

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores
Departamento de Medicina Interna

Hospital General del Estado de Sonora
“Ernesto Ramos Bours”
Secretaria de Salud Pública

TESIS

“Leucemias Agudas en el adulto, sobrevida y mortalidad”

Para obtener el grado de especialidad en Medicina interna

Presenta
Dra. Hilda Romero Rodelo

Asesor
Dra. Rosa Elena Sosa Camas

Febrero 2010



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 GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
“DR ERNESTO RAMOS BOURS”**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**Dr. JOAQUÍN SÁNCHEZ GONZÁLEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**Dr. DANIEL HUGO PEÑA RÍOS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE MEDICINA INTERNA
TUTOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**

**Dr. MAURICIO BELTRÁN RASCÓN
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**Dra. ROSA ELENA SOSA CAMAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
ASESOR DE TESIS**

**Dra. HILDA ROMERO RODELO
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA**

ÍNDICE

CAPITULO 1

1.1 Marco teórico	5
1.2 Leucemia Linfoblástica Aguda	5
1.2.1 Epidemiología y etiología en Leucemia Linfoblástica Aguda	5
1.2.2 Características clínicas	5
1.2.3 Clasificación Morfológica de la FAB.....	6
1.2.4 Tratamiento	7
1.2.5 Pronóstico.....	7
1.3 Leucemia Mieloide Aguda.....	8
1.3.1 Epidemiología y etiología.....	8
1.3.2 Características Clínicas.....	9
1.3.3 DIAGNÓSTICO.....	9
1.3.4 Clasificación de la leucemia mieloide aguda (FAB).....	10
1.3.5 Tratamiento.....	11

CAPITULO 2

2.1 Problema.....	12
2.2 Hipótesis	12
2.2.1 Hipótesis Nula	12
2.2.2 Hipótesis Alternativa	12
2.3 Objetivos	13
2.3.1 Objetivo Primario.....	13
2.3.2 Objetivo Secundario.....	13
2.4 Justificación	13
2.5 Diseño metodológico.....	14
2.6 Recolección De Datos.....	14
2.6.1 Grupo de Estudio y Tamaño de la Muestra	14
2.6.2 Criterios De Ingreso.....	15
2.6.3 Criterios De Exclusión.....	15
2.7 Fases de la Investigación.....	15
2.7.1 Diagnóstico.....	15

2.7.2 Recolección de Datos	
2.8 Resultados	
2.8.1 Método Estadístico.....	16
2.8.2 Revisión con asesores.....	16
2.9 Sobrevida y Mortalidad	17

CAPITULO 3

3.1 Discusión	
3.1.2 Edad de Los Pacientes Con Leucemia Aguda.....	18
3.1.3 Inmunofenotipo determinado por Citometria de Flujo en Leucemias Agudas.....	18
3.1.4 Infiltración de Órganos por Células Leucémicas.....	19
3.1.5 Cuenta Leucocitaria al Ingreso Previo al Realizar Diagnóstico.....	19
3.1.6 Número de Casos Registrados en el Periodo Comprendido 2006 Junio 2009.....	20
3.1.7 Causas Principales de Mortalidad en los Pacientes con Leucemia Aguda.....	20
3.1.8 Características De La Población Diagnosticada con Leucemia Aguda.....	20

CAPITULO 4

4.1 Conclusión.....	22
---------------------	----

CAPITULO 5

5.1 Anexos	23
5.1.1 Tablas.....	23
5.1.2 Gráficas.....	28
5.1.3 Fotos.....	32
5.1.4 Referencias.....	39

Introducción

Las leucemias Agudas.

La leucemia es una enfermedad resultado de una proliferación neoplásica de las células hematopoyéticas (células mieloides o células linfoides).

Las manifestaciones clínicas de las leucemias se deben directa o indirectamente a la proliferación de las células leucémicas y su infiltración a los tejidos. La proliferación celular incrementada tiene consecuencias metabólicas y la infiltración a los tejidos normales interrumpen su función. (1)

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo transversal de la población con diagnóstico de Leucemia Aguda de estirpe linfóide y mielóide, población adulta, atendidos de enero 2006 a junio 2009 para verificar las características de la población y su posible asociación con el pronóstico, además de conocer la supervivencia y mortalidad en este tipo de pacientes.

Se realizó una base de datos con las características de cada paciente, en la cual se registró el nombre, edad, sexo, escolaridad, estado civil, ocupación, lugar de procedencia, fecha de diagnóstico, estancia hospitalaria, cifra de leucocitos al ingreso, cifra de hemoglobina y cuenta de plaquetas, así como tipo de Leucemia, antecedentes de exposición a tóxicos, si se realizó inmunofenotipo y cariotipo y la causa de muerte.

Se analizaron los resultados sobre la hipótesis nula y la discusión sobre los hallazgos en la base de datos recolectada encontrando datos interesantes en cuanto al número de pacientes en cada grupo, cuántos hombres y mujeres fueron afectados, las características clínicas y hallazgos en laboratorio, además de conocer la mortalidad a 42 meses y la supervivencia que existe en este periodo.

1.1 Marco teórico

1.2 Leucemia Linfoblástica Aguda

Definición:

Es una enfermedad maligna que se caracteriza por el cúmulo de linfoblastos en médula ósea, las cuales pierden su capacidad de diferenciación hacia la maduración y de apoptosis, preservando su capacidad de reproducirse ocasionando una pérdida en el balance de sus funciones y secundario a ello las manifestaciones clínicas. (1)

1.2.1 Epidemiología y etiología en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

La LLA tiene una incidencia total de 1.5 casos por cada 100 000 personas al año con una distribución bimodal. Un pico a temprana edad entre los 4 a 5 años con una incidencia de 4 a 5 casos por 100 000 personas, seguida de otro incremento gradual a los 50 años de edad con una incidencia anual de más de 2 casos por 100 000 personas. Es más común en niños hasta en 80 % de los casos de leucemias agudas y solo el 20% de las leucemias en el adulto. Más común en hombres que en mujeres y entre raza blanca que en raza negra. La causa de la enfermedad es desconocida, se piensa que hay susceptibilidad genética, también se han relacionado con infecciones virales, el virus de células T humano, Virus de Epstein Bar y el VIH. Las exposiciones ambientales, la respuesta inmune anormal a las infecciones comunes han dejado resultados inconsistentes (1, 3, 4).

1.2.2 Características clínicas

Los pacientes adultos se presentan con síntomas clínicos resultantes del fracaso de la médula ósea. Hallazgos físicos como palidez, taquicardia, debilidad, fatiga y se deben a la anemia; petequias u otras manifestaciones hemorrágicas son atribuibles a la trombocitopenia, las complicaciones infecciosas se deben a la neutropenia, la infiltración leucémica de los órganos por blastos, como linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia, están presentes en la mayoría de los pacientes. (3, 4).

Cefalea: se presenta en el 5% de los casos, la afección de la leucemia en sistema nervioso central (SNC) puede presentar síntomas de hipertensión intracraneal. El 50% de los niños tienen menos de 10 000 leucocitos y un 20% tiene una cuenta inicial de leucocitos mayor de 50 000/micro litro.

1.2.3 Clasificación Morfológica de la FAB

L1 Leucemia Linfoblástica típica

L2 Leucemia Linfoblástica atípica

L3 Leucemia Linfoblástica tipo Burkitt

Ref. (5, 6)

Linfobláastos L1: células pequeñas con escaso citoplasma, cromatina nuclear condensada, sin distinción del nucléolo.

Linfobláastos L2: Son células grandes con moderado a abundante citoplasma, cromatina dispersa, múltiples nucléolos. Se asocia con peor pronóstico que L1.

Linfobláastos L3: Abundante citoplasma, con abundantes vacuolas, basofilia. Se correlaciona con mal pronóstico. (5, 6)

Clasificación Inmunofenotípica

Línea celular B		Línea celular T	
Blastos	Características	Blastos	Características
LLA células Pre-pre-B	CD19/CD 79a/ CD22	LLA células Pre- T	CD1a,CD2, CD5, CD7, CD8, cCD3
LLA B común	CD10 (CALLA)	LLA células T maduras	Superficie CD3 (más otros marcadores T)
LLA células Pre-B	IgM citoplásmico		
LLA de células B maduras	Cadenas de Ig, κ y/o λ		

Clasificación citogenética Los estudios citogenéticos de la LLA también se utilizan para clasificarla y comúnmente se utilizan para la asignación de un tratamiento especial de un grupo de riesgo. (5, 6).

1.2.4 Tratamiento: El objetivo de la quimioterapia de inducción es lograr la remisión completa, es decir, la erradicación de la leucemia según lo determinado por criterios morfológicos y, más recientemente, también por marcadores moleculares. (2, 3, 4).

Inducción de la remisión: El objetivo es erradicar el 99% de la carga tumoral para restaurar la hematopoyesis normal y el estado funcional. Los actuales regímenes de inducción para los adultos, consta de al menos uno de glucocorticoides, vincristina y un antracíclico, con espera de tasas de remisión de 72% a 92% con una media de duración de la remisión de 18 meses.

Consolidación: La consolidación se administra para reforzar y reducir aún más la carga de las células leucémicas y disminuir el riesgo de recaída. La mayoría de los regímenes incluyen metotrexato, citarabina, ciclofosfamida, y asparaginasa.

Profilaxis del sistema nervioso central: consiste en quimioterapia intratecal (metotrexato, citarabina, corticosteroides) o altas dosis de quimioterapia sistémica (metotrexato, citarabina, L-asparaginasa) y radioterapia en sistema nervioso central (SNC).

Mantenimiento: La terapia de mantenimiento se administra a los pacientes en remisión después de la terapia de consolidación en un nivel bajo de intensidad, pero por un período prolongado de tiempo de 2 a 3 años.

En todos los esquemas de quimioterapia, la duración de la segunda remisión es usualmente en menos de 6 meses y el único enfoque curativo de pacientes adultos con recaída o LLA refractaria es el trasplante de células madre. (2, 3, 4)

1.2.5 Pronóstico

El enfoque terapéutico para adultos se basa en todos los regímenes de pediatría, y aunque las tasas de remisión inicial oscila entre 80% a 90% en los niños, sólo el 25% al

50% de los adultos logran a largo plazo la supervivencia libre de enfermedad. Esta marcada diferencia ha sido atribuida a la mayor incidencia de alteraciones genéticas encontradas, también posiblemente a la pobre tolerancia y el cumplimiento de las terapias intensivas en los adultos necesarios para el éxito del tratamiento en la LLA. (2, 3, 4, 7)

1.3 Leucemia Mieloide Aguda

Definición

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA): Se caracteriza por una proliferación clonal de precursores mieloides con una reducción de la capacidad para diferenciarse en elementos celulares en más maduros, como resultado hay una acumulación de células leucémicas en la médula ósea, sangre periférica, y otros tejidos, con una marcada reducción en los glóbulos rojos, plaquetas y neutrófilos. Resultando en una variedad de síntomas sistémicos como la anemia, hemorragia, y un mayor riesgo de infección.

1.3.1 Epidemiología y etiología

La incidencia de la LMA en adultos es de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes por año en los Estados Unidos. Aumenta con la edad, la edad media en el momento del diagnóstico es de 60 años. Representa el 80% de los casos de leucemia aguda en el adulto. (8)

Agentes etiológicos y asociaciones

Las causas conocidas de LMA incluyen la exposición al benceno, radiaciones ionizantes y la quimioterapia anterior; La LMA también se asocia con unos síndromes hereditarios poco frecuentes.

Anormalidades cromosómicas: trisomía 21 (síndrome de Down) y trisomía 8. Tienen un mayor riesgo para el desarrollo de la leucemia.

Síndromes genéticos asociados con la leucemia mieloide aguda: Síndrome de Bloom, el 25% de los pacientes presenta neoplasias hematológicas incluidos LMA. **Ataxia-Telangiectasia**: tumores malignos de origen mieloide y linfoide. **La anemia de Fanconi**: es un síndrome de herencia autosómica recesiva caracterizada por pancitopenia y trastornos del desarrollo como hipoplasia de pulgares y corta estatura. En casi el 50% de los pacientes con anemia de Fanconi, desarrolla mielodisplasia o LMA por la edad de 40 años.

1.3.2 Características Clínicas

Los pacientes con LMA en general se presentan con síntomas relacionados con las complicaciones por la pancitopenia.

Las infecciones, Dolor de óseo, Fiebre, Piel: lesiones infiltrantes sugestivas de leucemia, es más frecuente en la variedad mielomonocítica. FAB LM4. **Ojos**: el examen de fondo de ojo puede revelar hemorragias y / o exudados en la mayoría de los pacientes. **Orofaringe**: aparición ocasional de infiltración leucémica (por ejemplo, hipertrofia gingival) especialmente en leucemia monocítica aguda (Foto 13), puede haber candidiasis oral, o lesiones herpéticas. **Organomegalia**: La adenopatías, la hepatomegalia y esplenomegalia son poco frecuentes. Otros sitios que pueden afectarse son los ganglios linfáticos, intestino, mediastino, útero y ovario. (3, 4, 9)

1.3.3 DIAGNÓSTICO

1.- **La infiltración de blastos en médula ósea**: debe ser documentado por medio de un aspirado de medula ósea: De acuerdo con la **FAB**, la presencia de Leucemia se define por la presencia de $\geq 30\%$ de blastos en médula ósea. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sugerido que este debería ser modificado a un valor de $\geq 20\%$ Estudio de inmunofenotipo. (3)

Sin embargo la sola presencia de blastos de serie mieloide y los cuerpos de Auer es suficiente para hacer diagnóstico. (Ver Foto 1)

1.3.4 Clasificación de la leucemia mieloide aguda (FAB)

Subtipo	Definición
M0: Leucemia mieloide Aguda indiferenciada	≥30% blastos
	<3% positiva a mieloperoxidasa
	Myeloid antigen expression
M1: LMA con diferenciación mínima	30% blastos
	≥3% mieloperoxidasa-positiva
	<10% células maduras
M2: LMA diferenciada (1)	>30% blastos
	≥3% mieloperoxidasa-positiva
	>10% células mieloides maduras
M3: Leucemia Promielocítica Aguda (2)	>30% blastos, promielocitos hipergranulares
	Mieloperoxidasa positiva Intensa
M4: Leucemia Mielomonocítica Aguda (3)	Monocitosis
	>30% mieloblastos + monoblastos + promonocitos
	>20% mieloperoxidasa-positiva
	>20% esterasa-positiva no específica
M5: Leucemia Monoblástica Aguda (4)	>30% mieloblastos + monoblastos + promonocitos
	<20% mieloperoxidasa-positiva
	>80% esterase-positiva no específica
M6: Eritroleucemia	≥30% células no eritroides son mieloblastos
	>50% elementos eritroides
M7: Leucemia Megacarioblástica Aguda (5)	>30% blasts (mieloblastos + megacarioblastos)
	>30% elementos megacariocíticos definidos por inmunofenotipo o microscopia electrónica.

1.3.5 Tratamiento

Debido a la naturaleza rigurosa del tratamiento con quimioterapia, es necesario realizar una historia clínica completa y un examen físico para tener éxito en el tratamiento y para valorar las condiciones generales y morbilidad del paciente.

Inducción de la remisión: Definido como la presencia de menos del 5% mieloblastos en la médula ósea con un recuento de neutrófilos superior a 1,000/mcL y plaquetas superior a 100.000/ mcL

Para los **adultos jóvenes** recién diagnosticados se recomienda una inducción de remisión con una combinación de un antracíclico como daunorrubicina a dosis de 45-60 mg/m² por 3 días mas y una dosis estándar de citarabina por 7 días a dosis de 100-200 mg. /m² de superficie corporal. (2, 12)

1.3.6 Pronóstico

Los factores de buen pronostico aunque variables se mencionan: edad <50, escala de Karnofsky >60, fenotipo CD34 negativo leucocitos <30,000/ μ l, no antecedentes de enfermedad hematológica previa o quimioterapia/radioterapia, entre otras, así como la respuesta inicial al tratamiento ya que pudiera haber cierta resistencia al tratamiento o sangrado/ infecciones por inmunosupresión secundaria al tratamiento de inducción de remisión. (8, 9, 10, 11)

CAPITULO 2

2.1 Problema

¿Qué incidencia tienen las Leucemias Agudas de estirpe linfoide y mieloide en la población sin seguro médico?

¿Cuál es la mortalidad en este padecimiento en el Hospital General del Estado de Sonora?

2.2 Hipótesis

2.2.1 Hipótesis Nula

- ❖ La Leucemia Mieloide Aguda se encuentra en menor incidencia que la Leucemia Linfoide Aguda.
- ❖ El estrato socioeconómico bajo no influye en el pronóstico del paciente
- ❖ La leucemia aguda se encuentra igualmente distribuida tanto en medio rural como urbano

2.2.2 Hipótesis Alternativa

- ❖ Se tiene mayor incidencia de Leucemia Mieloide Aguda en relación a Leucemia Linfoide Aguda.
- ❖ Tiene impacto en peor pronóstico en pacientes de estrato socioeconómico bajo.
- ❖ Pacientes con leucemia son de origen rural en mayor proporción que los de origen urbano.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo Primario

- ❖ Conocer la incidencia de leucemia aguda en población adulta independientemente de su estirpe (linfoide o mieloide) del año 2006 hasta Junio 2009

2.3.2 Objetivo Secundario

- ❖ Conocer características socioeconómicas y demográficas de población afectada
- ❖ Promedio días de estancia hospitalaria
- ❖ Sobrevida general
- ❖ Causas de mortalidad

2.4 Justificación

Es muy importante considerar que nuestro país tiene un sistema de salud (Seguro Popular) donde protege a la población infantil con leucemia aguda Linfoblástica, sin embargo la población adulta no cuenta con protección, teniendo un mayor impacto social ya que es la población económicamente activa (ambos géneros) y en consecuencia soporte familiar en la mayoría de los casos.

Sabemos que el pronóstico de las leucemias dependen de la edad en que se presente, entre mayor edad más pobre es el pronóstico, sin embargo el interés de hacer este trabajo es asociar el factor socioeconómico y cultural de la población afectada con el pronóstico además de que no se cuenta con un estudio previo observacional sobre la incidencia de leucemias agudas en este hospital.

2.5 Diseño metodológico

Estudio retrospectivo, descriptivo transversal de la población con diagnóstico de Leucemia Aguda de estirpe linfoide y mieloides, población adulta, atendidos comprendido de enero 2006 a junio 2009.

2.6 Recolección De Datos

2.6.1 Grupo de Estudio y Tamaño de la Muestra

Se capturo una base de datos con ayuda del departamento de informática, se hizo un listado de pacientes desde enero 2006 hasta Junio del presente año (2009) con los diagnósticos de: Leucemia Linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia, leucemia monoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloides aguda, de los cuales se obtuvieron 107 pacientes.

Se excluyeron 27 de 68 pacientes de la lista, debido a que el diagnóstico correspondía a otros padecimientos hematológicos malignos como leucemias crónicas, sarcoma mieloides, síndromes mielodisplásicos, histiocitosis de células de Langerhans, hipoplasia medular, por lo que se excluyeron.

Se obtuvieron al final 41 (60.2%) pacientes con diagnóstico de leucemia aguda con diferenciación linfoide y mieloides en sus diferentes clasificaciones según la clasificación de la FAB (French American British).

Se revisaron expedientes obteniendo datos personales como edad, lugar de procedencia, ocupación, escolaridad, condiciones de ingreso al momento del diagnóstico enfocando a los factores pronóstico como cuenta leucocitaria en la biometría hemática completa de ingreso, deshidrogenasa láctica, infiltración a órganos, y cariotipo previo al inicio de algún tratamiento con quimioterapia y respuesta al tratamiento de inducción a la remisión.

Dentro de los estudios iniciales solicitados para realizar el diagnóstico y complementarlo se realizar procedimientos como aspirado de médula ósea, en ocasiones biopsia de hueso, inmunofenotipo por citometría de flujo, cariotipo, estudios

complementarios de laboratorio como glucosa, urea, creatinina, bilirrubinas, deshidrogenasa láctica, transaminasas, proteínas totales y albumina.

Se reviso estudio socio-económico, costo aproximado por procedimientos realizados, estudios enviados fuera del hospital, principalmente aspirado de médula ósea, cariotipo e inmunofenotipo por citometría de flujo.

2.6.2 Criterios De Ingreso

El hospital cuenta con sistema de informática, se reclutaron Pacientes capturados como: Leucemia Aguda, Leucemia Linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda.

2.6.3 Criterios De Exclusión.

Aquellos pacientes capturados con diagnostico de leucemia aguda y que en la revisión de expediente no se confirmó el diagnostico de leucemia aguda.

2.7 Fases de la Investigación

2.7.1 Diagnóstico

El diagnostico de estos pacientes se realiza mediante el examen físico que nos proporciona datos clínicos de un síndrome anémico, síndrome hemorrágico principalmente, así como mediante exámenes de laboratorio y frotis de sangre periférica en la cual en ocasiones se observaron células inmaduras o blastos y posteriormente se corroboró el diagnostico mediante el examen de medula ósea.

2.7.2 Recolección de Datos

Se realizo una base de datos con las características de cada paciente, en la cual se registró el nombre, edad, sexo, escolaridad, estado civil, ocupación, lugar de procedencia, fecha de diagnostico, estancia hospitalaria, cifra de leucocitos al ingreso,

cifra de hemoglobina y cuenta de plaquetas, así como tipo de Leucemia, antecedentes de exposición a tóxicos, si se realizó inmunofenotipo y cariotipo y la causa de muerte.

2.8 Resultados

2.8.1 Método Estadístico

De los pacientes registrados con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y mieloide se obtuvieron 68 pacientes en total, de los cuales solo quedaron 41 pacientes (60.2%) de la muestra total, de los 41 pacientes 18(44%) correspondieron a LLA y 23(56%) a LMA. De la población total con LLA, 7 (38%) fueron hombres y 11(62%) mujeres, teniendo claro que la población más afectada fue el sexo femenino en ambos grupos de padecimientos. (Tabla 1.)

2.8.2 Revisión con asesores

Prueba de Hipótesis de Investigación por estadística diferencial o comparación de dos proporciones.

H_i: La proporción de pacientes con LMA > LLA

H_o: La proporción de pacientes con LMA < LLA

Datos:

$$\hat{P}_1 = 23/41 = 0.56 \quad \hat{P}_2 = 18/41 = 0.44$$

$$N_1 = 23 \quad N_2 = 18$$

Estadística de prueba

$$\hat{P} = (23) (0.56) / 18 + 23 = 12.88 + 7.99 / 41 = 20.58 / 41 = 0.51$$

$$Z_c = \frac{0.56 - 0.44}{\sqrt{\frac{0.51(1-0.51)}{23} + \frac{0.51(1-0.51)}{18}}} = \frac{0.12}{\sqrt{0.01+0.01}} = \frac{0.12}{0.15} = 0.8$$

$$Z_c = 0.8$$

Regla de decisión: $\alpha = 0.10$, $1 - \alpha = 0.90$, el valor crítico de Z de tablas en una cola es 1.282 (si el valor de la \hat{P} cae dentro de este valor no se rechaza la hipótesis)

Conclusión Estadística: como $Z_c = 0.8$ no se puede rechazar la H_0 : con un 90% de confianza, lo que implica que no hay diferencias significativas entre las proporciones de LMA y LLA en la población del Hospital General.

2.9 Sobrevida y Mortalidad

En el periodo registrado de 42 meses de los pacientes con Leucemia aguda fueron 41 pacientes en total de los cuales 5 pacientes durante este periodo se encuentran vivos.

$$\frac{5}{41} \times 100 = 12.2 \% \text{ De sobrevida a 42 meses}$$

$$\frac{36}{41} \times 100 = 87.7\% \text{ De mortalidad a 42 meses}$$

Capítulo 3

3.1 Discusión

3.1.2 Edad de Los Pacientes Con Leucemia Aguda

En lo correspondiente a la edad de presentación en LLA. La edad en promedio de presentación con mayor número de casos fue en población menor de 30 años, Edad media de 33 años en total y en menores de 30 años una media de 22.5 años de presentación. (Tabla 2).

Casos promedio por año se presentan aproximadamente 10 casos de leucemia aguda. De LLA específicamente se presentan 4.5 casos por año y 5.7 casos de LMA por año.

En los pacientes con diagnóstico de LMA, la edad media de presentación en total fue de 37.3 años, determinando que se encuentra en mayor proporción en grupos de edad menor de 30 años. (Tabla 3, Grafica 2)

3.1.3 Inmunofenotipo determinado por Citometria de Flujo en Leucemias Agudas

En total de los pacientes con leucemias agudas solo se realizaron inmunofenotipo en 10 pacientes debido a que es un estudio que no se realiza en el laboratorio del hospital y que se envía a laboratorios de referencia, tiene un costo elevado el cual la mayoría de la población vista con este padecimiento en este hospital no puede solventar. Por lo que el diagnóstico se hizo solo con la clasificación morfológica previamente descrita, y requieren tratamiento de manera inmediata por la gravedad del problema. Sin embargo de los estudios realizados, se observó que el 80% correspondían a una LLA tipo B temprana. 20% con marcadores mieloides. De 18 pacientes con LLA se realizaron 8 estudios (44%). Y de la serie mieloide obtenidos 2 estudios de 23 pacientes en total (8.6%). (Tabla 4).

3.1.4 Infiltración de Órganos por Células Leucémicas

En cuanto a los casos que ingresaron y posteriormente al realizarse diagnóstico de leucemia aguda, fueron pocos los casos los casos documentados por medio de histopatología la infiltración de órganos, sin embargo clínicamente presentaron adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, síntomas neurológicos, se tuvieron 1 caso con infiltración en piel de leucemia mieloide y otro caso con infiltración en mama confirmados por medio de estudio histopatológico, así como los casos con infiltración a sistema nervioso central en los casos de leucemia linfoblástica en los que se realizó punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo resultando estos positivos a infiltración leucémica. (Tabla 5)

3.1.5 Cuenta Leucocitaria al Ingreso Previo al Diagnóstico

La cuenta de leucocitos al ingreso de los pacientes en los que se iniciara el estudio como probable leucemia es más orientadora en cuanto a carga tumoral sobre todo en la LLA, en la LMA que se observaron más casos que presentaron leucopenia en lugar de leucocitosis, eso es importante porque no todos los pacientes con leucemia presentan cifras elevadas de leucocitos, una gran mayoría presentan leucopenia y más comúnmente pancitopenia, por lo que es también necesario a realizar un aspirado de médula ósea en todos los pacientes que presenten alteración de 2 o más líneas celulares. Todos presentaron a su ingreso anemia y trombocitopenia en distintos grados de severidad. (Tabla 6).

3.1.6 Número de Casos Registrados en el Periodo Comprendido 2006 a Junio 2009

El total de los pacientes registrados con diagnostico de Leucemia Aguda, en total fueron 41, de los cuales en el año 2006 se tuvieron 8 casos, en el 2007 fueron 14 casos, en el 2008 fueron 10 casos y en lo que tenemos del 2009 van 8 casos nuevos registrados hasta el mes de Junio. (Tabla 7).

3.1.7 Causas Principales De Mortalidad En Los Pacientes Con Leucemia Aguda

Las causas de mortalidad en los pacientes con este padecimiento, siguen predominando el sangrado y choque séptico, también descrito en la literatura como las principales causas de muerte. Además dentro del este análisis el mayor número de muertes registradas son durante el primer ingreso a hospitalización, ya que inician tratamiento para inducción de remisión y aproximadamente al decimo día de haber iniciado el tratamiento cursan con aplasia medular secundaria al tratamiento, llegando las cifras de leucocitos totales a menores de $200 \times 10^9 / L$ y cifras de plaquetas menores de 20 000 y en ocasiones de 10 000, esto debido a que la mayoría de los pacientes son de comunidades rurales y se les complica la disponibilidad de donadores de sangre de su mismo tipo. Teniendo en cuenta que todos los pacientes con este diagnostico son de alto requerimiento transfusional. (Tabla 8)

3.1.8 Características De La Población Diagnosticada Con Leucemia Aguda

Del total de la población diagnosticada que fueron 41(75.6% de los 68 iniciales) pacientes eran de comunidades rurales (de otros municipios), aunque referidos de las

ciudades principales de los respectivos municipios, la mayoría vivía en comunidades rurales. Solo en 10 (24.4%) eran de la localidad.

Analizando la población en cuanto a ocupación se observó que la mayoría de la población que acude a este hospital son gente de muy bajos recursos debido a la ocupación y el bajo grado de escolaridad obtenida, la mayoría solo tienen escolaridad de primaria y secundaria, solo 2 son profesionistas, uno derechohabiente del IMSS que posteriormente se traslado a la institución y otra sin seguro médico. (Tabla 9 y 10).

De manera indirecta, se valoró el ingreso económico de los pacientes por medio de trabajo social, mismo que se realiza a todos los que ingresan al hospital que requieren hospitalización. Se asigna una letra y de acuerdo a esa clasificación es la cuota que se cubre en cuanto a estudios realizados en el hospital (laboratorios, hospitalización, medicamentos). Además algunos cuentan con Seguro Popular, sin embargo este no cubre ninguna patología maligna en adultos, solo en niños. (Tabla 11).

La mayoría de la población afectada fue del sexo femenino que el sexo masculino en esta población del Hospital General, pero no podemos hacer una correlación con el resto de la población cuanto no tenemos los datos completos y verificar si realmente tiene significancia este dato.

Capítulo 4

4.1 Conclusión

Los pacientes con padecimientos malignos en este caso, las Leucemias Agudas se encuentran en constante riesgo de complicaciones principalmente infecciosas y sangrado debido a la inmunosupresión que cursan durante la enfermedad y los tratamientos, mientras que el riesgo de sangrado se presenta con mayor frecuencia al reciente diagnóstico debido al inicio del tratamiento y dependiendo del compromiso de la médula ósea al momento del diagnóstico. Se observa que la mortalidad por esta patología es muy elevada a corto plazo, sin embargo la mayor cantidad de muertes se presentan durante el primer ingreso; cuando inician tratamiento y se presenta aplasia medular secundaria a la quimioterapia, pueden iniciar con procesos infecciosos y fallecer por choque séptico o sangrado por trombocitopenia.

Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes son de comunidades lejanas a la institución no les es posible tener disponibilidad de los donadores de sangre así como el abandono a sus lugares de trabajo y consecuentemente disminución en el soporte económico.

Estos factores pueden influir en el pronóstico del paciente, sin embargo no conocemos el resto de la población que tiene seguro de gastos médicos y afiliados a otra institución, la cual se podría comparar en cuanto a la sobrevivencia y mortalidad, las características de la población y ver si existe diferencia significativa en cuanto a estrato económico y el tipo de leucemia independientemente de su edad que sabemos que es un factor pronóstico.

Por otro lado la mayoría de los pacientes se retrasa el inicio del tratamiento debido a que no cuentan con recursos económicos suficientes para la compra de quimioterapia, a diferencia del paciente pediátrico que el Seguro Popular cubre la Leucemia como evento catastrófico. La mayoría de las personas afectadas están en edad económicamente activa aunque deberían de tener seguridad social la mayoría son ocupados por trabajos eventuales.

CAPITULO 5

Anexos

5.1 TABLAS

TABLA 1. Diagnósticos de leucemia linfocítica aguda (*LLA) y leucemia mieloblástica aguda (*LMA) y población afectada por sexo.

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
*LLA	7	11	18
*LMA	10	13	23
TOTAL	17	24	41

TABLA 2. Población de hombres y mujeres por edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Edades	Hombres	Mujeres	Total
≤ 20 años	2	1	3
21- 30	2	4	6
31- 40	1	1	2
41- 50	1	2	3
51- 60	0	1	1
61- 70	0	0	0
≥ 70 años	1	2	3
TOTAL	7	11	18

TABLA 3. Población de hombres y mujeres por edad con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda

Edades	Hombres	Mujeres	Total
≤ 20 años	0	2	2
21- 30	4	4	8
31- 40	2	3	5
41- 50	1	1	2
51- 60	2	3	5
61- 70	0	0	0
≥ 70 años	1	0	1
Total	10	13	23

TABLA 4. Inmunofenotipo Por Citometria De Flujo.

Línea celular	Número (%)
Linea Pre B	8
Células T	0
Células B maduras	0
Marcadores mieloides	2
No se realizó	31(76%)

Tabla 5. NUMERO DE CASOS CON INFILTRACIÓN A ORGANOS EN LEUCEMIAS AGUDAS

Órganos	Total
Sistema Nervioso	2
Ganglios	3
Hepatomegalia	6
Esplenomegalia	7
Hipertrofia Gingival	2
Sin infiltración	21
Otros órganos (mama/piel)	2

TABLA 6 Cuenta Leucocitaria Al Ingreso Previo A Tratamiento

LEUCOCITOS TOTALES	LLA	LMA	Total
< 4,500	5	10	15
4,505 – 10,200 x 10 ⁹ / L	0	2	2
≥ 10,201 - < 100,000/L	8	5	13
≥ 100 000 x 10 ⁹ / L	5	4	9
Se desconoce*	0	2	2
TOTAL	18	23	41

*Pacientes referidos con diagnostico de Leucemia aguda ya con tratamiento de inicio en otro hospital, desconociendo cuenta leucocitaria previo a tratamiento.

Tabla 7. CASOS REGISTRADOS CON LEUCEMIAS AGUDAS PERIODO 2006 – JUNIO 2009

Año	Casos
2006	8
2007	14
2008	10
2009*	8

*Casos de Leucemia Aguda hasta Junio del 2009

Tabla 8. Causas de mortalidad en los pacientes con Leucemia Aguda

CAUSAS DE MORTALIDAD	N (%)
Sangrado	11
Choque séptico	12
CID	2
Otras causas**	3
Se desconoce*	6

*Pacientes trasladados a otra institución o firmaron alta voluntaria.

**Muertes por actividad de la enfermedad y complicaciones por trombosis.

Tabla 9 Población diagnosticada con Leucemia Aguda

LOCALIDAD	LLA	LMA	TOTAL
HERMOSILLO	6	5	11
NAVOJOA	5	5	10
NOGALES	2	5	7
CABORCA	1	2	3
CD. OBREGÓN	1	0	1
GUAYMAS	0	1	1
MAGDALENA	1	0	1
HUATABAMPO	1	0	1
URES	0	1	1
MOCTEZUMA	0	1	1
SAHUARIPA	0	1	1
CARBÓ	0	1	1
TEZOPACO	1	0	1
MÁTAPE	0	1	1
TOTAL	18	23	41

TABLA 10 Ocupación De La Población De Pacientes Con LLA

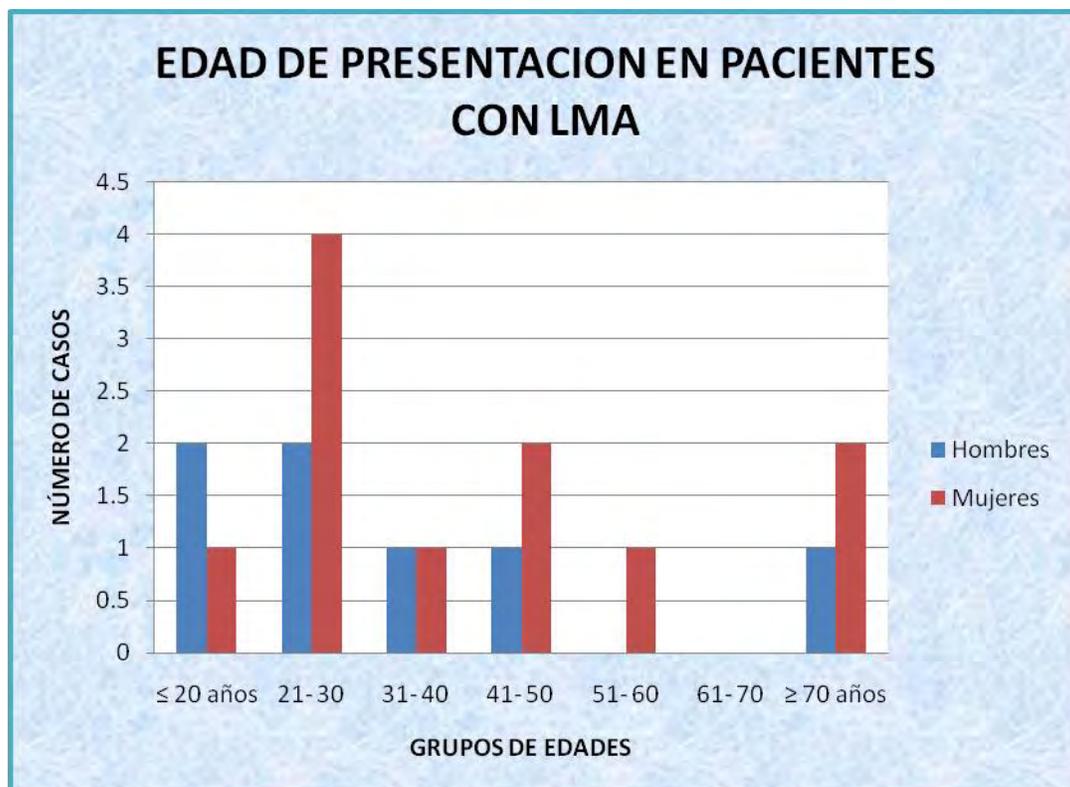
OCUPACIÓN	HOMBRES	MUJERES
Jornalero/Campo	3	0
Pescador	1	0
Desempleado	1	0
Estudiante	2	0
Hogar	0	9
Profesión	0	2
Total	7	11

TABLA 11 Ocupación De La Población De Pacientes Con LMA

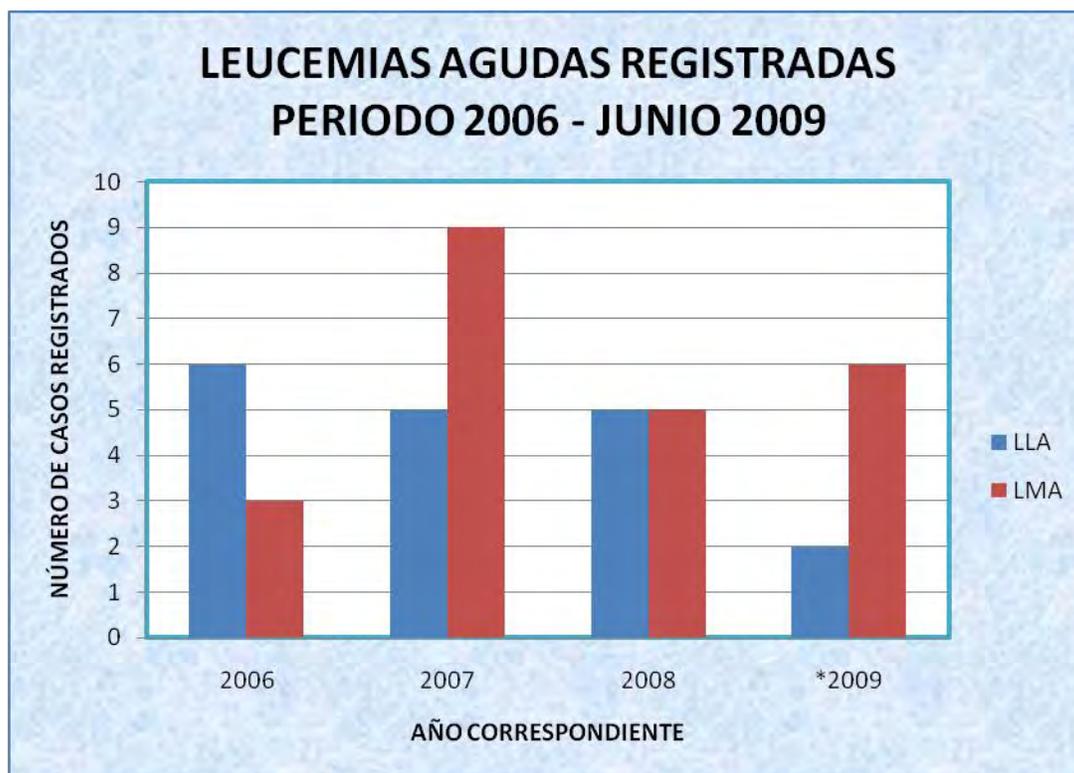
OCUPACIÓN	HOMBRES	MUJERES
Jornalero/Campo	1	0
Pescador	0	0
Desempleado	2	0
Estudiante	0	3
Hogar	0	8
Profesión	1	0
Herrero	1	0
Vendedor	0	2
Albañil	2	0
Otros*	3	0
Total	10	13

*Velador, Interno del cereso, ladrillero.

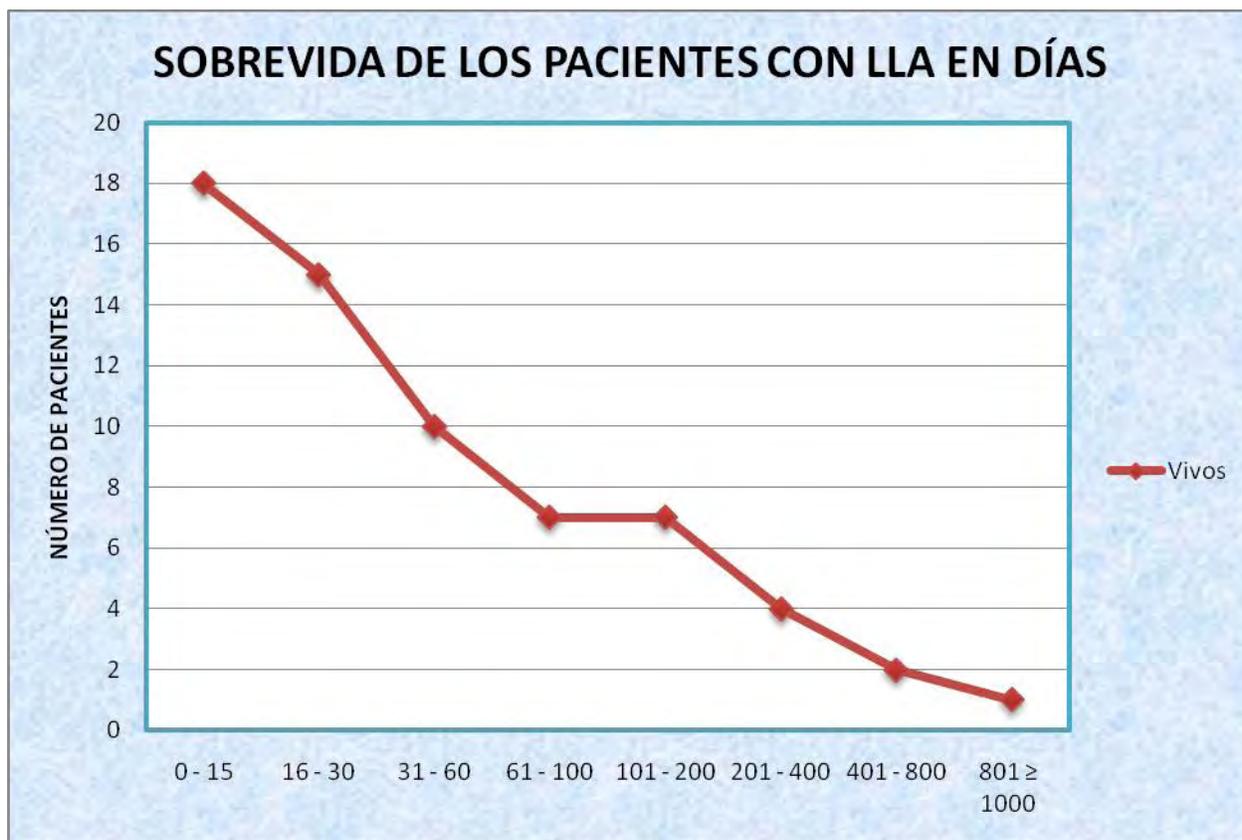
Grafica 1.



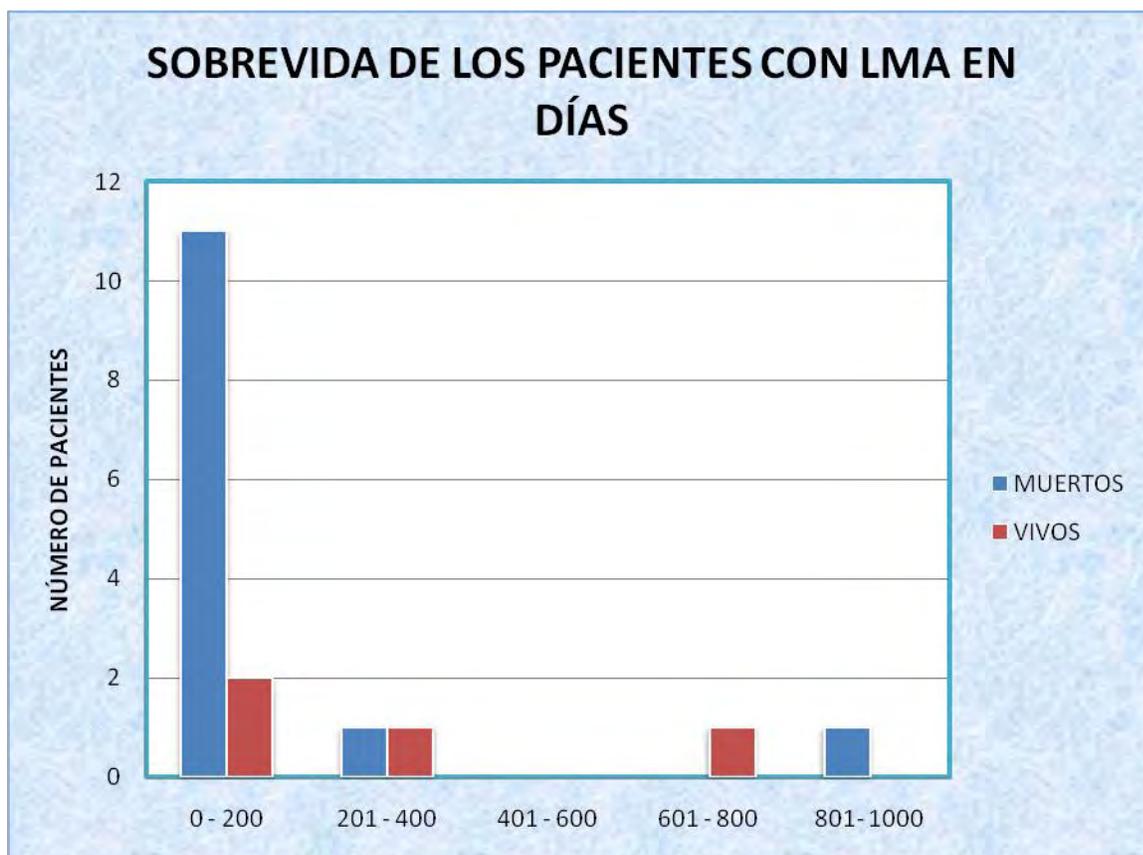
Grafica 2.



Grafica 3.



Grafica 4.



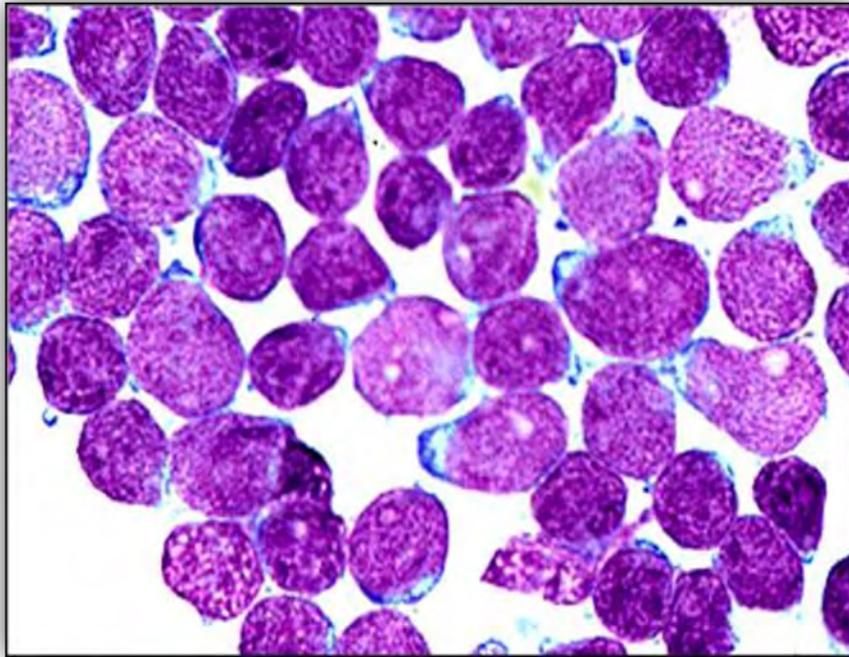


Foto 1. LLA L1

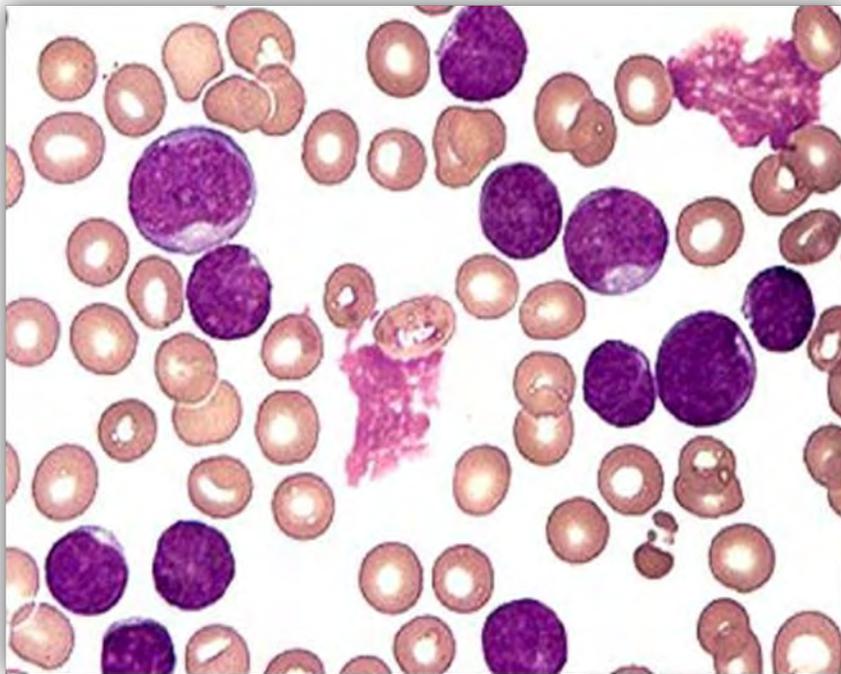


Foto 2. LLA 2

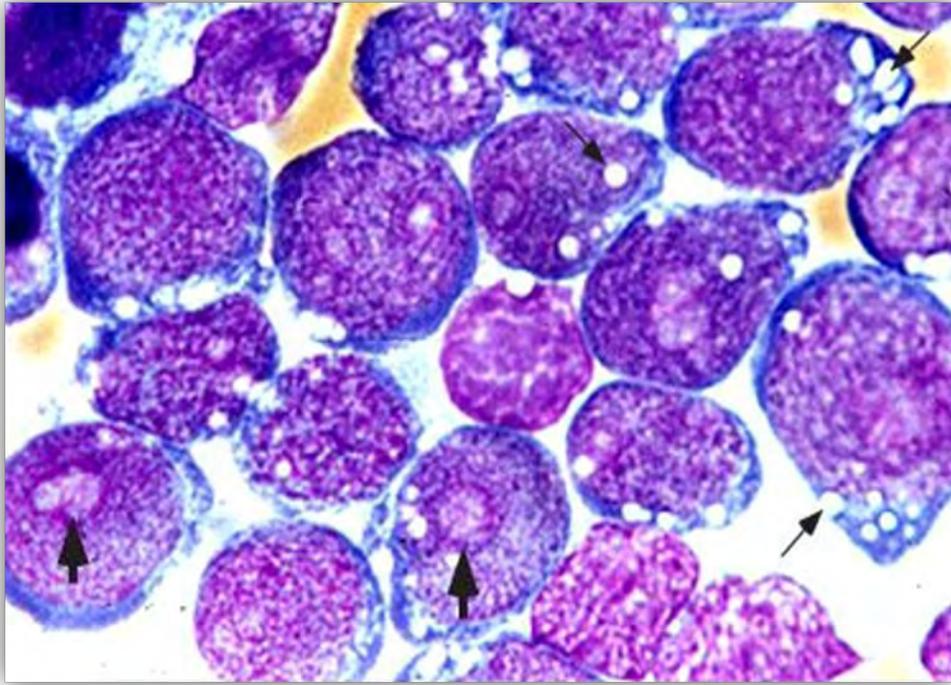


Foto 3. LLA L3 (Tipo Burkitt)

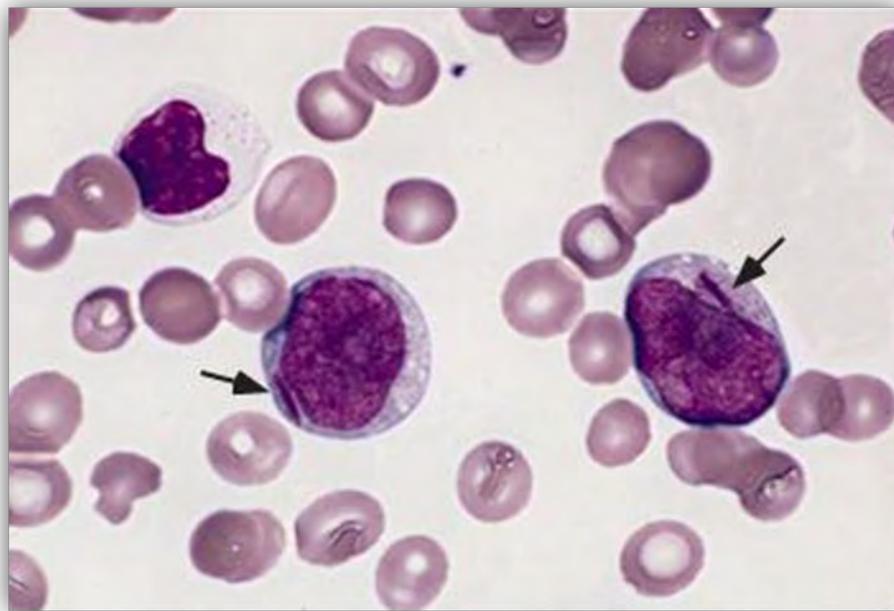


Foto 4. Cuerpos de Auer en LMA

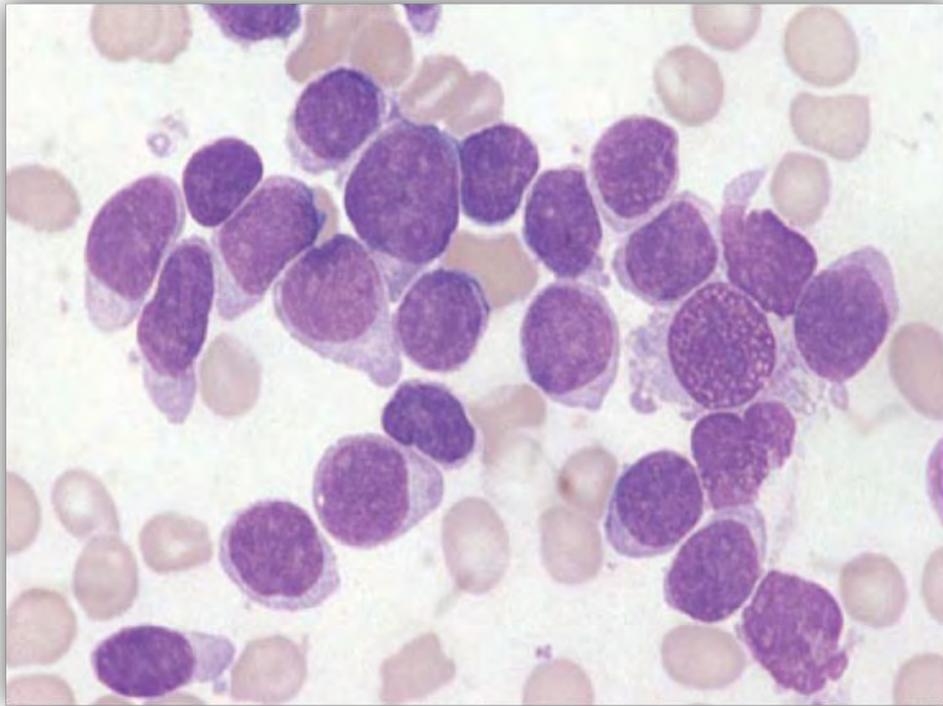


Foto 5. Leucemia mieloide Aguda M0, el frotis muestra blastos agranulares, tinción de MGG (May–Grunwald–Giemsa)

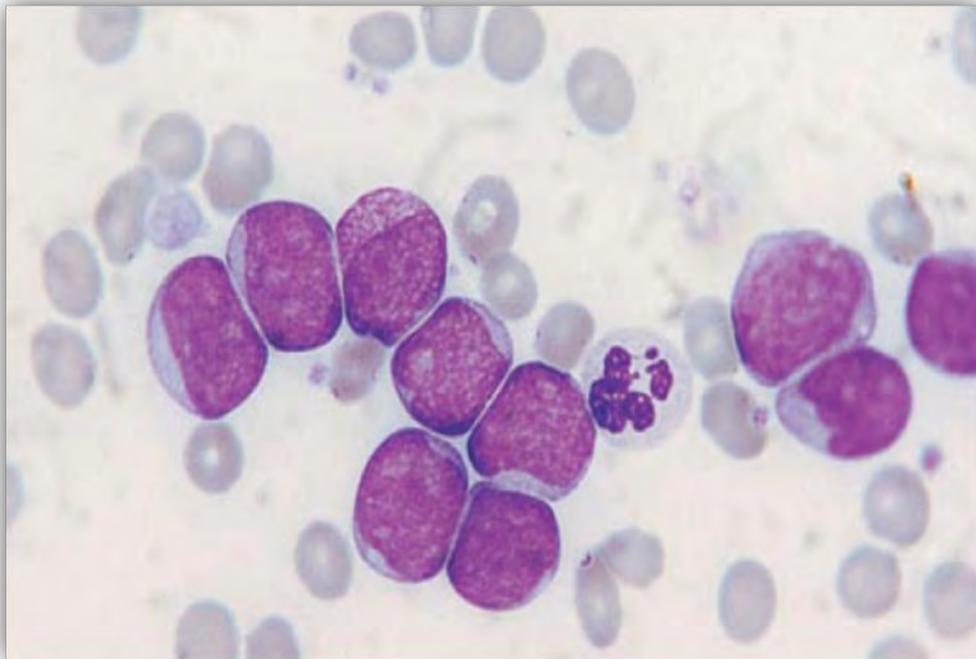


Foto 6. Leucemia mieloide Aguda M1 en frotis de sangre periférica

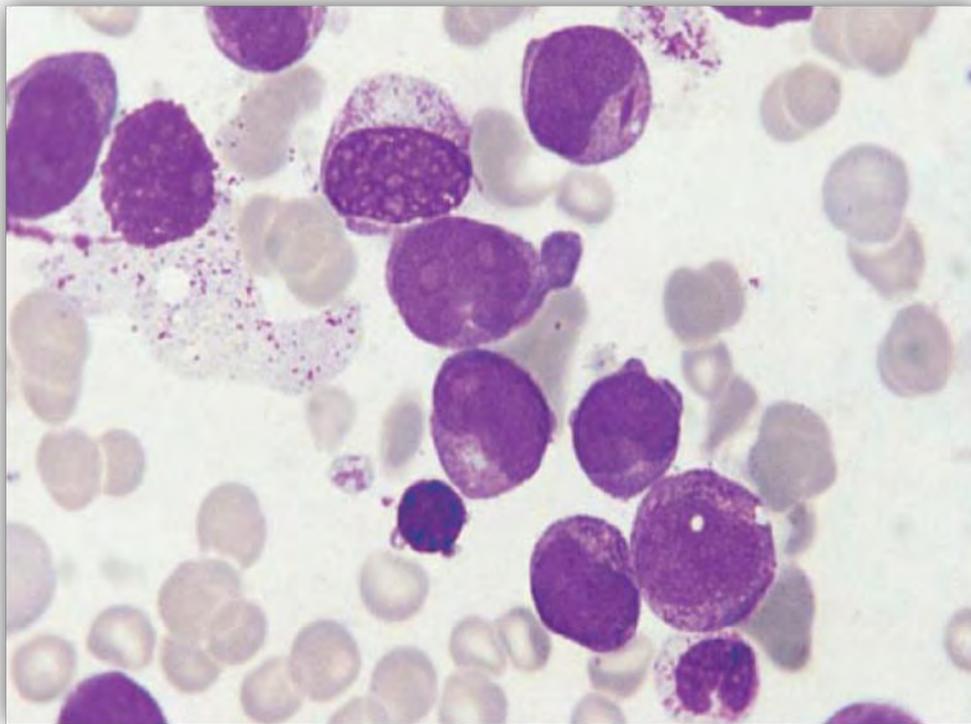


Foto 7. Leucemia Mieloide Aguda M2, mostrando granulación variable

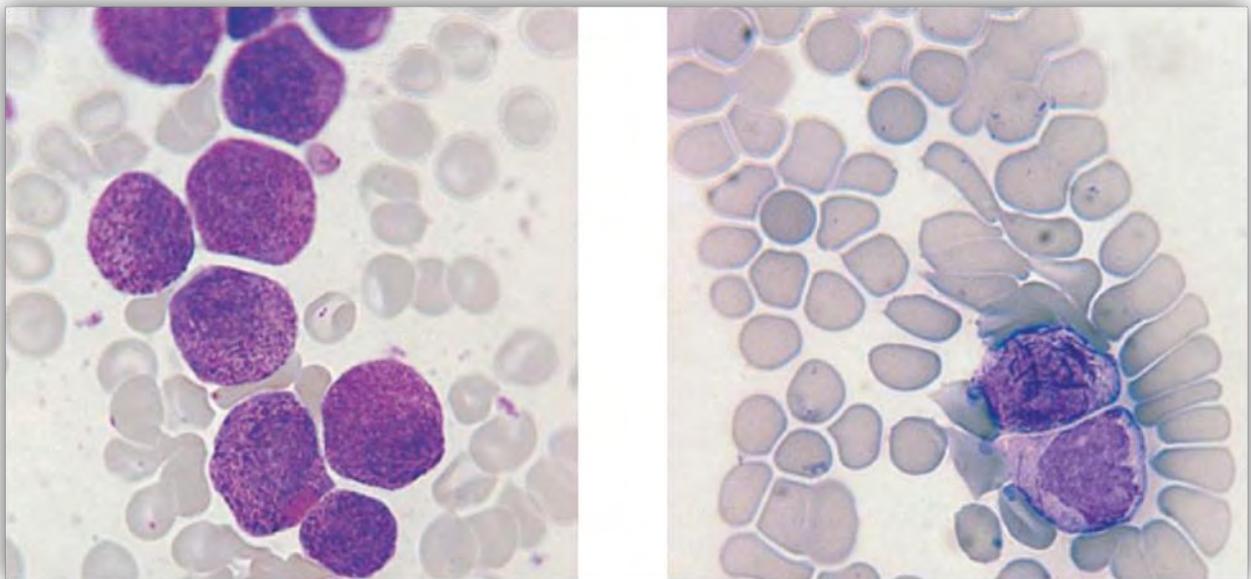


Foto 8. Leucemia Mieloide Aguda M3, frotis de médula ósea. Izquierda muestra promielocitos hipergranulares. Derecha: promielocitos con presencia de cuerpos de Auer.

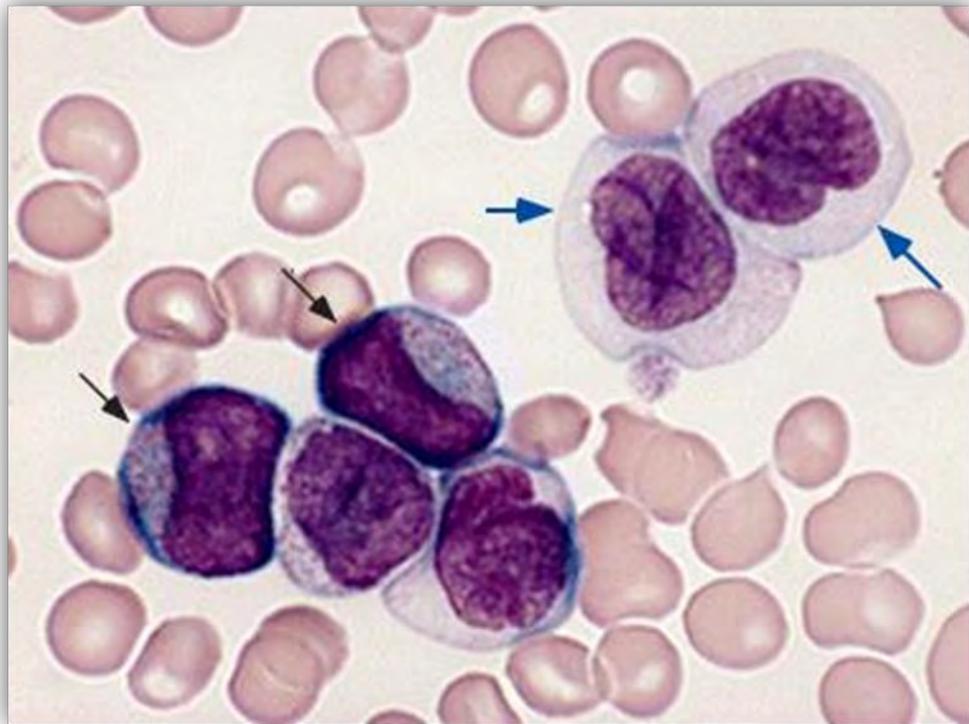


Foto 9. LMA M4 (Leucemia mielomonocítica), flechas negras muestran promielocitos con gránulos azurófilos, flechas azules son promonocitos.

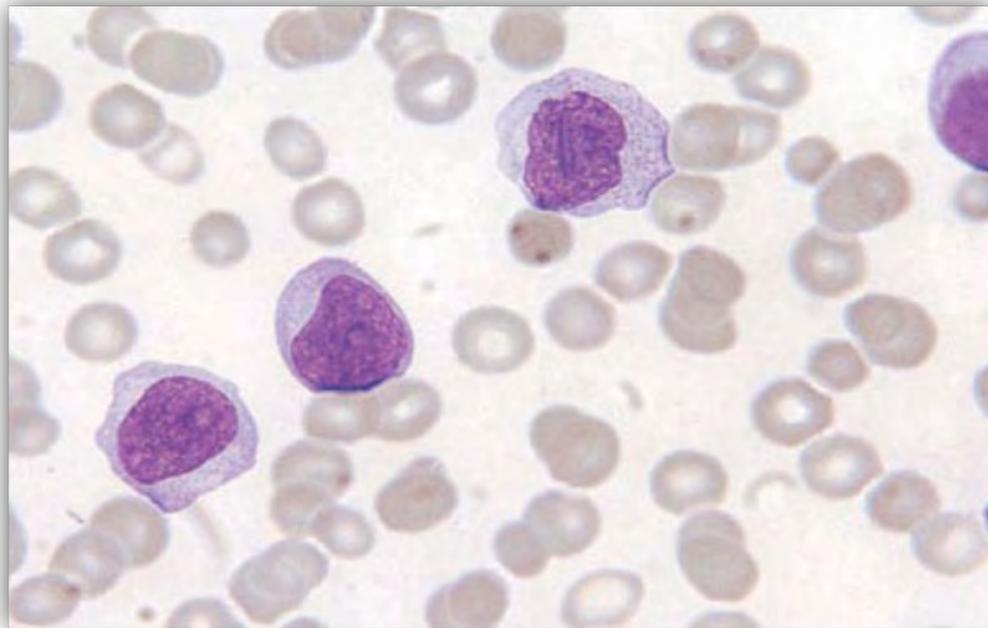


Foto 10. Leucemia monoblástica aguda

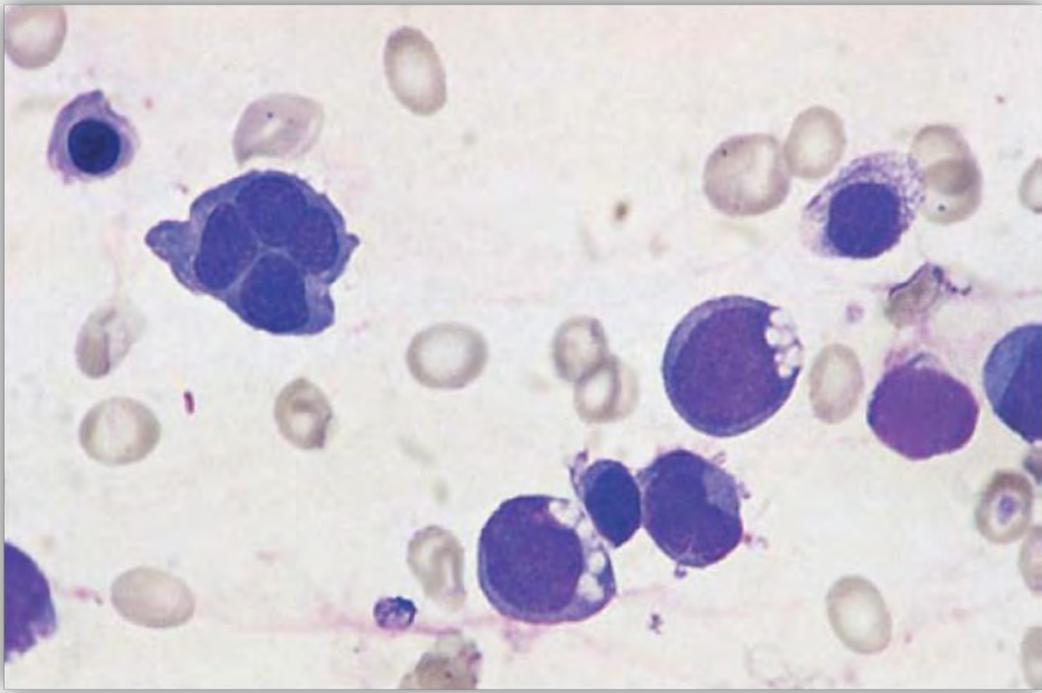


Foto 11. LMA M6. (Eritroleucemia) se observan eritroblastos multinucleados y 2 mieloblastos con vacualos en citoplasma.

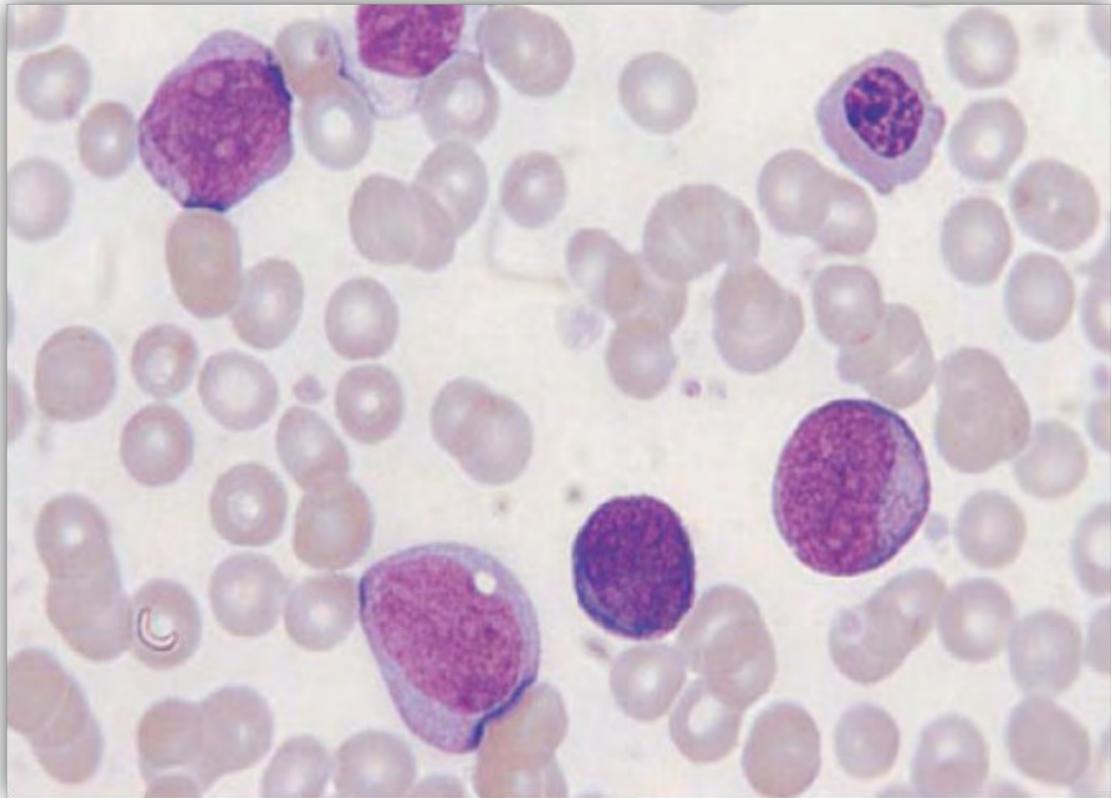


Foto 12. LMA M7. Leucemia Megacarioblástica. Los megacariocitos son pleomórficos, si diferenciación, se demostró el tipo de leucemia mediante detección de anticuerpos (McAb contra proteína GP IIb/IIIa)

Referencias: Fotos Leukaemia diagnosis/Barbara J. Bain. Tercera Edición. Copyright © 2003 by Blackwell Publishing Ltd (1).



Foto 13. Infiltración de células leucémicas en LMA M4

Referencias

- 1.-Leukaemia Diagnosis, Third Edition Barbara J. Bain Copyright © 2003 by Blackwell Publishing Ltd
- 2.- Abraham, Jame; Gulley, James L.; Allegra, Carmen J. Title: Bethesda Handbook of Clinical Oncology, 2nd Edition
- 3.- Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. Copyright © 2008
- 4.- Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition. Copyright ©2008 Lippincott Williams & Wilkins
- 5.-Elias J. Jabbour, Md; Stefan Faderl, Md; And Hagop M. Kantarjian, Md. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc. November 2005;80(11):1517-1527*
- 6.- Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al, European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia*. 1995;9:1783-1786.
- 7.- Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al: Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): An MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109:944-950
- 8.- Yamamoto, JF, Goodman, MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379.
- 9.- Bene, MC, Bernier, M, Casasnovas, RO, et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. *Br J Haematol* 2001; 113:737

10.- Elaine R. Mardis, Ph.D., Li Ding, Ph.D., David J. Dooling, Ph.D., David E. Larson, Ph.D., Michael D. McLellan, B.S., Ken Chen, Ph.D. Daniel C. Koboldt, M.S., Robert S. Fulton, M.S., Kim D. Delehaunty, B.A. *Recurring Mutations Found by Sequencing an Acute Myeloid Leukemia Genome. N Engl J Med* 2009;361.

11.- Tallman, MS, Kim, HT, Paietta, E, et al. Acute Monocytic Leukemia (French-American-British classification M5) Does Not Have a Worse Prognosis Than Other Subtypes of Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:1276.

12.- Bloomfield, CD, Lawrence, D, Byrd, JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58:4173.