



**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
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS EN PACIENTES MENORES
DE 15 AÑOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO DR. RODOLFO
NIETO PADRÓN DE 2005 A 2018**

**ALUMNO:
DR. ALFREDO OBANDO GARCÍA**

**DIRECTOR (ES):
DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Julio de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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



**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS EN PACIENTES MENORES
DE 15 AÑOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO DR. RODOLFO
NIETO PADRÓN DE 2005 A 2018**

**ALUMNO:
DR. ALFREDO OBANDO GARCÍA**

**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: ALFREDO OBANDO GARCÍA

FECHA: JULIO DEL 2019



Villahermosa, Tabasco. Julio de 2019

INDICE

I	RESUMEN	1
II	ANTECEDENTES	2
III	MARCO TEORICO	5
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
V	JUSTIFICACION	20
VI	OBJETIVOS	21
	a. Objetivo general	21
	b. Objetivos específicos	21
VII	HIPOTESIS	21
VIII	METODOLOGIA	22
	a. Diseño del estudio.	22
	b. Unidad de observación.	22
	c. Universo de Trabajo.	22
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	22
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	23
	f. Estrategia de trabajo clínico	24
	g. Criterios de inclusión.	24
	h. Criterios de exclusión	24
	i. Criterios de eliminación	24
	j. Métodos de recolección y base de datos	25
	k. Análisis estadístico	25
	l. Consideraciones éticas	25
IX	RESULTADOS	26
X	DISCUSIÓN	31
XI	CONCLUSIONES	32
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
XIII	ORGANIZACIÓN	38
XIV	EXTENSION	38
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	39
		39

I. RESUMEN

La leucemia aguda (LA) es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y la segunda causa de muerte más común en menores de 15 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por lo que se considera un problema de salud pública. Se ha estimado que en cifras absolutas la LA y otras neoplasias tienen una frecuencia cinco veces mayor en países en vías de desarrollo que en naciones desarrolladas.

Objetivo: conocer el comportamiento de las leucemias en pacientes menores a 15 años al momento de su diagnóstico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón (HRAENRNP). Identificar por grupo de edad y sexo la presentación de las leucemias y determinar la leucemia con mayor frecuencia en pacientes menores de 15 años al momento del diagnóstico en el HRAENRNP.

Material y métodos: Se realiza un estudio retrospectivo, transversal y analítico en pacientes menores de 15 años al momento del diagnóstico de leucemia. Se revisó la base de datos de 513 pacientes registrados en el HRAENRNP en el periodo 2005 a 2018. se utilizó estadística descriptiva para su interpretación y se elaboró tablas y figuras del programa SPSS.

Resultados: De los 513 casos de leucemia el 53% corresponde al sexo masculino y 47% al femenino. Un 69.2% del total de la población perteneció al estado de Tabasco. El 7.4% de los casos se tuvo el antecedente de exposición a químicos. El 83.6% de los casos correspondió a leucemia linfoblástica aguda y 15.6% a leucemia mieloide aguda. El inmunofenotipo de tipo pre-B representó el 40% de los casos. No se encontró diferencia significativa en la supervivencia acumulada entre leucemia mieloide y linfocítica.

Conclusión: Se encontró una relación por género masculino y femenino de 1.1:1, con una edad media al diagnóstico de 7.1 años. Se estudió una población proveniente de 11 estados de la república, siendo el mayor porcentaje del estado de Tabasco. Menos del 8% de los casos tuvo exposición a químicos. La población de leucemias linfocíticas superó a las leucemias mieloides. Del total de casos sólo el 95.5% contó con inmunofenotipo. No se encontró diferencia significativa en la supervivencia acumulada entre las morfologías mieloides y linfocíticas.

Palabras clave: Leucemia, leucemia Linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, inmunofenotipo, morfología.

II. ANTECEDENTES

Actualmente, en el mundo hay alrededor de 360,000 niños con cáncer, muchos de ellos sin seguridad social en países en desarrollo. El cáncer es una de las primeras cinco causas de muerte a nivel mundial; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2030 las defunciones secundarias al cáncer llegarán a representar el 70% de las muertes en los países en desarrollo. En el mundo hay aproximadamente 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer y cerca del 3% son niños. Las neoplasias infantiles más comunes son las leucemias (30 a 50%), los linfomas (17.1%) y los tumores del sistema nervioso central.¹ La palabra leucemia significa “sangre blanca”, (del griego leuco, λευκός: “blanca” y emia, αἷμα: “sangre”) o Weisses Blut, término que fue propuesto por Rudolf Virchow en 1846. La descripción de esta enfermedad requirió del uso del microscopio y es por esto que no hay informes previos a 1800 de leucemias, puesto que este se comenzó a utilizar con fines diagnósticos ya avanzados los 1800. La historia de la leucemia es un compendio de pequeñas historias dentro de una misma, que con el paso del tiempo se entrelazan elegantemente y da la historia actual de este padecimiento. ¿Quién fue el primer médico en descubrir la leucemia? Hay cuatro personajes que se disputan la primicia, sin embargo, se ha dicho que tanto en la ciencia como en algunos aspectos de la vida, se le da la prioridad a la persona que primero convence al mundo, y no siempre es el mismo a quien se le ocurrió primordialmente la idea. A pesar de que se le acreditan descripciones de leucemia a Peter Cullen de Glasgow, Jacques Charles Collineau, A. Duplay de París, y Henry William Fuller de Inglaterra los personajes más citados que disputan la prioridad del descubrimiento de esta enfermedad son Velpeau, Donné, Bennett y Virchow. Aunque Velpeau y Donné informaron casos de leucemia, no dieron un nombre a esta entidad y fueron Bennett y Virchow los que la describieron con mayor detalle. La primera

descripción de casos de leucemia fue presentada por Velpeau en 1827. Once años después, Donné describió a un paciente con exceso de células blancas y, en 1845, un paciente con crecimiento del bazo que murió con material purulento en la sangre fue informado por J.H. Bennett. El término de leucemia fue acuñado por Virchow en 1856. Posteriormente, avances en el entendimiento de la leucemia ocurrieron rápidamente por científicos como Ehrlich que desarrolló técnicas para teñir células; Alrededor de 1858 Virchow reconoció que los tumores presentaban alto grado de proliferación, pero no pudo registrar exactamente las causas de este rápido crecimiento anormal. Sugirió que la inflamación o el microambiente donde la célula crecía podrían ser la causa de los tumores. Los primeros tratamientos para la leucemia fueron muy variados e ineficaces. Se utilizó, por ejemplo, la quinina, el benceno, la solución de arsénico 1% (solución de Fowler), transfusiones sanguíneas y, desde 1900, rayos X con resultados poco alentadores. Farber sabía que cuando se administraba ácido fólico (factor de Wills o vitamina B9) a los pacientes con leucemia para tratar de corregir la anemia, estos desarrollaban una fase acelerada de leucemia. De esto dedujo que los antagonistas del ácido fólico pudieran tener un efecto antileucémico. El bioquímico nacido en India, Yellapragada Subbarao (o Subba Raw), que trabajaba en Nueva York y estudiaba también los efectos del ácido fólico. Subba Raw había demostrado que los antifolatos interferían con el metabolismo del ácido fólico y que ello resultaba en la inhibición del crecimiento celular. En 1947, el patólogo Sidney Farber adquirió antagonistas del ácido fólico, provenientes del bioquímico Subba Row, y los administró a niños con leucemia observando remisión temporal. Algunos años después, en el otoño de 1958, un descubrimiento en pacientes con leucemia mieloide crónica dio el inicio de la citogenética del cáncer. Peter C. Nowell y David A. Hungerford del departamento de patología de la escuela de Medicina de la Universidad Pensilvania, en Filadelfia, descubrieron un diminuto cromosoma

acrocéntrico derivado del cromosoma 22 en cultivos de células de pacientes con leucemia mieloide crónica, hoy se le conoce como “cromosoma Filadelfia” o Ph1. Hacia 1972 Janet Rowley, especialista en inmunología de la Universidad de Chicago, utilizando la técnica combinada de Giemsa y bandeo con quinacrina, que permite la identificación de cromosomas individuales, encontró que una parte del brazo largo del cromosoma 22 se cambiaba (translocaba) a la parte distal del cromosoma 9. El sitio de ruptura del cromosoma 22, descrito por Nora Heisterkamp y Johannes Groffen, se conoce hoy como BCR (Breakpoint Cluster Region) que se transloca a la región del protooncogen *abl* (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog) del cromosoma 9. Después de que Joseph E. Murray realizara el primer trasplante de riñón entre gemelos idénticos en diciembre de 1954, se pensó que trasplantar médula ósea sería un procedimiento imposible ¿Cómo “pegar” las células de la médula ósea al hacer un trasplante?, se preguntaban los médicos. Don Thomas, en Coopertown N.Y. logró realizar el primer trasplante de médula ósea en gemelos univitelinos por lo que le fue concedido el Premio Nobel de Medicina junto con Joseph Murray en 1990.²

III. MARCO TEÓRICO

El cáncer es una enfermedad que traslada al paciente y a su familia a un mundo desconocido, causando un gran impacto en términos físicos, económicos, sociales y familiares. Este impacto es mucho mayor cuando la enfermedad es diagnosticada en un niño, debido a sus características de vulnerabilidad y dependencia, sobre todo en el cuidado.³ El cáncer es una de las primeras cinco causas de muerte a nivel mundial; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2030 las defunciones secundarias al cáncer llegarán a representar el 70% de las muertes en los países en desarrollo. En el mundo hay aproximadamente 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer y cerca del 3% son niños. El cáncer infantil es un problema de los países en desarrollo, debido a la alta incidencia y a los limitados recursos de los sistemas de salud, lo que retrasa el diagnóstico e interfiere en el adecuado manejo de estos pacientes. En el año 2012 se estimó una mayor incidencia de cáncer infantil en los países en desarrollo que en los países desarrollados, con una cifra de 147,000 casos/año; también se informó de una mayor tasa de mortalidad, lo que está relacionado con el hecho de que dos terceras partes de los niños y adolescentes con una neoplasia maligna no cuentan con un diagnóstico oportuno y un tratamiento multidisciplinario adecuado.¹ Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican de 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años, siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de cinco a 14 años de edad.⁴ El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en menores de 20 años.¹ Específicamente en América, según la Organización Panamericana de Salud (2012), se diagnostican al año más de 27,000 casos de cáncer infantil en menores de 14 años. La mayoría de ellos tienen lugar en América latina y el Caribe (17,500 nuevos diagnósticos al año), registrándose más de 8,000 fallecimientos.⁵

De acuerdo con el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, La Dirección General de Epidemiología y la Secretaría de Salud, en un periodo de 2005 a 2010 se registraron 3,569 casos de cáncer en niños y adolescentes en México.⁶ El cáncer infantil comprende un grupo de enfermedades con características particulares que las diferencian de la enfermedad de los adultos, como la localización anatómica, el patrón histológico y un comportamiento diferente. Las neoplasias infantiles más comunes son las leucemias (30 a 50%), los linfomas (17.1%) y los tumores del sistema nervioso central (11.9%). Fajardo, et al., reportaron que en el periodo entre 1996 – 2007 se registraron un total de 3,238 nuevos casos en tan solo cinco Estados de la República Mexicana; las principales neoplasias registradas fueron leucemia (46.1%), tumores del sistema nervioso central (12.0%) y linfomas (10.8%). El sistema de salud en México está dividido en sector público y privado; el sector público atiende dos poblaciones, con seguridad social y sin seguridad social a través del seguro popular, esta última es la población más vulnerable socioeconómicamente del país. En México, solo el 20% de esta población cuenta con seguridad social, el resto debe cubrirlo con sus ingresos y, además, gran parte de esta población debe desplazarse de sus comunidades para poder recibir el tratamiento.¹

La leucemia es el cáncer más frecuente en pediatría^{7,8,9}, a nivel mundial cada año se presentan entre 20 a 30 casos por millón en menores de 15 años.⁹ La leucemia aguda (LA) se considera en un problema de salud pública.^{7,10} Se estima que en cifras absolutas la LA y otras neoplasias tienen una frecuencia cinco veces mayores que en países en vías de desarrollo que en naciones desarrolladas.⁷ En México, aunque no existe una cifra exacta sobre su incidencia, un estudio realizado en la Ciudad de México entre 2006 y 2007 reveló una tasa de incidencia anual promedio de 57.6 por millón, con un pico de aparición entre 1 y 4 años de edad.⁹

La etiología aún no es bien conocida y se piensa que hay una compleja relación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos que la originan. Los factores de riesgo que clínicamente deben tomarse en cuenta son: 1) Peso >4000 g. al nacimiento, 2) Edad materna >35 años, 3) Edad paterna >40 años, 4) Historia materna de pérdidas fetales, 5) Exposición a radiación ionizante in útero y posnatal, 6) Exposición directa a hidrocarburos y pesticidas, 7) Alcoholismo durante el embarazo, 8) Tabaquismo durante el embarazo, 9) Hermano gemelo con leucemia aguda, 10) Síndrome de Down.¹¹ El estado nutricional tiene gran relevancia en los niños con cáncer, debido a que tanto la obesidad como la desnutrición son consideradas factores de mal pronóstico.¹⁰

En estudios realizados por el Children's Cancer Group (CCG) se ha demostrado que la exposición a hidrocarburos y pesticidas en el periodo prenatal y postnatal, se relacionan a un incremento en el riesgo de desarrollar LA. Los hidrocarburos relacionados con el incremento en dicho riesgo son los contaminantes derivados de los motores como el dióxido de carbono y el benceno. El CCG demostró en un estudio el incremento del riesgo de padecer LMA en la infancia es 10 veces mayor en los hijos de madres que consumieron marihuana durante el embarazo. En el metaanálisis realizado por Boffetta en el 2000, sobre la relación entre el tabaquismo parental y el riesgo de los hijos de padecer leucemia, no ha sido consistente, aunque se ha observado relación directa con la exposición al benceno derivado del humo del tabaco.⁷

Las enfermedades genéticas como la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Down, el síndrome de Shwachman-Diamond y la

neurofibromatosis se han relacionado con un riesgo alto de desarrollar LA. Los niños con síndrome de Down tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar leucemia comparado con los niños sin síndrome de Down^{7,11,12} por lo que todo niño con dicho síndrome debe ser valorado al nacimiento, a los 6 meses y una vez al año durante los primeros 6 años de vida por dicho riesgo. En el metaanálisis realizado por Lyngsie en el 2003, que incluyó 8 estudios realizados de 1962 a 2002, con una muestra de 10282 niños con leucemia, se encontró que los niños con más de 4000g al nacer tienen mayor riesgo de padecer leucemia en la infancia.^{7,11} Las asociaciones causales epidemiológicas o clínicas confirmadas solo explican menos del 10% de todos los casos de leucemia, dejando al menos el 90% de los casos sin algún mecanismo etiológico específico que lo explique.⁷

La LA se define como una transformación maligna de células hematopoyéticas pluripotenciales o de sus progenitoras, que se presentan una proliferación y crecimiento incontrolado de células linfoides inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse dando lugar a una clona maligna.^{8,13} Las leucemias se clasifican acorde con su evolución aguda y crónica, y su estirpe celular linfoblástica, mieloblástica y bifenotípica.⁸ Las leucemias agudas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas con diferencias en la etiopatogenia, historia natural y pronóstico. Con su clasificación se ha intentado reducir dicha heterogeneidad e identificar subgrupos biológicamente diferentes y con distintas opciones terapéuticas, lo que ha permitido mejorar el pronóstico de los pacientes con este grupo de enfermedades.¹³

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una transformación maligna de las células hematopoyéticas pluripotenciales o de sus progenitoras, que presentan una proliferación y

crecimiento incontrolado de células linfoides inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse dando lugar a una clona maligna.^{4,7} La leucemia mieloblástica aguda (LMA) se define como una transformación maligna de las células hematopoyéticas pluripotenciales o de sus progenitoras, que presentan una proliferación y crecimiento incontrolado de células mieloides inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse dando lugar a una clona maligna.^{7,13,14}

En la actualidad, la clasificación de las leucemias agudas involucra criterios de citoquímica, inmunología, citogenética y biología molecular. En particular, el inmunofenotipo representa una herramienta útil, al permitir la detección de los diferentes antígenos que identifican las diferentes líneas y etapas de maduración de las células hematopoyéticas. De hecho, en las últimas décadas la caracterización inmunofenotípica ha sido incorporada en distintas clasificaciones de leucemias agudas, como la clasificación inmunológica del European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) y la Clasificación de Tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹³

El diagnóstico preciso de LA 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.¹⁵ Los avances en el conocimiento y estudio del genoma humano en diversas patologías permiten la identificación de translocaciones y alteraciones cariotípicas diversas, específicas y no específicas, y su relación con los diferentes

tipos de leucemia (definidos mediante inmunofenotipo). La suma de estos elementos ha llevado a la identificación de subconjuntos de leucemias dentro de una misma línea celular, que permiten su individualización citopatológica, pronóstica y terapéutica. Como resultado, es posible asignar un tratamiento específico, definido en los Protocolos Nacionales de aplicación a cada paciente.¹⁵

La presencia de signos y síntomas tienen un tiempo de evolución corto, con un intervalo aproximado de cuatro a seis semanas. A la exploración física y en conjunto con estudios de laboratorio se pueden integrar varios síndromes, como son: 1) Síndrome anémico, caracterizado por presencia de palidez, síntomas de hipoxia (fatiga, irritabilidad, astenia, adinamia, cefalea, somnolencia. 2) Síndrome infeccioso, manifestado por fiebre inexplicable o procesos infecciosos persistentes o recurrentes, secundarios a neutropenia. 3) Síndrome purpúrico, caracterizado por aparición de petequias, equimosis epistaxis, gingivorragia o sangrado secundario a trombocitopenia y a la coagulación intravascular diseminada en casos de LMA. 4) Síndrome infiltrativo, manifestado por dolor óseo o articular, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia e infiltración a piel, retrorbitaria, parótidas, encías y testículos; formación de tumores sólidos, masa intestinal. 5) Síndrome de alteraciones metabólicas como el síndrome de lisis tumoral.⁷

En la LLA las manifestaciones de infiltración más frecuente son: hepatomegalia con 68%, esplenomegalia 63%, linfadenopatías en 50%, masa mediastinal en LLA de estirpe T en 25%, dolor óseo 23%, infiltración a testículo 3%. En cuanto infiltración al sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico de LLA de precursores B es <5%, en la estirpe T y B es del 10 al 15%. LA

presentación clínica de infiltración al SNC puede ser asintomática o en casos avanzados presentar cefalea, náusea, vómito, letargo, irritabilidad, rigidez nuchal, papiledema, parálisis del 3, 4, 6 y/o 7° par. En la LMA, la manifestación de infiltración más frecuente es el sarcoma granulocítico (SG) o cloroma del 2 al 14%. Puede involucrar hueso, periostio, tejido blando, ganglios linfáticos o piel, algunas de sus localizaciones frecuentes son órbitas y senos paranasales. En la LMA con componente monocítico (M4-M5) es frecuente la infiltración extramedular a encías, hígado, bazo, SNC y piel. La infiltración a encías en M5 es del 67%, en M4 18.5% y en M1 y M2 del 3.7%. La hemorragia grave vinculada con CID puede surgir en cualquier tipo de LMA, pero es particularmente común en LMA M3 y M5. La hemorragia intracraneana es la complicación más frecuente en pacientes con LMA M3. La presencia de cloromas retroorbitario o paraespinal sugiere la variedad M2.

En pacientes con signos y síntomas neurológicos y sospecha de infiltración a SNC debe realizarse resonancia magnética o tomografía computada de cráneo. En todo paciente recién diagnosticado con LA debe realizarse punción lumbar. El análisis del LCR en pacientes con punción lumbar no traumática se clasifica en 3 grupos de acuerdo al número de células en el citológico y la presencia de blastos: SNC 1: sin blastos; SNC 2: <5 células y blastos positivos; SNC 3: >5 células y blastos positivos.⁷

El diagnóstico de certeza de LA se realiza con el aspirado de médula ósea y se confirma con la presencia de más del 20% de blastos en LMA o más del 30% de blastos en LLA. Una vez que se conoce el diagnóstico de leucemia, se debe obtener una muestra de médula ósea para el análisis citogenético, inmunofenotípico y estudios de genética molecular. Las indicaciones para

aspirado de médula ósea son: fiebre de origen desconocido, anemia inexplicable con índices de glóbulos rojos normales, bicitopenia o pancitopenia, morfología anormal en frotis de sangre periférica, lesiones óseas inexplicables en imágenes radiológicas, hepato-esplenomegalia en estudio, estadificación de neoplasia, evaluación de la respuesta a tratamiento y seguimiento. En pacientes con LLA la médula ósea se clasifica en M1 <5% de blastos, M2 5 a 25% y M3 > a 25% de blastos.⁷

La LA debe clasificarse por: morfología, inmunofenotipo y citogenética, lo que se conoce como sistema MIC. Dentro de la clasificación morfológica se encuentra la Franco-Americano-Británica (FAB) y la de la OMS. La clasificación por inmunofenotipo: Grupo Europeo para la clasificación inmunológica de las leucemias. (EGIL). Clasificación citogenéticas, se establece por alteraciones numéricas y alteraciones estructurales que incluyen: 1) alteraciones numéricas: Hiperdiploidía >46 cromosomas (>50 buen pronóstico); 2) Hipodiploidía <46 cromosomas (mal pronóstico); 3) Diploide 46 cromosomas. Alteraciones estructurales: t(12;21) se asocia a una buena respuesta al tratamiento; t(1;19) tiene pronóstico intermedio; t(9;22) y t(4;11) con mal pronóstico. El inmunofenotipo se define por los marcadores del citoplasma que permiten establecer a qué estirpe celular pertenecen, CD79a corresponde a estirpe B, CD3 corresponde a estirpe T, Mieloperoxidasa (MPO) citoplásmica corresponde a estirpe mielóide. Por su parte los marcadores de superficie permiten establecer el grado de maduración de la célula leucémica. Se debe de clasificar adecuadamente cada tipo de LA, ya que de ello depende el tipo de tratamiento y pronóstico.⁷

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más frecuente y comprende el 80% de todas las leucemias agudas. Las causas subyacentes son en gran parte desconocidas. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en su etiología. Esta afirmación está basada en: 1) existe una estrecha asociación de las LLA y algunas translocaciones cromosómicas; 2) la frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con leucemia aguda, y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de leucemia aguda (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, síndrome de Schwachman, etc.).¹² Algunas de estas enfermedades se caracterizan por defectos en la reparación del ADN, aneuploidia o mutaciones genéticas.⁷ En los últimos años, se han identificado mutaciones genéticas asociadas a un mayor riesgo de LLA, a pesar de lo cual el factor hereditario es incierto. La mayoría de los casos de LLA en la infancia son esporádicos y no se considera una enfermedad hereditaria. Solo en un pequeño porcentaje (< 5% de LLA) existe evidencia directa de una predisposición genética para LLA heredable en síndromes genéticos como el síndrome de Bloom, neurofibromatosis, ataxia telangiectasia y la trisomía 21. La base genética de la susceptibilidad para LLA transmisible fuera de estos síndromes no está definida. Sin embargo, se están obteniendo avances en los últimos años en esa dirección: estudios genómicos han encontrado que polimorfismos somáticos de ARD5B, IKZF1 y CDKN2A están asociados con un mayor riesgo de LLA (odds ratio: 1,3-1,9). Otras mutaciones germinales raras en PAX5, ETV6, y particularmente de p53 pueden también predisponer al desarrollo de leucemia.¹²

Los pacientes con síndrome de Down (SD) tienen un riesgo aumentado 10-35 veces de desarrollar leucemias agudas. Si bien estos pacientes conforman un grupo bien caracterizado

de mejor pronóstico dentro de las leucemias mieloides agudas, los pacientes con SD y leucemia linfoblástica aguda (SDLLA) presentan una menor tasa de supervivencia respecto a los pacientes con LLA sin SD (NSD-LLA). Los SD-LLA representan 3% de las LLA. Si bien no se han descrito diferencias significativas respecto a la demografía y clínica inicial, es inusual el diagnóstico en los niños menores de 1 año con SD.^{4,6} Los SDLLA presentan casi exclusivamente el inmunofenotipo precursor B, y el inmunofenotipo T y B maduro es infrecuente.¹⁶

Un estudio escandinavo que incluía a 3.994 pacientes con LLA identificó 36 casos de LLA en hermanos: 10 casos de hermanos no gemelos y 26 de hermanos gemelos. Comparado con la población general, los hermanos gemelos de niños con LLA tenían en el estudio un riesgo mayor de desarrollar leucemia (razón de incidencia estandarizada [SIRS]: 163; IC 95%: 70-320), mientras que los hermanos no gemelares tenían solamente un ligero aumento de riesgo (SIRS: 3; IC 95%: 2-6). El alto riesgo en hermanos gemelos se atribuye a haber compartido la misma circulación sanguínea durante el periodo prenatal. El aumento de riesgo en hermanos no gemelos no se relaciona con los hallazgos genómicos mencionados, por lo que estos autores sugieren que otras mutaciones germinales o polimorfismos desconocidos por el momento podrían subyacer tras este efecto familiar. Hasta el momento este es el primer estudio en la literatura que atribuye un mayor riesgo a los hermanos de pacientes con leucemia de padecer la enfermedad.¹²

La LMA representa el segundo tipo más frecuente de leucemia en la infancia¹⁴ y la más común en los adultos.¹⁷ Si bien no afecta un gran número de pacientes, la letalidad de esta enfermedad es mucho más elevada que la reportada para la leucemia linfoblástica aguda, que es el tipo de

leucemia más común. La LMA se caracteriza por un bloqueo en la diferenciación mielóide y una proliferación incontrolada de los progenitores mieloides anormales.¹⁴ La acumulación de estas células que se encuentran en distintos estados de maduración incompleta debido a fallas en la diferenciación desplaza a los elementos hematopoyéticos sanos, lo que causa insuficiencia medular e infiltración extramedular en el bazo, el hígado, la piel, las encías y el sistema nervioso central.¹⁷

La incidencia de la LMA en el mundo ha sido reportada generalmente entre 5 y 8 casos nuevos por cada millón de niños menores de 15 años, pero en algunas poblaciones se han reportado tasas tan bajas como de 2 o tan altas como de 14 casos por millón de niños menores de 15 años. En los EE.UU. se ha observado que su población asiática es la que tiene la mayor incidencia de LMA, seguida de la incidencia reportada para la población de origen hispano. En México se han hecho algunos estudios sobre la epidemiología de las LMA. Lamentablemente, se ha estudiado parcialmente a la población, ya sea solo a la población que atiende el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) o la población que atiende el Seguro Popular, reportando frecuencias de LMA que van del 13.1 al 17.2%^{8,9} de los casos de leucemia infantil. El único estudio de base poblacional realizado hasta el momento en la Ciudad de México fue el llevado a cabo por el Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños (MIGICCL, por sus siglas en inglés); sin embargo, solamente incluyó 2 años de registro y no se describieron el pico de edad de mayor incidencia ni los diferentes subtipos morfológicos de la LMA.¹⁴ En más de 97% de los casos de leucemia mielóide aguda se han identificado alteraciones cromosómicas, como t(8:21) en el (CBF-AML) (RUNX1-RUNX1T1)⁹ o la t(15:17) (PML-RAR), cuyas consecuencias son la formación de proteínas quiméricas que

trastornan el proceso normal de maduración de los precursores mieloides, asimismo, la mutación de genes relacionados con la proliferación y la diferenciación celular.¹⁷

En el transcurso de las últimas décadas se han desarrollado varios sistemas de clasificación de las leucemias de acuerdo con su morfología, inmunología y citogenética. Diferentes estudios de población infantil, con sede en Estados Unidos, muestran mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda y leucemia promielocítica aguda en los niños hispanos- latinos, en comparación con poblaciones no hispanas.¹⁸

En un estudio realizado en el noreste de nuestro país que abarco los estados de Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas se encontró que la leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente, con 387 casos (31.85 por millón de población infantil), seguida de la leucemia mieloblástica con 50 casos (4.03 por millón de población infantil). Se reportaron dos casos de leucemia aguda sin clasificar, cuatro casos de leucemia bifenotípica y un caso de leucemia congénita (leucemia mieloblástica). En el grupo de leucemia linfoblástica aguda, el inmunofenotipo fue 90.5% de precursores de células B, 8.2% de precursores de células T y 1.3% de células B maduras. La relación por género masculino y femenino fue de 1.2:1. El porcentaje de presentación por grupos de edad fue: menos de un año 3%, 1 a 10 años 74% (con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años de 46%) y más de 10 años 24%. Por lo que se refiere a la leucemia mieloblástica, la M2 fue la más frecuente con 33% de los casos, seguida de la M3 con 26%. Los subtipos menos frecuentes fueron: M0 y M6 cada uno con un solo caso reportado. La relación masculino-femenino fue de 1.5:1. El porcentaje de presentación por grupos de edad fue de menos de dos años en 8% y más de dos años en 92%.¹⁸ La importancia pronóstica en la LMA depende de la

respuesta al tratamiento y el riesgo de recaída medido por técnicas de PCR o Citometría de flujo. Teniendo pronóstico favorable: LMA con t(15;17) (q22;q12-21); LMA con la inv (16) (p13q22) o t(16;16) (p13;q22); LMA con t(8;21) (q22;q22); LMA con t(9;11) (p22;q23); LMA en niños con síndrome de Down. Pronóstico intermedio o indefinido: Leucemia megacarioblástica aguda, LMA con anomalías cromosómicas no aleatorias, LMA con cariotipo normal, Mutaciones de FLT3 / Duplicaciones en tándem internas, Amplificación MLL, La expresión de los transportadores ABC, La sobreexpresión del sitio-1 de integración del virus ecotrópico (EVI-1). Pronóstico desfavorable: LMA con monosomía 7 o -7q, LMA con t(6;9) (p23;q34), LMA con cariotipo complejo. LMA que evoluciona de un síndrome mielodisplásico. LMA persistente después de dos ciclos de quimioterapia intensiva, LMA secundarias a tratamiento previo. Se debe identificar la LMA promielocítica lo más pronto posible, ya que es indispensable iniciar terapia de soporte y tratamiento específico con ácido transretinóico (ATRA), aún cuando no se tenga confirmado el diagnóstico por citogenética y estudios moleculares, para disminuir riesgo de complicaciones hemorrágicas fatales.⁷

Se asocia a pronóstico favorable la LLA con respuesta a esteroides los primeros 7 días de tratamiento con blastos en sangre periférica <1000/mm³ o <20% de blastos en médula ósea. Médula ósea en M2 o M1 al día 14 de inducción a la remisión. Se asocia a pronóstico desfavorable de LLA con médula ósea en M3 al día 28. Existen además factores propios del paciente y características clínicas y biológicas de la enfermedad que determinan el riesgo de recaída, pronóstico y tratamiento.⁷ Estudios previos en países desarrollados han demostrado que los niños obesos con leucemia presentan hasta un 30% más de riesgo de recaída que sus similares no obesos. La obesidad en niños mayores de 10 años se asocia a un incremento en

la recaída de la LLA de un 30 a un 50% ya un 35% más de propensión a sufrir un evento adverso grave inducido por medicamentos. Durante el tratamiento de la LLA, se producen cambios en el estilo de vida, entre los que destaca una disminución en la actividad física que deriva en cambios en la composición corporal total, principalmente debido a un incremento en la proporción de tejido adiposo acumulado. Estudios in vitro señalan que el exceso de tejido adiposo impide que las células malignas sean destruidas por la quimioterapia mediante diversos mecanismos intracelulares, genéticos y de las vías de comunicación entre la célula neoplásica y la adiposa. Algunos autores señalan que el tejido adiposo puede funcionar como un santuario para las células leucémicas, poniendo en riesgo la eficacia de fármacos como vincristina, L-asparaginasa y daunorrubicina. Esto puede implicar que los fármacos, en realidad, no logren alcanzar la dosis terapéutica y que, en consecuencia, los resultados clínicos no sean los esperados. Además, este efecto de infra dosis puede agravarse si se considera que los antineoplásicos generalmente tienen umbrales de dosis para impedir la toxicidad directa. Es decir, si la dosis calculada conforme a la superficie corporal del niño supera este umbral, los médicos no lo rebasan por el riesgo de toxicidad, lo cual suele ser sumamente importante en estos pacientes.¹⁰ La enfermedad extramedular en SNC, masa mediastinal o testículo traducen una enfermedad avanzada y un pronóstico desfavorable. La detección de enfermedad mínima residual (EMR) por Citometría de flujo o técnicas moleculares al día 28 <0.01 o indetectable es un factor pronóstico favorable. Si la EMR es > 0.01 al día 28 indica una mala respuesta al tratamiento.⁷

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las leucemias en la infancia son una entidad patológica que se presenta muy frecuentemente en nuestro medio y en los últimos años se han presentado campañas de prevención primaria en los centros médicos de primer contacto para su detección oportuna, un gran porcentaje de los pacientes que se reciben en el Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón acuden en fases avanzadas de su enfermedad que limitan el apoyo diagnóstico y terapéutico que se ofrece, puede ser desde la identificación de la enfermedad, aplicación de quimioterapia. Es importante conocer las características clínicas de los pacientes con leucemia ya que se ve afectado su entorno económico y emocional cuando se tiene un enfermo de estas características. Se debe recordar que el tratamiento que reciben no es inocuo, pudiendo causar diferentes secuelas, hasta llegar a la defunción por su misma patología de base, por lo que se considera conocer más ampliamente la leucemia y su comportamiento.

Pregunta:

¿Cuál es el comportamiento de las leucemias en los pacientes menores de 15 años en el Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el periodo 2005-2018?

V. JUSTIFICACIÓN

En la república Mexicana solo se dispone de datos aislados provenientes particularmente de instituciones de la Ciudad de México y existe muy poca información sobre la frecuencia de las neoplasias malignas en el resto de los estados de la república. Los últimos censos poblacionales revelaron que la población menor a 15 años era de aproximadamente el 27%; la incidencia anual de cáncer infantil en el año 2012 fue de 156.9 casos por cada millón de habitantes, siendo la incidencia anual de leucemia de 43 casos por millón de habitantes y representaba el 31% de todos los cánceres ocurridos en niños menores de 15 años de edad.

En el Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón (HRAEN RNP) existe una población registrada aproximada de 1020 pacientes con diversos diagnósticos oncológicos, siendo la población diagnosticada de leucemia mayor al 50% del total de dicha población, por lo que se considera que es relevante conocer el comportamiento de esta patología a través del tiempo para identificar factores de riesgo, así como para mejorar el enfoque del diagnóstico oportuno en estos pacientes, ubicados en un grupo etario vulnerable, teniendo un gran impacto en la economía de las familias que tienen un integrante con esta enfermedad. Se usó el registro de pacientes con diagnósticos oncológicos del HRAEN RNP, se tomó los pacientes con diagnóstico de leucemia menores de 15 años entre el periodo de 2005 a 2018 y se recolectaran las características clínicas y epidemiológicas para su análisis. Proyecto que es factible debido a que se tiene el apoyo por parte del servicio de oncología del HRAEN RNP.

VI. OBJETIVOS

a. Objetivo general

Conocer el comportamiento de las leucemias en pacientes menores de 15 años al momento del diagnóstico en el Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

b. Objetivos específicos

1. Identificar la supervivencia por tipo de leucemia en el menor de 15 años, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, en el en el periodo 2005-2018. A través de la elaboración de gráficos de Kaplan Meier y la prueba de hipótesis de X^2 .
2. Identificar por grupo de edad y sexo la presentación de las leucemias así como su estirpe y clasificación acorde a inmunología y morfología en pacientes menores de 15 años al momento del diagnóstico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.
3. Determinar la variedad de leucemia con mayor frecuencia en pacientes menores de 15 años al momento del diagnóstico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

VII. HIPÓTESIS

H_{01} : la supervivencia entre leucemia linfoblástica aguda es igual a la leucemia mieloblástica aguda en los menores de 15 años del Hospital Regional de Alta Especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

H_{i1} : la supervivencia entre leucemia linfoblástica aguda es mayor a la leucemia mieloblástica aguda en los menores de 15 años del Hospital Regional de Alta Especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

Los objetivos específicos 2 y 3 son descriptivos, por lo que no se les realizó hipótesis.

VIII. METODOLOGÍA

a. Diseño

Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

b. Unidad de observación.

Paciente con diagnóstico de leucemia menor de 15 años al momento del diagnóstico.

c. Universo

Se revisaron en total 513 casos de leucemia en pacientes menores de 15 años al momento del diagnóstico en el periodo comprendido de 2005 al 2018 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

d. Muestra

En una revisión de pacientes oncológicos de un universo de 513 pacientes se hizo cálculo de la muestra tomando en cuenta una heterogeneidad del 50%, con un margen de error del 5% y una confiabilidad del 95% se obtuvo una muestra de 220 pacientes. El estudio incluirá el total de la muestra ya que se utilizaran los expedientes clínicos y registros actuales del servicio de oncología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Tamaño de la muestra

$$n = \frac{N \times Z\alpha^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z\alpha^2 \times p \times q}$$

En donde N = tamaño de la población, $Z\alpha^2$ = nivel de confianza, p = probabilidad de éxito o proporción esperada. q = probabilidad de fracaso, d = precisión (Error máximo admisible en términos de proporción)

E. Definición de variables y operacionalización de las variables.

Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Fuente
Supervivencia acumulada	Tiempo vida posterior al diagnóstico	Relación entre el porcentaje de supervivencia acumulada para el padecimiento y el periodo hasta el último contacto con el paciente	Porcentaje acumulado en meses	Cuantitativa y cualitativa	Expedientes clínicos y base de datos
Morfología de leucemia	Forma o estructura de la leucemia	Interpretación de la médula ósea dando como resultado la forma o estructura que prevalece	L1, L2, L3, L. GRANULOCITICA, M0, M1, M2, M3, M3v, M4, M5a, M5b, M7	Cualitativa	Expedientes clínicos y base de datos
Inmunofenotipo de leucemia	Fenotipo inmunológico de las leucemias	Intrepretación del fenotipo de las leucemias desde el punto de vista inmunológico	B, Pre-B, Bifenotipo, Mieloide, T	Cualitativa	Expedientes clínicos y base de datos

e. Definición de variables

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
- Sexo
- Lugar de origen
- Exposición a químicos
- Antecedentes familiares de neoplasias
- Estadios de tratamiento

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Leucemia mieloide

- Leucemia linfoide

f. Estrategia de trabajo clínico

Se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de leucemia del servicio de oncología y se revisaron expedientes y se realizó una base de datos que consta de antecedentes del tipo de leucemia, reporte de inmunofenotipo, reporte de médula ósea, clasificación de la ICC, fecha de diagnóstico de leucemia, fecha de inicio de tratamiento, estado actual, edad actual, evolución del paciente.

g. Criterios de inclusión

- Pacientes con leucemia
- Menores de 15 años al momento del diagnóstico
- Con atención y diagnóstico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.
- Pacientes en el periodo 2005-2018

h. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de tumoraciones sólidas asociadas.

i. Criterios de eliminación

- Que no se cuente con el expediente clínico

j. Método de recolección y base de datos.

De la base de datos del servicio de Oncología del HRAEN RNP, se solicitarán los expedientes clínicos para completar las variables en estudio y se vaciarán en un sistema de base de datos y se analizarán con el sistema SPSS.

k. Análisis estadístico.

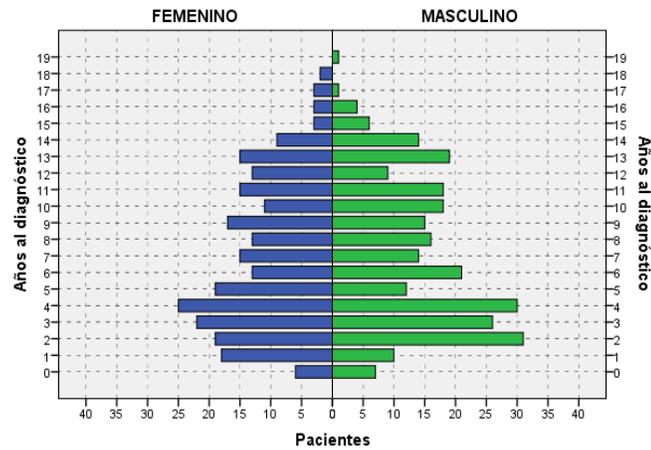
Se relacionaran los datos con la utilización de estadística descriptiva, así como pruebas de hipótesis de chi cuadrada.

l. Consideraciones éticas.

Se trató de un estudio retrospectivo donde se utilizó información estadística y expedientes clínicos. Se manejó de forma confidencial y no se difundieron datos personales ni otros particulares de cada uno de los pacientes. Su uso fue estrictamente para enseñanza e investigación propósito del presente trabajo. Fueron contemplados todos los lineamientos que se señalan en el código de Núremberg para investigación humana. Además, en el presente trabajo se respetaron las normas éticas y de seguridad del paciente, como se encuentra dispuesto en la Ley General de Salud 2013. Las normas de bioética internacional de investigación y la declaración de Helsinki 2013.

IX. RESULTADOS

Figura 1. Edad al diagnóstico y sexo de los pacientes con leucemia



Fuente: 513 pacientes del HRAEN RNP 2005-2018

Se presenta la pirámide de población en donde se tuvo un total de 513 pacientes con diagnóstico de leucemia, de los cuales el 53% pertenecen al sexo masculino y el 47% del sexo femenino, como edad media al diagnóstico se presenta 7.1 años, \pm 1DE de 4.7. Figura 1.

Tabla 1. Estado de Nacimiento de pacientes con leucemia

	Frecuencia	Porcentaje
CAMPECHE	6	1.2
CHIAPAS	117	22.8
CIUDAD DE MEXICO	1	.2
DURANGO	1	.2
JALISCO	1	.2
OAXACA	2	.4
OTROS PAISES DE LATINOAMERICA	1	.2
PUEBLA	1	.2
QUINTANA ROO	2	.4
TABASCO	355	69.2
TAMAULIPAS	2	.4
VERACRUZ	24	4.7
Total ^a	513 ^a	100.0 ^a

a. Fuente: 513 pacientes del HRAEN RNP 2005-2018

Del total de la población en estudio, se encuentra que el mayor porcentaje de pacientes fueron provenientes del estado de Tabasco, representada por el 69.2% de la población, seguida por la

población del estado de Chiapas representada por el 22.9% de la población, siendo el tercer lugar el grupo del estado de Veracruz con el 4.7%. El total de la población incluye pacientes de 11 estados de la república mexicana además de países de centro América. Tabla 1.

Tabla 2. Lugar de Origen de los pacientes con leucemias

	Frecuencia	Porcentaje
BALANCAN	16	3.1
CARDENAS	41	8.0
CENTLA	16	3.1
CENTRO	116	22.6
COMALCALCO	28	5.5
CUNDUACAN	16	3.1
E. ZAPATA	10	1.9
HUIMANGUILLO	24	4.7
JALAPA	4	.8
JALPA DE MENDEZ	7	1.4
JONUTA	6	1.2
MACUSPANA	19	3.7
NACAJUCA	14	2.7
PARAISO	12	2.3
TACOTALPA	5	1.0
TEAPA	11	2.1
TENOSIQUE	10	1.9
CAMPECHE	6	1.2
CHIAPAS	118	23.0
DURANGO	1	.2
JALISCO	1	.2
OAXACA	2	.4
PUEBLA	1	.2
VERACRUZ	25	4.9
QUINTANA ROO	1	.2
TAMAULIPAS	2	.4
OTROS PAISES DE LATINOAMERICA	1	.2
Total	513 ^a	100.0

a. Fuente: 513 pacientes del HRAEN RNP 2005-2018

Tal cual se mostró en la Tabla 1, la mayor parte de la población estudiada perteneció al estado de Tabasco. Donde acorde a la tabla 2, la mayor población referida a este centro oncológico proviene del municipio de Centro Tabasco representando al 22.6% de la población total, seguida por el municipio de Cárdenas con el 8% y en tercer lugar por el municipio de Comalcalco con el 5.5% de la población total.

Como un dato de relevancia se tiene registrado que el 92.6% de la población no se tiene aparente exposición a sustancias químicas, siendo el restante 7.4% expuesto a diversas sustancias. Además de encontrar que en el 2.1% de los casos se registró una exposición a químicos en toda la familia.

Tabla 3. Exposición a sustancias químicas, psicotrópicos y solventes

	Frecuencia	Porcentaje
SIN EXPOSICIÓN	475	92.6
CLORANBUCIL	1	.2
COCAINA	1	.2
MARIHUANA	2	.4
PLAGUICIDAS	7	1.4
QUIMICO NO ESP	1	.2
OTRO NO ESPE	24	4.7
SOLVENTES Y PINT	2	.4
Total	513 ^a	100.0

a. Fuente: 513 pacientes del HRAEN RNP 2005-2018

Tabla 4. Tipo de Leucemia

	Frecuencia	Porcentaje
LINFOIDE AGUDA	429	83.6
LINFOIDE CRONICA	3	.6
MIELOIDE AGUDA	80	15.6
MIELOIDE CRONICA	1	.2
Total	513	100.0

Se encontró durante la realización de este trabajo que del total de pacientes con diagnóstico de leucemia, tras la revisión y análisis de médula ósea el 83.6% de la población resultó con leucemia linfoide aguda, seguido el 15.6% de leucemia mieloide aguda. Siendo sólo el 0.6% de casos leucemias linfoides crónicas y el 0.2% leucemias mieloides crónicas.

Tabla 5. Inmunofenotipo de Leucemia

	Frecuencia	Porcentaje
B	160	31.2
Pre-B	205	40.0
BIFENOTIPO	9	1.8
MIELOIDE	69	13.5
T	44	8.6
NO SE REALIZO	23	4.5
NULA	3	.6
Total	513	100.0

Como parte del estudio de cada caso, se realizó en el 95.5% de los casos inmunofenotipo de la leucemias, resultando el 40% de celularidad pre B, el 31.2% de celularidad B. El 13.5% resultó de tipo mieloide, el 8.6% de células T y el 1.8% se registró como bifenotipo. Del total de los casos al 4.5% de la población no, representados por 23 casos, no fue posible llevar a cabo la realización de dicho estudio.

Tabla 6. Morfología de Leucemia

	Frecuencia	Porcentaje
L1	211	41.1
L2	203	39.6
L3	8	1.6
LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA	2	.4
M0 MIELOBLASTICA SIN DIFERENCIACION	15	2.9
M1 MIELOBLASTICA MINIMAMENTE DIFERENCIADA	17	3.3
M2 MIELOBLASTICA CON DIFERENCIACION	22	4.3
M3 PROMIELOCITICA	11	2.1
M3v PROMIELOCITICA HIPOGRANULAR	1	.2
M4 MIELOMONOCITICA	1	.2
M5a MONOBLASTICA SIN DIFERENCIACION	4	.8
M5b MONOBLASTICA CON DIFERENCIACION	1	.2
M7 MEGACARIOBLASTICA	1	.2
NO SE REALIZO	16	3.1
Total	513	100.0

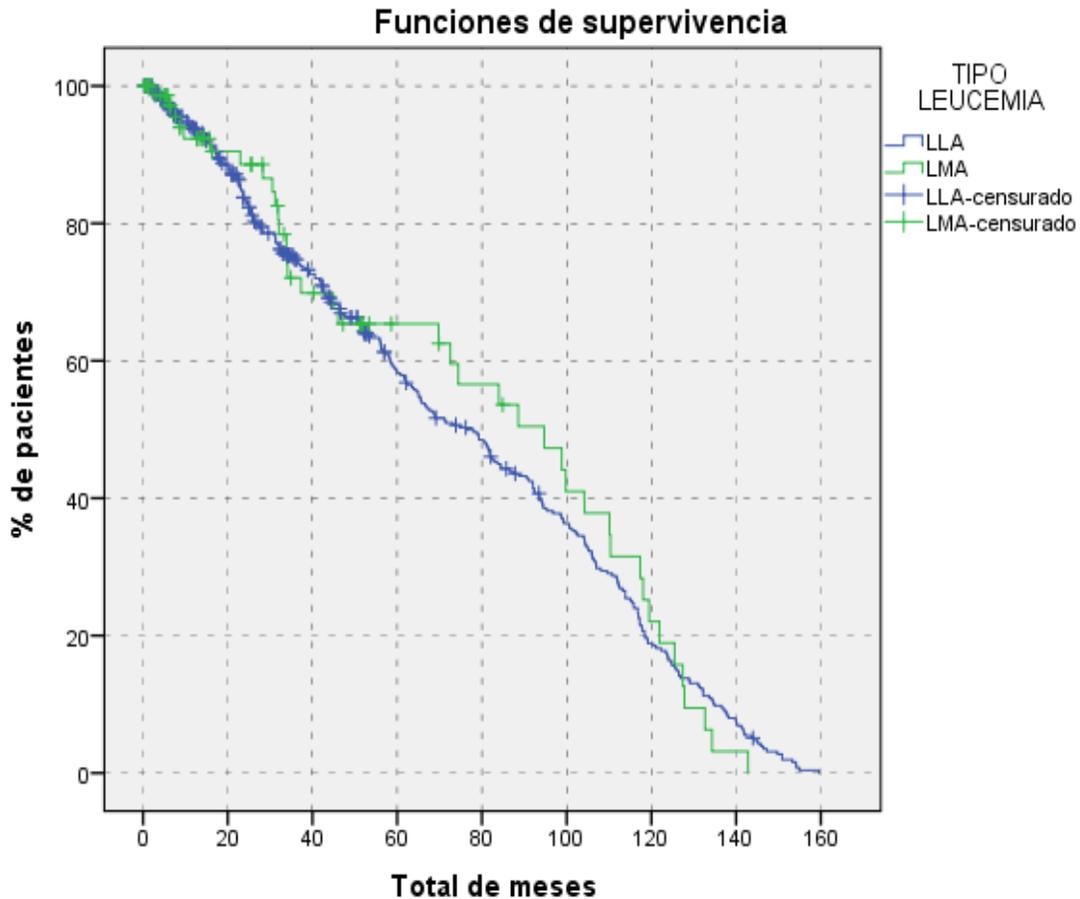
Al realizar el estudio morfológico de las leucemias se encontró que el 41.1% de la población está representada por morfología L1, en segundo lugar con un 39.6% la morfología L2, seguida con un 4.3% la morfología M2 mieloblástica con diferenciación. Con un 3.3% M1 mieloblástica mínimamente diferenciada. El 2.9% por M0 mieloblástica sin diferenciación, 2.1% M3 promielocítica, 1.6% L3. El restante de las morfologías conformó el 2% de la población. En el 3.1% de los casos no fue posible la realización del estudio de la morfología.

Basados en la Internacional Clasification of Childhood Cancer (ICCC) el 84.4% de los casos son representados por Leucemia linfoide Ia, el 15.2% por Leucemia aguda no linfocítica Ib y el 0.4% Leucemia mieloide crónica Ic.

**Tabla 7. Clasificación de la Leucemia ICCC
CLASIFICACION INTERNACIONAL DEL CANCER
DE LA INFANCIA**

	Frecuencia	Porcentaje
Ia LEUCEMIA LINFOIDE	433	84.4
Ib LEUCEMIA AGUDA NO LINFOCITICA	78	15.2
Ic LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	2	.4
Total	513	100.0

Figura 2. Relación de supervivencia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda



Fuente: 513 pacientes con leucemia del HRAEN RNP 2005-2018

Se analizó la evolución de las leucemias mieloides y linfoides a través del gráfico de Kaplan-Meier y se encontró que las leucemias tanto linfoides como mieloides tienen una evolución similar. No encontrando diferencia significativa en la supervivencia acumulada, sin embargo cabe señalar que si se encontró que el mayor porcentaje de las leucemias mieloides presenta defunciones en periodos más cortos de tiempo posterior al diagnóstico de la enfermedad, esto se observó tomando en cuenta los casos censurados (defunciones) en la figura anterior.

X. DISCUSIÓN

Existen pocos estudios que engloben una población pediátrica similar a este trabajo, por lo cual, para su análisis, se toman en cuenta los resultados de 2 estudios realizados en nuestro país, el primero realizado en el noreste del país publicado en el 2010 que engloba una población de 443 pacientes en un lapso de 4 años y que incluye información de 6 centros de atención médica; así mismo se compara con un segundo estudio realizado por el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, publicado en el año 2017 con una población de 81 pacientes en un periodo de 3 años. Tomando en cuenta los estudios publicados en nuestro país, en primer estudio se encontró que la leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente, con 387 casos, seguida de la leucemia mieloblástica con 50 casos; en el segundo estudio 64 casos pertenecen a LLA y 13 a LMA, la distribución de los casos encontrados en este estudio fue similar, ya que tras revisar 513 casos se encontraron un total de 429 casos de LLA y 80 casos de LMA además se reportaron 4 casos de leucemia crónica. En cuanto a los subgrupos de leucemia linfoblástica aguda, en el primer estudio comparativo el inmunofenotipo fue 90.5% de precursores de células B, en el segundo un 75,3% pertenecientes al grupo B, 70.3% pre-B y el 2.5% de células B maduras, en este estudio el 40% de los casos, seguido por 31.2% de los casos de células B maduras. La relación por género masculino y femenino registrada en el primer estudio fue de 1.2:1, siendo en el segundo estudio de 1.3:1 y en nuestro medio fue de 1.1:1, representándose en porcentaje al 53% de los casos del género masculino y 47% femenino, teniendo como edad media al diagnóstico 7 años \pm 1DE de 4.7. En lo reportado para leucemia mieloblástica, la M2 fue la más frecuente con 33% de los casos, siendo de igual forma con un 30.7% en el segundo estudio y de 30.1% en nuestra población, de la M3 se reportó en segundo lugar de frecuencia en el primer estudio con un 26% y de 15% en nuestra población. Siendo en el 2° estudio

comparativo el subtipo M4 con 23% de los casos. Los subtipos menos frecuentes fueron: M0 y M6 cada uno con un solo caso reportado en comparación con los tipos M1, M3 M6 y M7 del segundo estudio con un caso cada uno y en nuestro estudio los subtipos M4, M7, M3v, M5b con un solo caso. Tomando en cuenta lo anterior se puede observar que el comportamiento epidemiológico que se ha presentado en esta revisión concuerda con lo descrito en la literatura, además de guardar relación con los diversos estudios realizados previamente en nuestro país. Se observó además que no existe diferencia significativa en la supervivencia acumulada tanto en los casos de leucemia mieloide como en aquellos de leucemia linfocítica, sin embargo cabe señalar que las defunciones de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide se presentan tras periodos más cortos posteriores a su diagnóstico e inicio de tratamiento tal cual se menciona en la literatura a nivel mundial.

XI. CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró que el 53% de los casos de leucemia pertenecen al sexo masculino y el 47% del sexo femenino, teniendo una edad media al diagnóstico de 7.1 ± 1 DE de 4.7 años. La población total estudiada pertenece a 11 estados de la república, siendo el 69.2% del estado de Tabasco seguía del estado de Chiapas con el 22.9% de la población, y en tercer lugar del estado de Veracruz con el 4.7%, así como un paciente (0.2%) proveniente de Centroamérica. Se encontró que además el 7.4% de los casos contó con un antecedente de exposición a sustancias químicas y en el 2.1% de los casos se registró una exposición a químicos en toda la familia. Así mismo se encontró durante la realización de este trabajo que el 83.6% de la población resultó con leucemia linfocítica aguda, seguido el 15.6% de leucemia mieloide aguda y siendo sólo el 0.8% de casos leucemias crónicas. Dentro del estudio individual

de cada caso se encontró en el 95.5% contaba con estudio de inmunofenotipo, teniendo como resultado que el 40% fue de celularidad pre B, el 31.2% de celularidad B. El 13.5% resultó de tipo mieloide, el 8.6% de células T y el 1.8% se registró como bifenotipo. Dentro del estudio morfológico se encontró que el 41.1% de la población está representada por morfología L1, 39.6% con morfología L2, el 4.3% de morfología M2 mieloblástica con diferenciación, 3.3% M1, 2.9% M0, 2.1% M3. El 3.1% de los casos no contó con estudio morfológico. No encontramos diferencia significativa en la supervivencia acumulada de forma comparativa de las leucemias mieloides vs linfoides, sin embargo es notoria la presencia de defunciones en periodos más cortos de tiempo posterior al diagnóstico.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz-Pérez M, Casco S, Soto-Vega E. Distribución del cáncer infantil en el Estado de Puebla. *Gaceta Mexicana de Oncología*. [Internet] 2017 [Citado 10 Mar 2019]; 16(3):167-171. Disponible en: http://www.gamo-smeo.com/files/es/gamo_2017_16_3_167-171s.pdf
2. Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología Rev Latinoam* [Internet] 2013 [Citado 10 Mar 2019]; 51(1):58-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2013/rlp1311.pdf>
3. De la Maza V, Fernández M, Concha L, Santolaya M, Villaroel M, Castro M, Torres J. Impacto de un programa educativo a los padres de ni niños con cáncer en el aumento del conocimiento de la enfermedad de sus hijos y la disminución de la ansiedad. *Rev Chil Pediatr* [Internet] 2015 [Citado 10 Mar 2019]; 86(5):351-356. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615000418>
4. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet] 2017 [Citado 10 Mar 2019]; 74(1):13-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665114617300060>
5. Pozo-Muñoz C, Bretones-Nieto B, Martos-Méndez M, Alonso-Morillejoa E, Cid-Carriqueea N, Repercusiones psicosociales del cáncer infantil: apoyo social y salud en familias afectadas. *Rev*

Latinoam Psicol [Internet] 2015 [Citado 10 Mar 2019]; 47(2):93-101. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-latinoamericana-psicologia-205-pdf-S0120053415000047>.

6. García García A, Lucio Gómez M. Estilo de afrontamiento y calidad de vida en adolescentes con cáncer. Gaceta Mexicana de Oncología. [Internet] 2016 [Citado 10 Mar 2019]; 15(1):3-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116000079>

7. Diagnóstico oportuno de la Leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención. Guía de Evidencia y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2017 [Citado 10 Mar 2019]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-061-08/ER.pdf>.

8. Villalba-Toquica C, Martínez-Silva P, Aceroc H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. Pediatr [Internet] 2016 [Citado 10 Mar 2019]; 49(1):17-22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatria-213-pdf-S0120491216000148>

9. Colomo-Padilla A, Gómez-Garza G, Cruz-Hernández J. Microhemorragia cerebral como manifestación de hiperleucocitosis en leucemia pediátrica. Rev Mex Neuroci [Internet] 2016 [Citado 10 Mar 2019]; 17(5): 107-115. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2016/rmn165j.pdf>

10. López Facundo N, Tejocote-Romero I, Rodríguez-Castillejos Y, García Y. Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México. *Gaceta Mexicana de Oncología*. [Internet] 2015 [Citado 10 Mar 2019]; 14(5):242-249. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-S1665920115000929>
11. Onostre Guerra R, Sardinias Castellón S, Riveros Morón A, Álvarez Endara J, Velásquez H, Vásquez Rivera S. Diagnóstico temprano de leucemia aguda en niños y adolescentes. *Rev Soc Bol Ped* [Internet] 2015 [Citado 10 Mar 2019]; 54(2):110-115. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n2/v54n2_a10.pdf
12. Carceller E, Ruano D, Madero López L, Lassaletta A. Dos hermanos con leucemia linfoblástica aguda: ¿Casualidad o herencia?. *An Pediatr* [Internet] 2017 [Citado 10 Mar 2019]; 87(3):170-174. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403317301546>
13. Pino Blanco D, Macías Abraham C, Lahera Sánchez T, Marsán Suárez V, et al. Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2014 [Citado 10 Mar 2019]; 30(1):27-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100005&lng=es.
14. Mejía-Aranguré J, Núñez-Enríquez J, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda MC, Martín-Trejo J, Duarte-Rodríguez D, 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 [Citado 10 Mar 2019]; 152:66-77. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2016/gms162h.pdf>

15. Lepe-Zúñiga J, Jerónimo-López F, Hernández-Orantes J. Características citopatológicas de la leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. Bol Med Hosp Infant Mex.[Internet] 2017 [Citado 10 Mar 2019]; 74(2):122-133. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v74n2/1665-1146-bmim-74-02-00122.pdf>

16. Pennella C, Rossi J, Baialardo E, et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down. Arch Argent Pediatr [Internet] 2018 [Citado 10 Mar 2019]; 116(4):500-507. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n4a09.pdf>

17. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. Hematol Méx. [Internet] 2018 [Citado 10 Mar 2019]; 19(1):24-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re181d.pdf>

18. Rodríguez L, González Llano O, Mancias C, Pompa T et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. Rev Hematol Mex [Internet] 2010 [Citado 10 Mar 2019]; 11(2):78-81. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2010/re102d.pdf>

XIII. ORGANIZACIÓN

Recursos humanos

- a) Responsable del estudio: Dr. Alfredo Obando García
- b) Directores de la tesis: Dra. Perla Citlalli Simón González, Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala.

Recursos materiales

- a) Físicos: Expedientes clínicos, Computadora, Internet
- b) Financieros: Los propios del investigador

XIV. EXTENSIÓN

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo de tesis, ya sea por medios escritos o digitales, a través de foros nacionales, internacionales y/o publicaciones nacionales o internacionales.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de actividades de comportamiento de las leucemias en pacientes menores de 15 años al momento del diagnóstico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón de 2005 a 2018							
Actividades	01/01/2019	01/02/2019	01/03/2019	01/04/2019	01/05/2019	01/06/2019	01/07/2019
Diseño del protocolo							
Aceptación del protocolo							
Captación de Datos							
Análisis de datos							
Discusión							
Conclusiones							
Proyecto de tesis							
Aceptación de tesis							
Edición de Tesis							
Elaboración de artículo							
Envío a consejo editorial de revista							