Lugar de residencia	
Género	
Peso	
Talla	
Estadio nutricional (acorde a IMC)	
Fecha de inicio del cuadro clínico	
Fecha de diagnóstico	
Tiempo de diagnóstico	
Síndrome infeccioso	
Síndrome hemorrágico	
Síndrome sistémico	
Síndrome neurológico	
Síndrome gastrointestinal	
Síndrome cutáneo	
Síndrome infiltrativo	
Cuenta leucocitaria al diagnóstico	
Hemoglobina al diagnóstico	
Cuenta plaquetaria al diagnóstico	
Inmunofenotipo	
Citogenética	
Punción lumbar al diagnóstico	
Clasificación de riesgo	