

Universidad Mesoamericana  
Facultad de Medicina  
Licenciatura en Medicina y Cirugía



**LEUCEMIA E INFECCIONES NOSOCOMIALES**

RELACIÓN EXISTENTE ENTRE EL INICIO DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y EL DESARROLLO DE INFECCIONES NOSOCOMIALES DURANTE EL PRIMER MES DE TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE DE ENERO DE 2014 A OCTUBRE DE 2020

**UNIVERSIDAD  
MESOAMERICANA**

Edvin José Callejas Rivera

Carné: 201516003

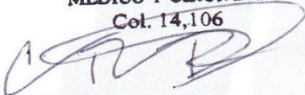
C157

Quetzaltenango 30 de noviembre de 2021

Universidad Mesoamericana  
Facultad de Medicina  
Licenciatura en medicina y cirugía

RELACIÓN EXISTENTE ENTRE EL INICIO DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA DE  
INDUCCIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA  
AGUDA Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y EL DESARROLLO DE INFECCIONES  
NOSOCOMIALES DURANTE EL PRIMER MES DE TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL  
REGIONAL DE OCCIDENTE DE ENERO DE 2014 A OCTUBRE DE 2020

*Dr. Christian Rodas Díaz*  
MEDICO Y CIRUJANO  
Col. 14,106




Vo. Bo. Dr. Christiann Alberto

Rodas Díaz

Asesor de Tesis

*Dr. Juan Carlos Moir*  
MEDICO Y CIRUJANO  
COL. 8887



Vo. Bo. Dr. Juan Carlos Moir

Rodas

Revisor de Tesis

Quetzaltenango 30 de noviembre de 2021

## RESUMEN

**Definición:** la leucemia es un grupo de enfermedades clonales que derivan de una célula única con una alteración genética de la médula ósea, con manifestaciones en sangre periférica. (Soares Almeida, Campos de Azevedo, Pinto Carvalho, & et al, Revista Cubana de Hematología, 2017)

**Objetivo:** determinar cuál es la relación entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda y el desarrollo de infecciones nosocomiales durante el primer mes de tratamiento.

**Métodos:** el estudio es de tipo correlacional retrospectivo, se llevó a cabo con los pacientes ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente con diagnóstico de leucemia de enero de 2014 a octubre de 2020, mediante el uso de una boleta de recolección de datos se obtuvo la información necesaria de los expedientes médicos consultados, para la posterior elaboración del análisis y presentación de resultados.

**Resultados y análisis:** de los 102 pacientes estudiados entre las edades de 14 a 70 años, 77 (75.5%) fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y 25 (24.5%) con leucemia mieloide aguda. La leucemia linfoblástica aguda predominó en el género masculino y la mieloide aguda en el género femenino, afectando ambas leucemias al grupo étnico ladino, los pacientes proceden predominantemente del Departamento de Quetzaltenango (30%). Las infecciones nosocomiales se presentaron en el 11.8% de los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción y en el 10.8% de los que no recibieron. La infección más frecuente fue la neumonía (61%) y el microorganismo más aislado fue el *Staphylococcus aureus* (61%).

**Conclusión:** el tratamiento con quimioterapia de inducción no incide en el desarrollo de infección nosocomial ( $p>0.05$ ).

**Palabras clave:** leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, quimioterapia de inducción, infección nosocomial.

## **AUTORIDADES UNIVERSIDAD MESOAMERICANA**

### **CONSEJO DIRECTIVO**

Dr. Félix Javier Serrano Ursúa -Rector  
Dr. Luis Fernando Cabrera Juárez - Vicerrector General  
Pbro. Mgtr. Rómulo Gallegos Alvarado, sdb. - Vicerrector Académico  
Mgtr. Teresa García K-Bickford - Secretaria General  
Mgtr. Ileana Carolina Aguilar Morales- Tesorera  
Mgtr. José Raúl Vielman Deyet- Vocal II  
Mgtr. Luis Roberto Villalobos Quesada - Vocal III

### **CONSEJO SUPERVISOR SEDE QUETZALTENANGO**

Dr. Félix Javier Serrano Ursúa  
Mgtr. José Raúl Vielman Deyet  
Mgtr. Miriam Maldonado  
Mgtr. Ileana Carolina Aguilar Morales  
Dra. Alejandra de Ovalle  
Mgtr. Juan Estuardo Deyet  
Mgtr. Mauricio García Arango



### **AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA**

Mgtr. Juan Carlos Moir Rodas -Decano Facultad de Medicina  
Mgtr. Jorge Antonio Ramos Zepeda -Coordinador Área Hospitalaria



Quetzaltenango, noviembre 2021

El trabajo de investigación con el título: **“LEUCEMIA E INFECCIONES NOSOCOMIALES”**, relación existente entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda y el desarrollo de infecciones nosocomiales durante el primer mes de tratamiento en el Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020, presentado por el estudiante Edwin José Callejas Rivera que se identifica con el carné número 201516003, fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Mesoamericana, como requisito previo para obtener el Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciado.

Vo.Bo.

  
  
Dr. Jorge Antonio Ramos Zepeda  
Coordinador Área Hospitalaria

Vo. Bo.

  
  
Dr. Juan Carlos Moir Rodas  
Decano  
Facultad de Medicina

Quetzaltenango, noviembre 2021

Dr. Juan Carlos Moir Rodas, Decano.

Dr. Jorge Antonio Ramos Zepeda, Coordinador Hospitalario

Facultad de Medicina

Universidad Mesoamericana

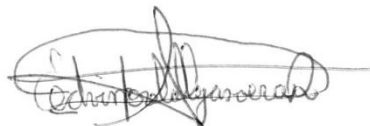
Ciudad.

Respetables doctores:

YO, Edvin José Callejas Rivera estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Mesoamericana, me identificó con el carné número 201516003, de manera expresa y voluntaria manifiesto que soy el autor del trabajo de investigación denominado "**LEUCEMIA E INFECCIONES NOSOCOMIALES**", relación existente entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda y el desarrollo de infecciones nosocomiales durante el primer mes de tratamiento en el Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020, el cual presento como requisito previo para obtener el Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciado. En consecuencia, con lo anterior, asumo totalmente la responsabilidad por el contenido del mismo, sometiéndome a las leyes, normas y disposiciones vigentes.

Sin otro particular

Atentamente



Edvin José Callejas Rivera.

201516003.

Quetzaltenango, noviembre 2021

Dr. Juan Carlos Moir Rodas, Decano.  
Dr. Jorge Antonio Ramos Zepeda, Coordinador Hospitalario  
Facultad de Medicina  
Universidad Mesoamericana  
Ciudad.

Respetables doctores:

De manera atenta me dirijo a ustedes para hacer de su conocimiento que asesoré el trabajo de investigación designado con el título “**LEUCEMIA E INFECCIONES NOSOCOMIALES**”, relación existente entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda y el desarrollo de infecciones nosocomiales durante el primer mes de tratamiento en el Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020, realizado por el estudiante Edvin José Callejas Rivera quien se identifica con el carné número 201516003 como requisito previo para obtener el Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciado, por lo que considero que el mismo reúne la calidad científica, teórica y técnica requerida por la Universidad Mesoamericana, y me permito emitir DICTAMEN FAVORABLE para que se le pueda dar el trámite correspondiente.

Sin otro particular

Atentamente

*Dr. Christiann Rodas Díaz*  
MEDICO Y CIRUJANO  
Col. 14,106  


Dr. Christiann Alberto Rodas Díaz.

Hematólogo

Asesor del Trabajo de Investigación

Quetzaltenango, noviembre 2021

Dr. Juan Carlos Moir Rodas, Decano.  
Dr. Jorge Antonio Ramos Zepeda, Coordinador Hospitalario  
Facultad de Medicina  
Universidad Mesoamericana  
Ciudad.

Respetables doctores:

De manera atenta me dirijo a ustedes para hacer de su conocimiento que revisé el trabajo de investigación designado con el título “**LEUCEMIA E INFECCIONES NOSOCOMIALES**”, relación existente entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda y el desarrollo de infecciones nosocomiales durante el primer mes de tratamiento en el Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020, realizado por el estudiante Edvin José Callejas Rivera quien se identifica con el carné número 201516003 como requisito previo para obtener el Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciado, por lo que considero que el mismo reúne la calidad científica, teórica y técnica requerida por la Universidad Mesoamericana, y me permito emitir DICTAMEN FAVORABLE para que se le pueda dar el trámite correspondiente.

Sin otro particular

Atentamente



*Dr. Juan Carlos Moir*  
MEDICO Y CIRUJANO  
COL. 6967

Dr. Juan Carlos Moir Rodas  
Revisor del Trabajo de Investigación



## DEDICATORIA

**A Dios:** dueño de la sabiduría quien me ha permitido alcanzar con su guía mis objetivos en tan noble profesión.

**A mis padres:**

Dr. Gustavo Adolfo Callejas Romero por darme ejemplo de dedicación, entrega y actualización continua en la carrera de Médico y Cirujano, y guiarme en todo el recorrido del diario vivir.

Licda. Sandra Eugenia Rivera Mejía de Callejas por su entrega, paciencia, dedicación, y transmisión de valores y principios en mi formación integral en cada una de las etapas de mi vida, así como por enseñarme el valor de la vida y a luchar siempre por mis objetivos y sueños sin importar las adversidades.

**A mi tío:** Lic. Edvin Armando Rivera Mejía por compartir momentos especiales en mi trayectoria personal y profesional.

**A mi asesor:** Dr. Christiann Alberto Rodas Díaz por asesorar y guiar la elaboración de esta investigación de tesis.

**A mi revisor:** Dr. Juan Carlos Moir Rodas por su paciencia y guía en la revisión de este estudio de investigación.

**Al Jefe del Departamento de Registros Médicos del Hospital Regional de Occidente:**

Lic. Milzar Magdiel Arango Recinos por autorizar el uso y revisión de expedientes médicos relacionados con la investigación de tesis durante la elaboración del trabajo de campo.

**A la Universidad Mesoamericana:** por ser la casa de estudio de mi formación profesional en la carrera de Médico y Cirujano.

**Al Comité de Investigación del Hospital Regional de Occidente:** por revisar y autorizar la presente investigación de tesis, permitiendo el desarrollo del trabajo de campo de la misma.



---

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. JUSTIFICACIÓN</b> .....	3
<b>III. MARCO TEÓRICO</b> .....	4
<b>A. Conceptos básicos</b> .....	4
1. ¿Qué es la médula ósea?.....	4
2. Componentes de la sangre.....	5
a) Plasma.....	5
b) Eritrocitos.....	6
c) Leucocitos.....	7
d) Trombocitos .....	13
3. Formación de las células de la sangre (hematopoyesis).....	14
a) Hematopoyesis durante la vida fetal.....	15
b) Teoría monofilética de la hematopoyesis .....	15
c) Formación de eritrocitos (eritropoyesis) .....	16
d) Formación de trombocitos (trombopoyesis).....	17
e) Formación de granulocitos (granulopoyesis) .....	18
f) Formación de monocitos .....	19
g) Formación de linfocitos (linfopoyesis).....	20
<b>B. Leucemia</b> .....	21
1. Definición.....	21
2. Epidemiología.....	21
3. Factores de riesgo .....	22
4. Clasificación de las leucemias .....	23
<b>C. Leucemia Mieloide Aguda</b> .....	24



---

1.	Definición y epidemiología .....	24
2.	Etiología y patogenia .....	25
3.	Clasificación .....	26
a)	Clasificación de la FAB .....	26
b)	Clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) .....	29
4.	Manifestaciones clínicas .....	32
5.	Diagnóstico.....	33
6.	Pronóstico de la enfermedad .....	35
7.	Tratamiento .....	36
a)	Valoración inicial .....	36
b)	Tratamiento de inducción .....	37
c)	Tratamiento posremisión .....	38
d)	Atención de apoyo .....	39
e)	Tratamiento para las recaídas y resistencia farmacológica .....	41
f)	Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda.....	42
D.	Leucemia Linfocítica Aguda .....	43
1.	Definición y epidemiología .....	43
2.	Etiología y patogenia .....	44
3.	Clasificación .....	45
a)	Clasificación de la FAB .....	45
b)	Clasificación de la OMS .....	46
4.	Manifestaciones clínicas .....	51
5.	Diagnóstico.....	51
6.	Pronóstico de la enfermedad .....	54
7.	Tratamiento .....	55



---

a)	Valoración Inicial.....	55
b)	Tratamiento de inducción.....	56
c)	Profilaxis del sistema nervioso central.....	58
d)	Tratamiento posremisión.....	58
e)	Tratamiento de apoyo.....	60
f)	Tratamiento de las recaídas.....	62
g)	Complicaciones asociadas al tratamiento.....	63
E.	Infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS).....	64
1.	Definición.....	64
a)	El agente microbiano.....	65
b)	Factores ambientales.....	65
c)	Vulnerabilidad del paciente.....	65
d)	Resistencia bacteriana.....	66
2.	Epidemiología.....	66
3.	Modos de transmisión de una IAAS.....	68
a)	Transmisión por contacto.....	68
b)	Transmisión aérea.....	68
c)	Transmisión por vehículo.....	68
d)	Transmisión por vector.....	69
4.	Prevención.....	69
a)	Infecciones urinarias.....	69
b)	Infecciones de sitio quirúrgico.....	70
c)	Infecciones respiratorias.....	71
d)	Infecciones causadas por catéteres intravasculares.....	71
5.	Uso de antimicrobianos y farmacorresistencia.....	72



---

<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	73
A.    Objetivo general .....	73
B.    Objetivos específicos.....	73
<b>V. HIPÓTESIS</b> .....	74
A.    Hipótesis nula .....	74
B.    Hipótesis alternativa .....	74
<b>VI. MÉTODOS, MATERIALES Y TÉCNICAS A EMPLEAR</b> .....	75
A.    Tipo de estudio .....	75
B.    Universo .....	75
C.    Población.....	75
D.    Criterios de inclusión y exclusión .....	75
E.    Variables .....	76
F.    Proceso de investigación.....	78
G.    Aspectos éticos .....	78
<b>VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS</b> .....	79
<b>VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	90
<b>IX. CONCLUSIONES</b> .....	94
<b>X. RECOMENDACIONES</b> .....	95
<b>XI. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	96
<b>XII. ANEXOS</b> .....	101



---

## I. INTRODUCCIÓN

Leucemia es un término utilizado para nombrar a un grupo de enfermedades malignas de la sangre, de acuerdo con la información proporcionada por Hurtado Monray, Solano Estrada, & Vargas Viveros (2012): *“la leucemia se caracteriza por tener una proliferación clonal, autónoma y anormal de las células que dan origen al resto de las células normales de la sangre”*. Las leucemias son un cáncer cada vez más frecuente en el Mundo, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (2017) expuso que: *“en 2012 se estimaron 350,000 nuevos casos de leucemias en el mundo, que representan cerca del 3% de los casos de cáncer. El número de muertes anuales por leucemias se estima en 265,471”*. En Guatemala de acuerdo con la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (2014) se reportan aproximadamente 9,700 defunciones por cáncer al año, de las cuales el 11.8% son de pacientes diagnosticados con leucemia.

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) son definidas como: *“aquellas contraídas en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección”* (Organización Mundial de la Salud, 2003), si bien se reportan en todo el Mundo, son más frecuentes en países en vías de desarrollo, constituyendo un reto importante para el sistema de salud pública debido a la notable repercusión en la morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria y costos. La neumonía y las infecciones del torrente sanguíneo son las que presentan el mayor número de muertes asociadas a IAAS.

El presente estudio se enfocó en determinar la relación que existe entre el inicio del tratamiento de quimioterapia de inducción en los pacientes diagnosticados con leucemia tanto mieloide aguda como linfoblástica aguda y el desarrollo de infecciones asociadas a la atención en salud en el Hospital Regional de Occidente, con el objetivo de establecer el impacto que tienen en la evolución, recuperación y pronóstico de los pacientes, así como para identificar la infección intrahospitalaria más frecuente y el microorganismo más aislado. Tomando en cuenta que la tasa de infección dentro de los hospitales son un indicador de la calidad de atención, que se relaciona con una de las metas internacionales de la seguridad de los pacientes.

Se diseñó un estudio correlacional retrospectivo tomando en cuenta a 102 pacientes de ambos sexos entre las edades de 14 y 70 años diagnosticados con leucemia linfoblástica



---

aguda y leucemia mieloide aguda, mediante el aspirado y análisis de médula ósea, presentando un proceso infeccioso asociado a la atención de salud confirmado por cultivo, posterior al inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción, en donde se logró determinar mediante el uso del análisis de correlación de Pearson y Spearman un P valor de 0.1866 ( $P > 0.05$ ), el cual indica que no existe relación estadísticamente significativa entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción de leucemias agudas y el desarrollo de infecciones asociadas a la atención de salud en el grupo de estudio; la infección más frecuente fue la neumonía (documentada en el 61% del total de casos) y el principal microorganismo aislado fue el *Staphylococcus aureus* (documentado 61% del total de casos).

Para próximas investigaciones se recomienda determinar la prevalencia de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda en la región suroccidental, con el fin de evaluar el impacto que tienen estas patologías hematológicas en la región; así como determinar cómo el estado nutricional de los pacientes diagnosticados con leucemia predispone en el desarrollo de infecciones asociadas a la atención de salud durante el tratamiento de quimioterapia de inducción.



---

## II. JUSTIFICACIÓN

La leucemia es una patología cada vez más frecuente en el mundo, por la exposición a sustancias nocivas en el medio ambiente como es el caso del benceno, que se encuentra en el humo del cigarrillo, así como el aumento de los niveles de radiación, lo que favorece a la aparición de nuevos casos.

La leucemia es una enfermedad de gran impacto en la sociedad guatemalteca por la aparición de nuevos casos y por los pacientes que padecen recidiva, que pueden cursar con enfermedades nosocomiales durante el tratamiento de inducción.

La presente investigación brinda información de leucemia (tanto leucemia linfoblástica aguda como de leucemia mieloide aguda), diagnóstico, tratamiento, evolución y pronóstico. Los pacientes durante el tratamiento de inducción pueden cursar con infecciones nosocomiales, por factores de riesgo propios del paciente como la edad, estado nutricional, estado inmunitario, así como los factores de intervención en el diagnóstico y tratamiento, como el aspirado de médula ósea, colocación de vía venosa central o periférica, y efecto inmunosupresor del tratamiento. Se establece la relación existente entre el inicio de tratamiento con quimioterapia y el desarrollo de infecciones nosocomiales, durante la fase de inducción y estaba en el Hospital Regional de Occidente.

Los resultados de la investigación son importantes porque permiten correlacionar la presencia de infección nosocomial en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda que recibieron tratamiento de quimioterapia de inducción, lo que a la vez permite establecer medidas estrictas de prevención de infecciones que aseguren una recuperación completa de los pacientes.





---

### III. MARCO TEÓRICO

#### A. Conceptos básicos

##### 1. ¿Qué es la médula ósea?

La médula ósea es un tejido muy importante porque produce las diversas células sanguíneas; consultando a Ross & Wojciech (2016) se encontró la siguiente definición:

La médula ósea es un tejido que está compuesto por vasos sanguíneos, las unidades especializadas de los vasos sanguíneos llamadas sinusoides y una red similar a una esponja de células hematopoyéticas. El sinusoides de la médula ósea proporcionan una barrera entre el compartimiento hematopoyético y la circulación periférica.

La definición anterior se complementa con la consulta de la página web de la Asociación española de afectados por linfoma, mieloma y leucemia (2017), quienes brindaron la siguiente información:

La médula ósea es un tipo de tejido que se encuentra en el interior de los huesos. Puede ser de dos clases: roja y amarilla. En la médula ósea roja se fabrican las células de la sangre. Este proceso de fabricación se denomina hematopoyesis.

La médula ósea es de dos tipos: la médula ósea roja y la médula ósea amarilla, Ross & Wojciech (2016) brindaron la siguiente información para poder diferenciarlas:

La médula ósea roja se halla enteramente dentro de los huesos, tanto en la cavidad medular de los huesos largos de los jóvenes como en los espacios que hay entre los cordones de huesos esponjosos. Los cordones de las células hematopoyéticas contienen principalmente células sanguíneas en desarrollo y megacariocitos.

La médula ósea amarilla que no es activamente hematopoyética contiene sobre todo adipocitos, lo que le da el aspecto de tejido adiposo. Es la forma principal de la médula ósea en la cavidad medular de los huesos del adulto que ya no son hematopoyéticamente activos, como los huesos largos de los brazos, piernas, dedos de manos y pies.

La médula ósea posee sinusoides que son componentes vasculares que ocupan la posición que normalmente le corresponde a un capilar, estructuras que se originan a partir de los vasos sanguíneos presentes a nivel de la unión corticomédular ósea, estos se encargan de liberar las células y plaquetas de la sangre neodesarrolladas, además la médula ósea cuenta con las células reticulares o adventicias que proporcionan sostén a las células en formación.



---

## 2. Componentes de la sangre

La definición de sangre es la siguiente: *“la sangre es una forma especializada de tejido conectivo, que se forma primero en los espacios vasculares mesenquimatosos de embriones humanos, consta de elementos formes, o células sanguíneas, y una sustancia intercelular líquida, el plasma sanguíneo”* (Lesson , Leeson, & Paparo, 1990). La sangre es un tejido importante para el ser humano, un adulto promedio tiene un volumen circulante de aproximadamente 5 litros, dentro de las funciones que desempeña la sangre en el organismo se encuentran las siguientes:

- Transporte de sustancias nutritivas y oxígeno hacia las células en forma directa o indirecta.
- Transporte de desechos y dióxido de carbono desde las células.
- Distribución de hormonas y otras sustancias reguladoras a las células y los tejidos.
- Mantenimiento de la homeostasis porque actúa como amortiguador y participa en la coagulación y la termorregulación.
- Transporte de células y agentes humorales del sistema inmunitario que protege al organismo de los agentes patógenos, proteínas extrañas y células transformadas. (Ross & Wojciech, 2016)

En relación a su composición, la sangre tiene diversos tipos de células que circulan en el plasma compuesto por diversas proteínas, en la siguiente sección se brinda información acerca de la misma.

### a) Plasma

El plasma es un líquido abundante en la sangre y está compuesto por diversas proteínas que son importantes para mantener la homeostasis en el organismo. En 2008 Gartner & Hiatt brindaron la siguiente definición:

El plasma es un líquido amarillento en el cual están suspendidos o disueltos células, plaquetas, compuestos orgánicos y electrolitos. El principal componente del plasma es agua y representa alrededor del 90% de su volumen. Las proteínas constituyen 9% y las sales inorgánicas, iones compuestos nitrogenados, nutrientes y gases 1%.

Las proteínas plasmáticas principales son la albúmina, las globulinas y el fibrinógeno. La albúmina es la principal proteína contenida en el plasma, se sintetiza en el hígado y es responsable de ejercer el gradiente de concentración que existe entre la sangre y el líquido



tisular extracelular. El siguiente grupo de proteínas está conformado por las globulinas, de acuerdo con Ross & Wojciech (2016):

Las globulinas comprenden las inmunoglobulinas, el mayor componente de la fracción globulínica, y globulinas no inmunes. Las inmunoglobulinas son anticuerpos, una clase de moléculas funcionales del sistema inmunitario secretadas por las células plasmáticas. Las globulinas no inmunes son secretadas en el hígado contribuyen a mantener la presión osmótica dentro del sistema vascular y también sirven como proteínas transportadoras de diversas sustancias como cobre, hierro y la proteína hemoglobina.

El fibrinógeno se encuentra en una concentración de 300 mg/dL en el plasma sanguíneo, se sintetiza en el hígado, y se transforma en fibrina como resultado de la ruta común de la cascada de coagulación, formando una red impermeable en el sitio de lesión de los vasos sanguíneos, lo que impide que exista hemorragia adicional.

#### b) Eritrocitos

En 2008 Gartner & Hiatt brindaron la siguiente información acerca de los eritrocitos: *“Los eritrocitos las células más pequeñas y numerosas de la sangre, se encargan de transportar el oxígeno y el CO<sub>2</sub>, a los tejidos del cuerpo y desde ellos”*, la definición anterior se complementa con la descripción de Lowe & Anderson (2015): *“los eritrocitos son muy deformables y están especializados en el transporte de oxígeno”*. La vida media de los eritrocitos es de 120 días, aproximadamente se elimina 1% de todos los eritrocitos al día como efecto del envejecimiento de la célula, la médula ósea se encarga de producir constantemente nuevos eritrocitos para reemplazar los que se han eliminado; los eritrocitos transportan oxígeno y dióxido de carbono unidos a la hemoglobina, en 2008 Gartner & Hiatt brindaron la siguiente información acerca de dicha proteína:

La hemoglobina es una proteína tetramérica grande (68,000 Da) compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas. Cada tetrámero se une por enlace covalente a una molécula hem que contiene hierro y está asentado dentro de una depresión hidrófoba de la cadena de globina, el saco hem, esto protege al hierro de la oxidación al tiempo que permite su unión con el oxígeno. La fracción globina de la hemoglobina libera CO<sub>2</sub> y en regiones con alta concentración de oxígeno, como los pulmones, el O<sub>2</sub> se une con el hierro de cada hem.

En el cuerpo humano se pueden encontrar tres tipos de hemoglobina: la A que equivale al 96% de la hemoglobina total, la A<sub>2</sub> que equivale al 3% de la hemoglobina total, y la hemoglobina F que se encuentra presente durante la vida fetal.



---

c) Leucocitos

En 2016 Guyton & Hall brindaron la siguiente definición: “*los leucocitos también llamados células blancas sanguíneas, son las unidades móviles del sistema protector del organismo. Se forman en parte en la médula ósea (granulocitos, monocitos y unos pocos linfocitos) y en parte en el tejido linfático (linfocitos y células plasmáticas)*”. Los leucocitos son células encargadas de la defensa del organismo frente a agentes patógenos donde se transportan específicamente a zonas de infección e inflamación intensa. De acuerdo con Guyton & Hall (2016): “*normalmente hay seis tipo de leucocitos en la sangre, son los neutrófilos polimorfonucleares, los eosinófilos polimorfonucleares, los basófilos polimorfonucleares, los monocitos, los linfocitos y, en ocasiones, las células plasmáticas*”. Su concentración en sangre se distribuye de la siguiente manera: 62% corresponde a neutrófilos polimorfonucleares, 2.3% a eosinófilos polimorfonucleares. 0.4% a basófilos polimorfonucleares, 5.3% a monocitos y 30% a linfocitos. A continuación se describe cada grupo y su función en el organismo.

- Neutrófilos polimorfonucleares

Los neutrófilos polimorfonucleares son descritos de la siguiente manera:

Los neutrófilos son los leucocitos circulantes más abundantes. Circulan en estado de reposo, pero, con una activación apropiada, abandonan la sangre y entran en los tejidos, donde se convierten en células fagocíticas muy móviles. Su función principal es la de ingerir y destruir los microorganismos invasores en los tejidos. Desempeñan un papel esencial en los primeros estadios de la respuesta aguda inflamatoria a la lesión tisular y son el principal constituyente del pus. (Lowe & Anderson, 2015)

Los neutrófilos contiene tres tipos de gránulos dentro de su citoplasma, Lowe & Anderson (2015) proporcionaron la siguiente información acerca de los mismos:

- Gránulos primarios: son similares a los lisosomas de otras células. Son los primeros gránulos en aparecer durante la formación de los neutrófilos, pero, cuando la célula madura, su número disminuye respecto al de los gránulos secundarios, dificultándose su visión con la microscopía óptica. Con el microscopio electrónico son grandes y electrodensos. Como en los lisosomas, los gránulos primarios contienen hidrolasas ácidas, pero, además, contienen sustancias antibacterianas y digestivas, siendo la más destacable la mieloperoxidasa, que se puede detectar con tinción de peroxidasa.
- Gránulos secundarios: son específicos de los neutrófilos y son dos veces más numerosos que los gránulos primarios. Los estudios ultraestructurales han demostrado que los gránulos



---

secundarios pueden ser de tamaño, forma y densidad variables, y contienen sustancias implicadas en la movilización de mediadores inflamatorios y en la activación del complemento

- Gránulos terciarios: se han descrito recientemente y contienen enzimas segregadas hacia el entorno extracelular. También insertan algunas glucoproteínas dentro de las membranas celulares, lo que promueve la adhesión celular y, por tanto, se implican en el proceso de fagocitosis.

Los neutrófilos son células móviles es decir que abandonan la circulación para llegar a las regiones donde son necesarios, son los primeros en llegar a las áreas de lesión tisular, esta migración es controlada por moléculas de adhesión que se encuentran en la superficie de los neutrófilos las cuales interactúan con los ligandos correspondientes en las células endoteliales, de acuerdo con Ross & Wojciech (2016):

La fase inicial de la migración de neutrófilos se produce en las vénulas poscapilares y es regulada por un mecanismo que comprende el reconocimiento neutrófilo-célula endotelial. La E-selectina y la P-selectina se encuentran en la superficie de las células endoteliales de la vénula poscapilar, ambas interactúan con los neutrófilos circulantes, como resultado de esta interacción los neutrófilos reducen su velocidad y ruedan sobre la superficie del endotelio.

La segunda fase de la migración de los neutrófilos se produce mediante una adhesión estrecha expresada en la superficie de los neutrófilos por moléculas denominadas integrinas las cuales se unen a las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas y a la molécula de adhesión celular vascular, estas interacciones son las que logran el proceso de diapédesis mediante el cual el neutrófilo podrá salir de la circulación, seguidamente los neutrófilos extienden un pseudópodo hacia el área de la unión intercelular donde los mastocitos liberan histamina y heparina, que le sirven al neutrófilo como una guía para llegar a las áreas de lesionadas. Los neutrófilos son células fagocíticas, según Ross & Wojciech (2016): *“la fagocitosis se inicia cuando el neutrófilo reconoce y se une al antígeno. Los pseudópodos que extiende el neutrófilo rodean al antígeno y lo internalizan para formar un fagosoma, los gránulos del neutrófilo liberan enzimas que digieren el material extraño.”*

- Basófilos polimorfonucleares

Los basófilos poseen un tamaño similar a los neutrófilos y reciben este nombre debido a que poseen abundantes gránulos grandes en su citoplasma que se tiñen con los colorantes básicos, estos son el grupo celular menos abundante de los leucocitos y representan menos



---

del 0.5%, dentro de su estructura es importante destacar la presencia de receptores del tipo Fc en su membrana plasmática que permiten la unión con anticuerpos IgE. En relación a su función Gartner & Hiatt (2008) proporcionaron la siguiente información:

Los basófilos inducen el proceso inflamatorio en respuesta a la presencia de algunos antígenos en ciertas personas, la unión de antígenos a la molécula de IgE en la superficie de un basófilo da origen a que la célula libere el contenido de sus gránulos específicos al espacio extracelular.

La exocitosis del contenido de los gránulos específicos de los basófilos, liberan histamina y otros mediadores vasoactivos, que pueden provocar una reacción de hipersensibilidad inmediata.

Los basófilos poseen en su citoplasma dos tipos de gránulos, los gránulos azurófilos que básicamente son sus lisosomas que contienen hidrolasas ácidas, y los gránulos específicos que contienen sustancias como heparina, histamina, heparán sulfato, leucotrienos e interleucinas (IL-4 e IL-13). Por último es importante destacar que los basófilos junto a los mastocitos juegan un papel importante en las reacciones alérgicas, de acuerdo con la información brindada por Guyton & Hall (2016):

Los basófilos desempeñan una función destacada en algunos tipos de reacciones alérgicas, porque el tipo de anticuerpo que provoca las reacciones alérgicas, la inmunoglobulina E (IgE), tiene una tendencia especial a unirse a los mastocitos y basófilos. Cuando el antígeno específico del anticuerpo IgE y este último reaccionan hacen que el basófilo o el mastocito se rompa y se liberen cantidades elevadas de histamina, bradicinina, serotonina, heparina, sustancias de reacción lenta de la anafilaxia y varias enzimas lisosómicas.

- **Eosinófilos polimorfonucleares**

Los eosinófilos son leucocitos que tienen más o menos el mismo tamaño que los neutrófilos y poseen un núcleo bilobulado, dentro de su morfología se destaca la presencia de dos tipos de gránulos en su citoplasma, los gránulos azurófilos que son lisosomas con hidrolasas ácidas y los gránulos específicos que contienen cuatro proteínas (proteína básica principal, peroxidasa de eosinófilo, proteína catiónica eosinofílica y neurotoxina derivada de eosinófilos), las cuales ejercen un efecto citotóxico a los parásitos y protozoarios. De acuerdo con Guyton & Hall (2016):



---

Los esofinófilos se producen a menudo en un gran número de personas con infecciones parasitarias, y migran en gran número hacia los tejidos parasitados. Aunque la mayoría de los parásitos son demasiado grandes para ser fagocitados por los esofinófilos o cualquier otra célula fagocítica, los eosinófilos atacan a los parásitos por medio de moléculas de superficie especiales y liberan sustancias que matan a muchos parásitos.

Los eosinófilos también se acumulan en tejidos donde se producen reacciones alérgicas, como es el caso de los tejidos peribronquiales y en la piel después de reacciones cutáneas.

- **Monocitos**

Los monocitos son los precursores de las células que se encuentran en el sistema fagocítico mononuclear, consultando a Lowe & Anderson (2015) se encontró la siguiente información:

Los monocitos son los precursores localizados en la sangre y en la médula ósea de los macrófagos que se encuentran en los tejidos y en los órganos linfoides, y forman parte de una unidad singular, el sistema monocito-macrófago (sistema mononuclear fagocítico). Este sistema consta de precursores de la médula ósea (monoblastos y promonocitos), monocitos circulantes y macrófagos tisulares, tanto libres como fijos (histiocitos).

Durante la inflamación, los monocitos abandonan los vasos sanguíneos hacia los sitios de inflamación y se transforman en macrófagos de los tejidos donde se encargan de fagocitar bacterias, otras células y detritos tisulares, estas células ejercen la función de presentadoras de antígenos desempeñando un papel importante en las respuestas inmunitarias, presentan los antígenos a los linfocitos T CD4 cooperadores para su reconocimiento.

- **Linfocitos**

Los linfocitos son considerados como “*uno de los tipos de células más importantes de la respuesta inmunitaria adaptativa*” (Lowe & Anderson, 2015). Los linfocitos son los agranulocitos más comunes y equivalen aproximadamente al 30% de todas las células de la serie blanca, estos se encuentran en la sangre y la linfa y cumplen la función de ser células inmunocompetentes es decir que tienen la capacidad de reconocer y responder a antígenos. Los linfocitos se diferencian de otros tipos de leucocitos en varios aspectos, en 2016 Ross & Wojciech brindaron la siguiente información al respecto:

- Los linfocitos no son células terminalmente diferenciadas. Cuando se les estimula, son capaces de sufrir divisiones y diferenciaciones en otros tipos de células efectoras.



- 
- Los linfocitos pueden salir desde la luz de los vasos sanguíneos en los tejidos y, posteriormente, recircular hacia los vasos sanguíneos.
  - A pesar que las células progenitoras linfoides comunes se originan en la médula ósea, los linfocitos son capaces de desarrollarse fuera de esta en los tejidos asociados con el sistema inmunitario.

En el organismo los linfocitos se clasifican en tres grupos de acuerdo a su función, los linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK, a continuación se brinda información acerca de cada uno de ellos.

- **Linfocitos T**

Lowe & Anderson en 2015 describieron a los linfocitos T de la siguiente manera:

Los linfocitos T son responsables de la inmunidad mediada por células, se encuentran concentrados en órganos linfoides especializados, pero también circulan por la sangre periférica y migran a los tejidos corporales. Cuando son estimulados por un antígeno apropiado, las células T proliferan. Son capaces de dirigir y reclutar otras células del sistema inmunitario, así como atacar a las células enfermas directamente.

Los linfocitos T se subdividen en 4 grupos importantes los linfocitos T CD8 (citotóxicos), linfocitos T CD4 (cooperadores), linfocitos T reguladores y linfocitos T gamma/delta.

Los linfocitos T CD8 son las células efectoras primarias que reconocen antígenos en células hospedadoras infectadas por virus o que han sufrido algún tipo de transformación neoplásica por medio de sus receptores de superficie, estos reconocen los antígenos unidos a moléculas de histocompatibilidad tipo I (MHC I) para secretar linfocinas y perforinas que llevan a la lisis celular.

Ross & Wojciech en el 2016 definieron a los linfocitos T CD4 de la siguiente manera:

Son decisivos para la inducción de una respuesta inmunitaria frente a un antígeno extraño. El antígeno unido a moléculas de MHC II (molécula de histocompatibilidad tipo II), se presenta por células presentadoras de antígeno, como los macrófagos, a un linfocito T CD4 cooperador lo que permite su activación. El linfocito T CD4 cooperador activado a continuación, produce interleucinas, que actúan en forma autocrina para estimular la proliferación y diferenciación de más linfocitos T CD4 cooperadores. Las células recién diferenciadas sintetizan y secretan linfocinas que afectan tanto la función como la diferenciación de los linfocitos B, células T y NK.





---

El otro grupo de linfocitos T, los linfocitos T reguladores, constituyen una población diversa cuya función es suprimir funcionalmente una respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños o propios, mediante la influencia sobre la actividad de otras células del sistema inmunitario, como la supresión en la diferenciación de los linfocitos B y la maduración celular eritroide en la médula ósea. Por último los linfocitos T gamma/delta son una población pequeña de linfocitos T que poseen un receptor de linfocitos T (TCR) compuesto por dos cadenas de glucoproteína una gamma y una delta, estos se encuentran en la piel y la mucosa de los órganos internos y funcionan como la primera línea de defensa contra organismos invasores, se les conoce también como linfocitos intraepiteliales.

- Linfocitos B

Los linfocitos B son *“un componente de la respuesta inmunitaria adquirida, sus principales funciones son garantizar la producción de anticuerpos frente a los antígenos diana apropiados, y presentar antígenos a los linfocitos T”* (Peakman & Vergani , 2011). En relación a su procesamiento se sabe que los linfocitos B se producen a nivel del hígado durante la etapa intermedia de la vida fetal y en la médula ósea durante la última etapa esta, y después del nacimiento. Este tipo de linfocitos se diferencia de los linfocitos T en los siguientes aspectos: primero secretan activamente anticuerpos que son las sustancias reactivas frente a un antígeno a diferencia de los linfocitos T donde toda la célula es reactiva, y segundo los linfocitos B tienen mayor diversidad que los linfocitos T es decir que forman millones de diferentes anticuerpos con reactividades específicas.

- Linfocitos NK

Los linfocitos NK son células programadas para destruir ciertas células infectadas por virus y algunos tipos de células malignas, una característica importante de estas es que secretan un agente antivírico denominado interferón gamma, morfológicamente son más grandes que los linfocitos B y T, poseen un núcleo arriñonado y gránulos azurófilos grandes en su citoplasma. Estas células tiene la capacidad de diferenciar las células propias del hospedador de las células foráneas y de las que se encuentran afectadas, este reconocimiento induce la movilización de gránulos hacia el sitio de contacto donde liberan granzimas y perforinas que endocitan la célula y la llevan a apoptosis.



---

d) Trombocitos

Los trombocitos son un componente importante en la sangre actúan en la vigilancia continua de los vasos sanguíneos del cuerpo, la formación de coágulos y la reparación del tejido lesionado. Gartner & Hiatt (2008) brindaron la siguiente información acerca de los trombocitos o plaquetas: *“las plaquetas (trombocitos) son fragmentos celulares pequeños, en forma de disco y sin núcleo, derivados de megacariocitos de la médula ósea”*.

En su estructura las plaquetas tienen cuatro zonas dentro de su organización con diferentes funciones. La primera es la zona periférica que consiste en la membrana celular cubierta de glucocáliz que contiene glucoproteínas, glucoaminoglucanos y varios factores de coagulación previamente absorbidos del plasma sanguíneo, la segunda zona es la zona estructural la cual consta de microtúbulos, filamentos de actina, miosina y proteínas de enlace de actina que forman la estructura de sostén de la membrana plasmática. La zona de orgánulos es una zona que ocupa el centro del trombocito y contiene mitocondrias, partículas de glucógeno, peroxisomas y gránulos dispersos en el citoplasma, por último la zona membranosa que se compone de dos conductos membranosos, el sistema canalicular abierto (OCS) que es un remanente del desarrollo de los conductos de demarcación plaquetaria y el sistema tubular denso (DTS) que es un reservorio de iones de calcio.

En 2016 Ross & Wojciech describieron el papel de las plaquetas en el proceso de hemostasia:

Las plaquetas intervienen en varios aspectos de la hemostasia (detención de la hemorragia). Constantemente inspeccionan el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos en busca de brechas o roturas. Cuando la pared de un vaso sanguíneo se lesiona o se rompe, el tejido conjuntivo expuesto en el sitio del daño promueve la adhesión plaquetaria. La adhesión de las plaquetas desencadena su desgranulación y la liberación de serotonina, adenosin difosfato (ADP) y tromboxano A<sub>2</sub>. El glucocáliz plaquetario provee una superficie de reacción para la conversión del fibrinógeno soluble en fibrina.

La fibrina forma, entonces, una red laxa sobre el tapón inicial y se estabiliza aún más por enlaces cruzados covalente que producen una aglomeración densa de las fibras. En la red, quedan atrapadas plaquetas y eritrocitos. El tapón plaquetario inicial se transforma en el coágulo definitivo, llamado tapón hemostático secundario, por la acción de factores tisulares adicionales secretados por las células del vaso lesionado.



---

Las sustancias liberadas por las plaquetas, al momento de su adhesión en el revestimiento endotelial lesionado, juegan un papel importante en la formación del tapón hemostático primario, la serotonina es un vasoconstrictor potente que genera la contracción de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos reduciendo el flujo de sangre en el área lesionada, el ADP (un nucleótido) y el tromboxano A<sub>2</sub> (una molécula señalizadora) son responsables de la aglomeración plaquetaria para formar el tapón hemostático primario el cual detiene la extravasación de sangre.

### 3. Formación de las células de la sangre (hematopoyesis)

La hematopoyesis es un proceso complejo que comprende la formación de los diferentes grupos de células en la sangre que se lleva a cabo en la médula ósea, de acuerdo a la información consultada de Ross & Wojciech (2016):

La hematopoyesis comprende tanto la eritropoyesis como la leucopoyesis (desarrollo de los glóbulos rojos y blancos, respectivamente), así como la trombopoyesis (formación de plaquetas). La hematopoyesis se encarga de mantener un nivel constante de los diferentes tipos de células que hay en la sangre periférica.

La definición anterior se complementa con el artículo publicado por el Instituto Nacional de Cancerología de México (2007):

El proceso a través del cual se generan las células de la sangre se denomina hematopoyesis y ocurre bajo condiciones muy específicas en el interior de los huesos, en la llamada médula ósea. La hematopoyesis es un proceso extraordinariamente complejo en el que intervienen una gran variedad de tipos celulares y el cual es regulado por diversos factores.

El eritrocito tiene una vida media de aproximadamente 120 días y permanecen toda su vida en la sangre circulante al igual que las plaquetas, sin embargo la vida media de estas es de 10 días. Los leucocitos después de su formación en la médula ósea llegan a la circulación sanguínea por un tiempo breve y migran hacia los tejidos para desempeñar sus funciones, la vida media de este tipo de células es variable. En los adultos los eritrocitos, monocitos, granulocitos y trombocitos se forman en la médula ósea roja, mientras que los linfocitos pueden formarse en dos sitios en la médula ósea roja y en los tejidos linfáticos.



---

a) Hematopoyesis durante la vida fetal

La hematopoyesis inicia durante las primeras semanas del desarrollo embrionario, los eritrocitos y leucocitos se forman en varios órganos antes de su diferenciación. De acuerdo con la información brindada por Gartner & Hiatt (2008):

Antes del nacimiento la hematopoyesis se subdivide en cuatro fases: mesoblástica, hepática, esplénica y mieloide. La formación de las células sanguíneas se inicia dos semanas después de la concepción (fase mesoblástica) en el mesodermo del saco vitelino, en donde se agregan células mesenquimatosas en racimos conocidos como islotes sanguíneos. Las células periféricas de estos islotes forman la pared del vaso y las restantes se transforman en eritroblastos, que se diferencian en eritrocitos nucleados. La fase mesoblástica comienza a reemplazarse por la fase hepática alrededor de la sexta semana de la gestación. Los eritrocitos aún tienen núcleo y aparecen los leucocitos cerca de la octava semana del embarazo. La fase esplénica se inicia durante el segundo trimestre y tanto aquella como ésta continúan hasta el final de la gestación. La hematopoyesis comienza en la médula ósea (fase mieloide) al final del segundo trimestre. A medida que continúa el desarrollo del sistema esquelético, la médula ósea asume sitio cada vez mayor en la formación de células sanguíneas.

Después del nacimiento la hematopoyesis ocurre exclusivamente en la médula ósea roja y en algunos tejidos linfáticos como sucede en el adulto.

b) Teoría monofilética de la hematopoyesis

La teoría monofilética de la hematopoyesis intenta explicar que las células de la sangre derivan de una célula madre hematopoyética común, existen varios indicios que han permitido validar esta teoría gracias al aislamiento y la demostración de la célula madre hematopoyética, en 2012 Sepulveda Saavedra brindó la siguiente información acerca de la misma:

La célula madre hematopoyética pluripotencial se puede autorrenovar y producir dos células precursoras comprometidas: la célula madre mieloide (células formadoras de colonias de unidades de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos) y la célula madre linfoide (células formadoras de unidades de linfocitos) que se convierten en las estirpes correspondientes. La autorrenovación es una característica importante de la célula madre hematopoyética. Este proceso permite conservar la reserva de células madre y resulta vital para aportar progenitores mieloides y linfoides comunes a la vía de diferenciación o maduración. Las células madre hematopoyéticas son difíciles de identificar, sobre todo porque representan alrededor del 0.1% del total de las células hematopoyéticas.



En la médula ósea las células descendientes de la HSC se dividen en dos colonias de células progenitoras multipotenciales las cuales son: las células progenitoras mieloides comunes y las células progenitoras linfoides comunes. Las células progenitoras mieloides se diferencian en dos grupos de progenitores específicos, las células progenitoras de megacariocitos/eritrocitos y las células progenitoras de granulocitos/monocitos; mientras tanto las células progenitoras linfoides son capaces de diferenciarse directamente en linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK.

En relación al inicio de la hematopoyesis se estableció que: *“se inicia de una manera aparentemente aleatoria cuando las HSC individuales comienzan a diferenciarse en una de las células progenitoras restringidas en cuanto al linaje”* (Ross & Wojciech, 2016). Las células progenitoras poseen receptores superficiales para citosinas y factores de crecimiento, los cuales actúan como factores estimulantes para la proliferación y maduración hacia un linaje celular específico.

c) Formación de eritrocitos (eritropoyesis)

Los eritrocitos se desarrollan a partir de las células progenitoras mieloides comunes bajo la influencia de la eritropoyetina y las interleucinas 3 y 4, citocinas que permiten su diferenciación a células progenitoras de megacariocitos/eritrocitos, sin embargo para que se transformen finalmente al linaje eritroide es necesario que se exprese el factor de transcripción GATA-1 (secuencia de guanina, adenina y timina), que las convierte en progenitores sensibles a la eritropoyetina iniciando así la formación del proeritroblasto. El proeritroblasto es definido como: *“una célula relativamente grande que mide de 12  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro. Contienen un gran núcleo esférico con uno o dos nucléolos visibles. El citoplasma exhibe una basofilia leve a causa de la presencia de ribosomas libres.”* (Ross & Wojciech, 2016)

El proeritroblasto se transforma en un eritroblasto basófilo en la siguiente fase de la hematopoyesis, este es más pequeño que su antecesor debido a que se origina de su división mitótica, poseen un núcleo basófilo más pequeño y cada vez más heterocromático con las mitosis sucesivas, su citoplasma evidencia basofilia intensa debido a que posee una gran cantidad de ribosomas libres que sintetizan hemoglobina. El eritroblasto da origen a un eritroblasto policromatófilo que se diferencia de su predecesor por tener un citoplasma que muestra acidofilia por la tinción de la hemoglobina y basofilia por la tinción de los



---

ribosomas presentes, el núcleo de esta célula es pequeño y posee grumos de heterocromatina gruesos que forman un tipo de patrón cuadrículado que los diferencia de las demás células.

El eritroblasto policromatófilo se transforma en eritroblasto ortocromatófilo, en 2016 Ross & Wojciech brindaron la siguiente información sobre el mismo: *“el eritroblasto ortocromatófilo se reconoce por su citoplasma bien acidófilo y su núcleo muy condensado que es compacto e hipercromático. El citoplasma es eosinófilo debido a la gran cantidad de hemoglobina, en esta etapa ya no es capaz de dividirse”*. La próxima etapa de la eritropoyesis es la formación del eritrocito policromatófilo el cual expulsa su núcleo de la célula lo que permite que pase a los sinusoides sanguíneos de la médula ósea roja, estos conservan polirribosomas que se pueden visualizar con tinciones especiales, los cuales le permiten sintetizar hemoglobina, los eritrocitos policromatófilos también se denominan como reticulocitos, de acuerdo con la información brindada por Alonso (2013): *“los reticulocitos representan a los eritrocitos inmaduros en el estadio final de diferenciación, se originan de los eritroblastos ortocromatófilos luego de la eyección del núcleo y maduran gradualmente parte en la médula ósea y en la sangre periférica”*. En condiciones fisiológicas normales los reticulocitos constituyen entre el 1% y 2% del conteo total de eritrocitos, sin embargo si se produce un aumento en la cantidad de eritrocitos que ingresan al torrente sanguíneo, también aumenta la cantidad de reticulocitos. Los eritrocitos recién formados son liberados a la circulación sanguínea por acción de la eritropoyetina hormona sintetizada y secretada a nivel renal.

d) Formación de trombocitos (trombopoyesis)

Se puede establecer que la médula ósea de un adulto sano produce aproximadamente  $1 \times 10^{11}$  plaquetas al día, cantidad que aumenta hasta 10 veces en los momentos de mayor demanda, de acuerdo con la información brindada por González Villalba & et al. (2019): *“la trombopoyesis es el proceso mediante el cual se producen las plaquetas e incluyen los últimos eventos de la maduración de los megacariocitos, los cuales inician la formación de proplaquetas y la liberación de las plaquetas directamente al torrente sanguíneo”*.

Los trombocitos se forman a partir de las células progenitoras mieloides comunes, las cuales bajo la influencia del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, la interleucina 3 y un citoblasto CMP (progenitor mielóide común), se diferencian en una célula



---

progenitora de megacariocitos/eritrocitos, el desarrollo siguiente las convierte en células progenitoras predestinadas a convertirse en megacariocitos maduros.

El megacariocito resultante se caracteriza por ser una célula con un núcleo no lobulado y un gran tamaño, esta sufre endomitosis sucesivas es decir que se duplican los cromosomas pero no ocurre la cariocinesis ni citocinesis, de acuerdo con Ross & Wojciech (2016): *“bajo la estimulación de la trombopoyetina, una hormona glucoproteica de 30 kDa producida por el hígado y los riñones, la ploidía aumenta de 8n a 64n antes de que cese la replicación cromosómica”*.

Finalmente se obtiene como resultado un megacariocito productor de plaquetas que posee un núcleo multilobulado complejo y gránulos azurófilos dispersos, el citoplasma de este al observarse en un microscopio parece estar dividido por pequeños compartimientos debidos a la invaginación de la membrana plasmática que forma los conductos de demarcación de plaquetas.

e) Formación de granulocitos (granulopoyesis)

En relación a la formación de los granulocitos Ross & Wojciech (2016) brindaron la siguiente información:

Los granulocitos se originan a partir del citoblasto progenitor mieloide común multipotencial (CMP), que se diferencia en progenitores de granulocitos/monocitos (BMP) bajo la influencia de las citocinas como el GM-CSF, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-3. El GM-CSF es una citocina secretada por células endoteliales, linfocitos T, macrófagos, mastocitos y fibroblastos. Estimula las células GMP para producir granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y monocitos.

La formación de los neutrófilos abarca seis fases celulares con distinta morfología las cuales son: el mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito, célula en cayado (inmaduros) y neutrófilo maduro. Los eosinófilos y basófilos por otro lado sufren una maduración similar a la de los neutrófilos, cuando las células progenitoras de granulocitos/monocitos son estimuladas por acción de la interleucina 3 y 5, y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, se diferencian en progenitores eosinófilos, mientras que si la interleucina 5 se encuentra ausente en el proceso, se diferencian en progenitores de basófilos.



---

En relación al inicio de la granulopoyesis en 2015 Lowe & Anderson brindaron la siguiente información:

La granulopoyesis se produce bajo la influencia de citocinas. El primer precursor de la formación de neutrófilos es el mieloblasto. El mieloblasto es una célula grande ocupada en gran parte por un núcleo en el que los nucléolos son prominentes, el escaso citoplasma que queda contiene algunos gránulos.

El mieloblasto se convierte en promielocito en la siguiente etapa de la granulopoyesis, se caracteriza por tener un núcleo esférico grande con gránulos azurófilos en su citoplasma los cuales son una característica distintiva de este, debido a que es la única célula que los produce, en las fases posteriores disminuye su número debido a la división celular.

El promielocito sucesivamente se transforma en mielocito, este se caracteriza por poseer un núcleo más o menos esférico que se vuelve cada vez más heterocromático, en esta etapa ocurre el reconocimiento de los linajes neutrófilos, eosinófilos y basófilos donde se comienzan a formar los gránulos específicos, la siguiente etapa de la granulopoyesis es la formación del metamielocito, de acuerdo con Ross & Wojciech (2016): *“el metamielocito es la etapa en la cual se pueden identificar bien los linajes de neutrófilos, eosinófilos y basófilos por la presencia de muchos gránulos específicos”*. El metamielocito es una célula que se caracteriza por poseer un núcleo heterocromático y una gran cantidad de gránulos específicos que superan a los gránulos azurófilos. Por último las fases finales de este complejo proceso son la formación de las células en banda o cayado las cuales se convierten posteriormente en neutrófilos maduros, sin embargo en condiciones de neutrofilia estas formas inmaduras, que se caracterizan por ser alargadas y de un ancho casi uniforme, pueden aparecer en la circulación sanguínea.

f) Formación de monocitos

De acuerdo con la información proporcionada Lowe & Anderson (2015), en relación a la formación de los monocitos se puede establecer lo siguiente:

Los monocitos derivan de las células CFU-M (unidades formadoras de colonias mielocíticas) gracias a la influencia de citocinas. Se reconocen dos precursores morfológicos de los monocitos: el monoblasto y el promonocito. Al menos se producen tres divisiones celulares antes de alcanzar el estadio de monocito maduro. Los monocitos maduros abandonan la médula ósea poco después de haberse formado, y no existe ninguna reserva.





---

Para que las células mieloides comunes se conviertan a una célula progenitora de granulocitos/monocitos se requiere la acción de la interleucina 3, y para que esta última se diferencie en una célula precursora de monocitos es necesario la presencia de factores de transcripción específicos, de acuerdo con Ross & Wojciech (2016): *“los factores de transcripción PU.1 y Egr-1 y el estímulo por la IL-3 y el GM-CSF permiten el desarrollo del linaje de células progenitoras de monocitos”*. La transformación de estas células progenitoras a monocitos maduros tarda alrededor de 55 horas, posteriormente estos permanecen 16 horas en la circulación para migrar finalmente a los tejidos, donde se diferencian en macrófagos tisulares.

g) Formación de linfocitos (linfopoyesis)

Los linfocitos son células que pueden proliferar en los órganos linfáticos periféricos, donde lo hacen continuamente, sin embargo el sitio primario de la linfopoyesis sigue siendo la médula ósea. En 2016 Ross & Wojciech explicaron que *“la familia Ikaros de factores de transcripción desempeñan un papel importante en la diferenciación de las HSC pluripotenciales en las células progenitoras linfoides comunes (CLP)”*. La progenie de las CLP que expresan el factor de transcripción GATA 3 permite su conversión en linfocitos pre-T los cuales salen de la médula ósea y se dirigen al timo donde completan su diferenciación, para finalmente llegar a la circulación en forma de pequeños linfocitos T de vida larga. En relación a la formación de los linfocitos B Lowe & Anderson (2015) expresaron lo siguiente:

Las células B maduran a partir de pequeñas células inactivas hasta formar grandes células secretoras de inmunoglobulinas. Originadas en los tejidos hematopoyéticos del hígado y de la médula ósea, las células B se desarrollan a partir de las células madre linfoides. Abandonan su lugar de desarrollo y pueblan los tejidos linfoides especializados (en particular, los ganglios linfáticos, el bazo y la mucosa del intestino). En las aves, las células B se desarrollan en una estructura denominada «bolsa de Fabricio», de ahí el nombre de células B (de la bolsa).

La formación de los linfocitos NK es poco conocida debido a que no se sabe con exactitud los factores de transcripción que puedan influir en el desarrollo de las mismas, sin embargo es probable que se diferencien bajo la influencia de la interleucina 2 y la interleucina 15. Las células pre NK inmaduras llegan a adquirir sus funciones efectoras de citotoxicidad y la capacidad de secretar interferón que las convierte en células NK maduras.



---

## B. Leucemia

### 1. Definición

La definición de leucemia según Hurtado, Solano & Vargas en 2012 es la siguiente:

Leucemia es el término que se utiliza para definir a un grupo de enfermedades malignas de la sangre. Se caracteriza por tener una proliferación clonal, autónoma y anormal de las células que dan origen al resto de las células normales de la sangre (comportamiento tumoral en general).

Los autores Soares, Campos, Pinto & et al de la Revista Cubana de Hematología, la definen de la siguiente manera:

La leucemia es un grupo de enfermedades clonales que derivan de una célula única con una alteración genética en la médula ósea o el tejido linfoide periférico, sus tipos son determinados por la especificación de la célula original por medio de exámenes citológicos, inmunohistoquímica y clasificación citológica.

Recopilando la información anterior se puede establecer que una célula que sufre cambios genéticos en estadios tempranos de la hematopoyesis, generará colonias anormales de sí misma que producirán una multiplicación anormal, las células anormales ocuparán paulatinamente el espacio de la médula ósea normal, provocando complicaciones sistémicas como: anemia progresiva, sangrado anormal y predisposición a infecciones. Las células anormales también pueden invadir otros tejidos lo que produce funcionamiento anómalo en los órganos afectados.

### 2. Epidemiología

Las leucemias son un grupo de patologías con características clínicas, histológicas, citogenéticas, y de pronósticos diversos, por lo que es necesario clasificarlas de acuerdo al linaje celular afectado (mieloide o linfoide) y de acuerdo a su origen (células maduras o células precursoras). La leucemia es una neoplasia cada vez más frecuente a nivel mundial, por lo que es importante conocer su incidencia, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en 2017 proporcionó los siguientes datos:

En 2012 se estimaron 350.000 nuevos casos de leucemias en el mundo, que representan cerca del 3% de los casos de cáncer (sin incluir el cáncer de piel no melanoma). Las tasas de incidencia más altas se han observado en población blanca de los Estados Unidos y en Canadá. Sin embargo, por áreas geográficas no se observa una marcada variación en el riesgo como sí lo hay para otros tipos de cáncer. El número de muertes anuales por leucemias



---

se estima en 265.471, que representa cerca del 3% de las muertes por cáncer. En la región de América Latina y el Caribe se presentan cerca de 29.000 nuevos casos anuales de leucemia, que representan el 2,7% del total de casos de cáncer esperados en ambos sexos

Realizando una síntesis de la estadística presentada por la Organización Mundial de la Salud en el año 2014 donde evaluó los perfiles oncológicos de los países de América Latina, en Guatemala de una población total de 15 millones de habitantes se reportaron un total de 9,700 defunciones por cáncer, de las cuales el 11.8% fueron de pacientes diagnosticados con leucemia, presentando mayor mortalidad el sexo masculino.

Para incluir datos estadísticos más recientes se consultó a la Secretaría de Salud de México quienes en el año 2019, con una población epidemiológicamente similar a la de Guatemala, brindaron la siguiente información:

En México se presentan entre cinco y seis mil casos nuevos al año de cáncer en menores de 18 años, entre los que destacan las leucemias, que representan el 50 por ciento del total; linfomas el 15%, seguido de tumores del sistema nervioso central con el 10%.

Por último de acuerdo con las predicciones sobre la incidencia y mortalidad de la leucemia en los Estados Unidos para el año 2020, se estableció que: *“se diagnosticarán alrededor de 60,530 nuevos casos de leucemia (todos los tipos) y se estima que ocurran 23,100 muertes a causa de leucemia (todos los tipos).”* (American Cancer Society, 2020)

### 3. Factores de riesgo

Se han descrito varios factores de riesgo que pueden contribuir con el desarrollo de leucemia, es necesario aclarar que un factor de riesgo es cualquier circunstancia o condición que puede incrementar la posibilidad de adquirir una enfermedad determinada, de acuerdo con el *Rogel Cancer Center* de la Universidad de Michigan (2020):

Los factores de riesgo no nos dicen todo. Tener un factor de riesgo, o incluso varios factores de riesgo no significa que alguien va a adquirir una enfermedad. Hay muchas personas que enferman de leucemia sin haber tenido factores de riesgo. Incluso si una persona tiene un factor de riesgo y adquiere este tipo de cáncer, generalmente es muy difícil saber que tanto ese factor contribuyó con su desarrollo.

Los factores de riesgo para el desarrollo de leucemia son los siguientes:



- 
- El tabaquismo es un factor de riesgo importante debido a que el tabaco contiene sustancias cancerígenas que pueden llegar al torrente sanguíneo y diseminarse a todo el organismo.
  - La exposición constante y prolongada al benceno que se encuentra en la gasolina y en sustancias químicas que se utilizan en la industria química y farmacéutica, así como, en el humo del cigarrillo.
  - Tratamiento previo con sustancias alquilantes.
  - Exposición constante a dosis altas de radiación.
  - Problemas hematológicos previos como policitemia vera, trombocitopenia idiopática y síndrome mielodisplásico.
  - Síndromes congénitos con importantes desórdenes genéticos como el síndrome de Down, el síndrome de Kostmann, síndrome de Klinefelter y la anemia de Fanconi.
  - Antecedente de familiares en primer grado que hayan padecido leucemia.
  - El Género masculino es más susceptible a padecer leucemia debido a que las mujeres tiene protección por las hormonas sexuales femeninas.

#### 4. Clasificación de las leucemias

Con relación a la clasificación de las leucemias la Sociedad de Leucemia y Linfoma de los Estados Unidos, brindó la siguiente información: "*Leucemia es el término general que se usa para referirse a algunos tipos distintos de cáncer de la sangre, existen cuatro tipos principales de leucemia: leucemia linfoblástica (linfocítica) aguda, leucemia mieloide (mielógena) aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide (mielógena) crónica*". Es importante conocer los diferentes tipos de leucemia debido a que el abordaje de los pacientes es diferente en cada una de ellas, sin embargo, el aspecto en común que se presenta, es que la afección comienza en la médula ósea, las leucemias se clasifican de acuerdo al grado de diferenciación celular en agudas y crónicas, y con relación a la línea celular proliferante en mieloides y linfoides. En el año 2017 en el libro *Pregrado de Hematología* en el capítulo sobre leucemias escrito por Figueroa & Sierra, en relación a la clasificación de las leucemias en agudas y crónicas, brindaron la siguiente información:

**Leucemias agudas:** son enfermedades usualmente invasivas en las que la transformación maligna ocurre en estadios precoces de diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, por lo que las células neoplásicas son indiferenciadas (blastos) y se produce fallo medular e



---

infiltración orgánica por acumulación. Estas enfermedades son rápidamente fatales sin tratamiento, pero en su mayoría responden a las terapias actuales y pueden curarse.

**Leucemias crónicas:** las células malignas transformadas conservan cierta capacidad de diferenciación, por lo que esta entidad es menos invasiva. Los pacientes sufren un curso natural de la enfermedad más lento y crónico.

De acuerdo a la línea celular afectada, las leucemias se clasifican en mieloides cuando se produce una proliferación descontrolada de las células progenitoras mieloides y en linfoides cuando se ven afectadas las células progenitoras linfoides, las cuales reemplazan la hematopoyesis normal en la médula ósea de forma gradual.

## C. Leucemia Mieloide Aguda

### 1. Definición y epidemiología

La leucemia mieloide aguda es definida de la siguiente manera:

La leucemia mieloide aguda (AML, acute myeloid leukemia) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la infiltración de la sangre, médula ósea y otros tejidos por la proliferación de células clonales no diferenciadas del sistema hematopoyético. Estas leucemias comprenden un espectro de neoplasias malignas que sin tratamiento varían desde letales en poco tiempo hasta el avance lento. (Kasper, Fauci, Hauser, & et al, 2016)

La definición anterior se complementa por la información brindada por Rodgers & Young (2018), que expresaron lo siguiente:

La leucemia aguda mieloblástica (AML, acute myeloid leukemia) comprende a un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la proliferación descontrolada de células progenitoras mieloides, que reemplazan la hematopoyesis normal en la médula ósea de forma gradual. Los cambios genéticos que se originan en la clona neoplásica llevan a cascadas de eventos moleculares que desencadenan la proliferación anormal y diferenciación aberrante de las células malignas, y al final dan por resultado la inhibición de la hematopoyesis normal.

La leucemia mieloide aguda es común en niños menores de un año, pero es rara en niños mayores y adolescentes, el segundo pico de incidencia se presenta en pacientes mayores de 40 años, más frecuentemente en varones que en mujeres, la información anterior se complementa con la proporcionada por Rodgers & Young (2018), que brindaron los siguientes datos:

La tasa de incidencia de la AML ajustada para la edad en Estados Unidos es de 4.1 por 100,000 habitantes, y explica más de 10,000 muertes por año. La AML explica 15% a 20% de



---

las leucemias agudas en niños y adolescentes, y 85% en adultos. La incidencia de la AML aumenta con rapidez después de los 60 años de edad, y la media de edad en el momento de diagnóstico es de 67 años.

## 2. Etiología y patogenia

La etiología de la leucemia mieloide aguda se relaciona con: la herencia, las exposiciones químicas, la radiación y ciertos fármacos como los causantes de su aparición sin embargo la causa específica sigue siendo desconocida, de acuerdo con Rodgers & Young (2018):

Leucemia aguda mieloblástica es un término diagnóstico que abarca diversas enfermedades malignas mieloides, sin un mecanismo causal único. La predisposición genética heredada, mutágenos ambientales como radiación, fármacos y otras toxinas y las mutaciones somáticas adquiridas asociadas con el envejecimiento quizá estén implicadas en la aparición de AML.

La herencia se ha determinado en síndromes con aneuploidias cromosómicas en células somáticas como el caso del Síndrome de Down, que se relacionan con la aparición de leucemia mieloide aguda, así también otros trastornos heredados como la anemia de Fanconi o el síndrome de Bloom pueden predisponer a desarrollar dicha enfermedad. Un síndrome interesante que se ha asociado al desarrollo de la AML es el Síndrome de Kostmann que de acuerdo con Kasper & et al (2016): *“es una enfermedad con mutaciones en los genes que codifican el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos, y a menudo la elastasa neutrofílica”*.

En relación a la exposición continua a la radiación Kasper & et al (2016) expresaron lo siguiente:

Las dosis altas de radiación, como las que se describieron los sobrevivientes de bombas atómicas en Japón o de accidentes en reactores nucleares, aumenta el riesgo de leucemias mieloides, el cual alcanza su nivel máximo cinco a siete años después de la exposición.

No se ha observado que la radiación terapéutica aumente la incidencia de AML, sin embargo, las personas que se exponen a compuestos alquilantes durante la quimioterapia de algún tipo de cáncer se consideran como un grupo de riesgo, debido a que pueden desarrollar la enfermedad entre 5 a 7 años después de la exposición a estos.

Con base a la exposición de sustancias químicas en el ambiente Kasper & et al. en el 2016 expresaron que: *“la exposición al benceno, un solvente usado en las industrias químicas,*



*del plástico, el caucho y farmacéutica, se relaciona con una mayor incidencia de AML".* Otras sustancias químicas que también pueden ser nocivas para la médula ósea son el tabaco, el petróleo, la pintura, líquidos para embalsamar, herbicidas y pesticidas.

La patogenia de la AML se ha determinado que es heterogénea a diferencia de otras enfermedades hematológicas clonales donde un evento molecular es el único patognomónico, para complementar lo anterior se consultó con Rodgers & Young (2018) quienes brindaron la siguiente información:

Ahora es claro que el fenotipo de enfermedad de la AML es generado por múltiples combinaciones diferentes de anomalías cromosómicas o del ADN. También está claro que estas alteraciones genéticas suceden en una secuencia definida con una jerarquía temporal que a menudo se ramifica en eventos más tardíos que dan por resultado una enfermedad policlonal en el momento de la presentación clínica, con diferente sensibilidad al tratamiento, de modo que la clona predominante presente al momento del diagnóstico inicial, antes del tratamiento, no necesariamente es la misma clona maligna que finalmente es la causa de recaída y muerte.

### 3. Clasificación

#### a) Clasificación de la FAB

El grupo cooperativo FAB (French-American-British) brindó una definición de ocho subtipos de AML basándose en la morfología celular y las reacciones citoquímicas de la médula ósea, la clasificación se realiza en los extendidos de médula ósea, se consultó con Rodak (2005) quien brindó la siguiente información:

Debe realizarse un recuento diferencial de 500 células en extendidos de médula ósea coloreados con la técnica de Romanowsky. Primero debe establecerse la relación mieloides eritroide. Cuando las células mieloides exceden en número a las precursoras eritroides (relación M: E > 1), el 30% o más de todas las células nucleadas de la médula ósea deben ser blastos para establecer un diagnóstico de LMA. Si menos del 30% son blastos, debe considerarse el diagnóstico de síndrome mielodisplásico. En la clasificación FAB, si los precursores eritroides exceden en número las células mieloides (relación M: E < 1), el 30% los mieloblastos deben constituir el 30% de las células no eritroides para clasificar un diagnóstico de LMA.

El grupo FAB describió dos tipos de mieloblastos, el tipo I que no presenta gránulos azurófilos y posee la morfología típica de los blastos, y el tipo II que contiene un grupo



---

pequeño de gránulos primarios, a continuación se describen cada uno de los subtipos de LMA definidos por la FAB.

- M0: Leucemia Mieloblástica aguda, mínimamente diferenciada

En este subtipo de leucemia los blastos no desarrollan una morfología mieloide y no se observan cuerpos de Auer (material granulado compuesto de lisosomas fusionados) al momento de la tinción, de acuerdo con Rodak (2005): *“estos blastos se reconocen por la reactividad con al menos un antígeno mieloide relacionado. Los blastos no expresan los antígenos linfocíticos, pero pueden expresar TdT (deoxinucleotidil transferasa terminal)”*.

- M1: leucemia mieloblástica aguda sin maduración

En este subtipo se desarrolla una diferenciación mieloide mínima, los mieloblastos llegan a constituir aproximadamente el 30% de las células nucleadas de la médula ósea, se puede confundir con facilidad con la leucemia linfoide aguda por las características morfológicas celulares, el 20% de los pacientes con AML presentan este subtipo.

- M2: leucemia mieloblástica aguda con maduración

En 2005 Rodak presentó la siguiente información acerca de este subtipo de AML:

De nuevo, el 30% de todas las células nucleadas debe ser blasto en un extendido de médula ósea y las células mieloides exceden en número los eritrocitos nucleados. Los blastos constituyen menos del 90% de las células no eritroides y hay maduración más allá del estadio de promielocito en más del 10% de las células no eritroides. Este subtipo es responsable de cerca del 30% de los casos de LMA.

- M3: leucemia promielocítica aguda

Existen dos tipos de AML M3 la más frecuente es la variante hipergranular, su característica principal es que el 30% de las células son mieloblastos con presencia de algunos promielocitos de morfología anormal, estos últimos poseen abundantes gránulos en el citoplasma, núcleos bilobulados y presencia de cuerpos de Auer. El segundo tipo es la leucemia promielocítica microgranular que se caracteriza por poseer células con gránulos muy pequeños distinguibles en la microscopía electrónica y núcleos bilobulados.

- M4: Leucemia mielomonocítica aguda

Este subtipo de AML se caracteriza por presentar células malignas con características tanto granulocíticas como monocíticas, en una muestra de médula ósea más del 30% de todas





---

las células son blastos y un 20% de las células no eritroides son de origen monocítico. Existe una variante de leucemia mielomonocítica que se caracteriza por eosinofilia moderada, esta se denomina leucemia mielomonocítica con eosinofilia.

- M5: leucemia monocítica aguda

Para brindar una definición de este tipo de AML se consultó con Rodak (2005) quien proporcionó la siguiente información:

La leucemia monocítica aguda constituye el 12% de los casos de LMA. El diagnóstico se basa solo en la morfología de la médula ósea. Más del 30% de las células está constituido por blastos en una médula con más precursores mieloides que eritroides. Más del 80% de las células deben tener morfología monocítica; las células granulocíticas representan menos del 20%.

Existen dos subtipos de la leucemia mieloides aguda M5, la M5a que es una leucemia monocítica aguda mal diferenciada donde el 80% de las células monocíticas son monoblastos que presentan cromatina delicada, nucléolos destacados y citoplasma de color oscuro a gris en la tinción; y la M5b que es una leucemia aguda monocítica diferenciada, que se caracteriza en que menos del 80% de las células monocíticas son monoblastos, predominando los monocitos y promonocitos que poseen una morfología característica, con núcleos cerebriformes grandes y una tinción gris en sus nucléolos y citoplasma, con la presencia de abundantes gránulos periféricos.

- M6: eritroleucemia aguda

En 2005 Rodak brindando información acerca de la eritroleucemia aguda, expresó lo siguiente:

La eritroleucemia aguda es un tipo raro de LMA (3% de los casos), es la única LMA con hiperplasia de precursores eritroides. Más del 50% de las células de la médula ósea son eritrocitos nucleados. De las células restantes, el 30% está constituido por mieloblastos.

Las células de la línea eritroide generalmente son raras y muestran características megaloblastoides con presencia de varios núcleos. Frecuentemente los síndromes mielodisplásicos suelen preceder la aparición de la AML-M6, los pacientes en esta fase tienen anemia progresiva con hiperplasia eritroide de la médula ósea y diseritropoyesis.



---

- M7: leucemia megacariocítica aguda

Este subtipo constituye el más raro de la AML, menos del 1% del total de casos, se caracteriza por la presencia de megacarioblastos con un tamaño similar al de los linfoblastos L1, con un citoplasma escaso, cromatina delicada y nucléolos destacados; en caso de ser inmaduros presentan burbujas en su citoplasma que se tiñen de color azul.

b) Clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud)

Aunque la clasificación FAB ha sido la más utilizada, a partir de 2008 se ha propuesto el uso de la clasificación de la OMS, esta tiene cambios importantes debido a que se enfoca en los nuevos conceptos de biología sobre la leucemia mieloide aguda, a nivel citogenético, molecular e inmunológico. A continuación se presentan cada uno de los subtipos de AML descritos por la OMS.

- AML con anomalías genéticas recurrentes

En 2010 Merino expresó lo siguiente:

En este grupo de LAM tienen lugar determinadas anomalías citogenéticas que corresponden a translocaciones recíprocas, tales como t (8;21), inv(16) o t(16;16), t(15;17), t(9;11), t(6;9), t(3;3) o inv(3) y t (1;22). Estas anomalías citogenéticas son responsables de la formación de genes de fusión, que codifican la síntesis de proteínas quiméricas.

La translocación entre segmentos del cromosoma 8 y 21 evidenciada en las células blásticas (a nivel de ambos brazos largos de la región 2 banda 2) es frecuente en jóvenes y se caracteriza por la presencia de blastos de gran tamaño visualizados en el análisis de médula ósea, el núcleo de estas células es redondeado con presencia de cromatina laxa e inmadura, su citoplasma es abundante y se observa basófilo al momento de la tinción, presenta granulación azurófila y algunos bastones de Auer.

En 2010 Merino se refirió a la inversión o translocación a nivel del cromosoma 16 y expresó lo siguiente:

Constituye alrededor de un 5 a 8% de las LAM. Aunque puede presentarse a cualquier edad, predomina en pacientes jóvenes. Los blastos muestran diferenciación granulocítica y monocítica con morfología característica de la leucemia mielomonocítica. Puede verse algún bastón de Auer ocasional. Se asocia a la presencia de eosinófilos anómalos en la médula ósea.



---

La translocación o inversión producida a nivel del cromosoma 3 evidenciada en los blastos es poco frecuente y equivale al 1 o 2% de las AML, los pacientes suelen presentar anemia y plaquetas con cifras normales o elevadas. Morfológicamente se puede destacar la presencia de neutrófilos desgranulados, plaquetas gigantes e hipogranuladas y algunos núcleos de megacariocitos circulantes.

La translocación producida entre segmentos del cromosoma 6 y 9 evidenciada en las células blásticas (entre el brazo corto región 2 banda 3 y el brazo largo región 3 banda 4) se asocia generalmente con pancitopenia y displasia de la serie eritroide y granulocítica, también se destaca la presencia de los bastones de Auer en los elementos blásticos.

La translocación entre segmentos del cromosoma 1 y 22 evidenciada en los blastos (entre el brazo corto región 1 banda 3 y el brazo largo región 1 banda 3) es poco frecuente y se produce generalmente en niños menores de 1 año, en relación a la presentación clínica y los resultados visibles en el hemograma, se estableció que: *“se asocia a marcada hepatomegalia y esplenomegalia. Los pacientes muestran anemia, trombocitopenia y moderado aumento del recuento de leucocitos en sangre periférica.”* (Merino, 2010). Al momento de realizar el análisis de la muestra de médula ósea se evidencian megacarioblastos de tamaño moderado, con núcleos redondeados, de 1 a 3 nucléolos y cromatina laxa.

Por último, es importante destacar los subtipos de leucemia mieloide aguda causados por mutaciones de genes específicos como el FTL3 (presente entre el 20 y 40% de los casos de AML), el NPM1 (presente entre el 80 y 90% de las AML monocíticas) y el CEBPA (presente entre el 6 y 15% de las AML).

- Leucemia aguda mieloide con displasia

En 2010 Merino describió las características de la AML con displasia de la siguiente manera: *“se observa un 20% o más de blastos en sangre periférica o en médula ósea, y signos displásicos en más de un 50% de los elementos de al menos 2 línea celulares”*. En este tipo de leucemia es frecuente evidenciar pancitopenia severa y generalmente puede presentarse después de un síndrome mielodisplásico previo.



---

- AML relacionadas con tratamientos previos

Este tipo de leucemia se presenta en pacientes que recibieron tratamiento con agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II durante la quimioterapia de alguna neoplasia previa. Es frecuente evidenciar neutrófilos displásicos con desgranulación y pseudo-Pelger, así como diseritropoyesis.

- AML no categorizadas previamente

Este grupo abarca varios subtipos de AML que fueron descritos por el grupo FAB, basándose en las características morfológicas de los blastos. Es importante resaltar dos afecciones específicas, la leucemia aguda basófila que es poco frecuente (inferior al 1% de las AML), se caracteriza por la infiltración medular, afecciones cutáneas, hepato-esplenomegalia, lesiones óseas líticas y la presencia de concentraciones altas de histamina a nivel sanguíneo; y la panmielosis aguda con mielofibrosis que es una proliferación mieloide acompañada de fibrosis de la médula ósea, rápidamente progresiva.

- Sarcoma mieloide

De acuerdo con la información proporcionada por Merino (2010): *“El sarcoma mieloide consiste en una tumoración extramedular constituida por células mieloides inmaduras o mieloblastos. Es decir, se trata de una acumulación de blastos mieloides (con o sin maduración) en una localización diferente de la médula ósea.”*

Al momento de realizar el análisis de médula ósea, la morfología celular se caracteriza por presentar mieloblastos con o sin signos de maduración, estos pueden infiltrar distintas localizaciones en el cuerpo, sin embargo las más frecuentes son la piel, ganglios linfáticos, huesos, tracto gastrointestinal y tejido testicular, es más frecuente en hombres que en mujeres.

- Proliferaciones mieloides en relación con el síndrome de Down

Los pacientes con síndrome de Down poseen mayor riesgo de desarrollar AML, generalmente suele diagnosticarse antes de los 3 años de vida, de acuerdo con Merino (2010):

Un 10% de los recién nacidos con síndrome de Down muestran una mielopoyesis anormal indistinguible de una LAM megacarioblástica y que puede remitir espontáneamente, pero en un 13-30% de los casos progresa a una verdadera LAM en 1 a 3 años.



---

Se ha identificado en este grupo de pacientes una mutación del gen GATA1, por lo que el pronóstico de la enfermedad es reservado debido a que los niños con síndrome de Down no reaccionan de manera efectiva a la quimioterapia.

- Neoplasias de células blásticas dendríticas plasmocitoides

Este tipo de AML se presenta generalmente en pacientes de entre 61 a 67 años, y se caracteriza por una proliferación maligna y agresiva de los precursores de células dendríticas plasmocitoides, los cuales infiltran piel y médula ósea. La morfología celular característica es de células de tamaño mediano con un núcleo irregular, varios nucléolos, cromatina laxa e inmadura, y un citoplasma agranular basófilo.

#### 4. Manifestaciones clínicas

La sintomatología de la leucemia mieloide aguda, es descrita por Lichtman, Kaushansky, Kipps & et al. (2014) de la siguiente manera: *“los síntomas y signos de presentación más frecuentes son los que reflejan anemia, como palidez, fatiga, debilidad, palpitaciones y disnea por esfuerzo, o bien, trombocitopenia: equimosis, petequias, epistaxis, hemorragia gingival, hemorragias conjuntivales y hemorragia prolongada posterior a cortaduras menores”*.

La información anterior se complementa con Kasper & et al (2016) quienes expresaron lo siguiente:

Por lo general, los pacientes con AML tienen síntomas inespecíficos que inician de manera gradual o súbita, y que son consecuencia de la anemia, leucocitosis, leucopenia, disfunción leucocítica o trombocitopenia. Casi la mitad ha tenido síntomas durante tres meses o menos antes del diagnóstico de leucemia. La mitad de los pacientes menciona fatiga como el primer síntoma, pero la mayoría se queja de fatiga o debilidad al momento del diagnóstico. Son frecuentes la anorexia y la pérdida de peso. La fiebre, con o sin infección, es el síntoma inicial en casi 10% de los casos. Los signos de hemostasis anormal (hemorragia, proclividad a las equimosis) son los primeros que se observan en 5% de los pacientes.

Es importante destacar la presencia de infecciones a nivel de la piel, faringe, vías urinarias y tejidos perirrectales debidas a la neutropenia sostenida, en cuadros más severos los pacientes son propensos a padecer neumonías, ileotiflitis y bacteriemias. Es infrecuente evidenciar la presencia de esplenomegalia, hepatomegalia y el crecimiento de los ganglios linfáticos (con excepción de la variante monocítica donde es frecuente). Algunos pacientes



---

pueden llegar a consultar por la infiltración de blastos en otros órganos como el caso del sarcoma mieloide.

## 5. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de leucemia mieloide aguda es importante en primer lugar, realizar una historia clínica completa y exhaustiva, prestando especial atención en: la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, antecedentes de familiares en primer grado que hayan padecido leucemia, antecedentes laborales relacionados con la exposición a radiación y sustancias químicas tóxicas como el benceno; y a síntomas específicos como fiebre, astenia, fatiga, pérdida de peso, adenopatías, hemorragia e infecciones recurrentes.

El examen físico es importante para evidenciar la presencia de: anemia mediante la palidez de la piel y las mucosas, hemorragia (gingivorragia, epistaxis y hemorragia conjuntival), petequias o áreas de equimosis en la piel, adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, e infecciones piógenas en piel.

Se consultó con Alonso & Alegre (2014) acerca de los estudios de laboratorio iniciales que deben solicitarse para el estudio de pacientes con sospecha de AML:

- Hemograma con reticulocitos y estudio morfológico de sangre periférica.
- Bioquímica estándar incluyendo calcio, LDH y ácido úrico.
- Hemostasia y coagulación con Dímeros-D
- Aspirado de médula ósea, donde se debe prestar importante atención en los siguientes parámetros:
  - Morfología:  $\geq 20\%$  de blastos sobre un conteo de 500 células o independientemente del número de blastos, si existe una alteración citogenética recurrente
  - Inmunofenotipo: permite establecer el linaje (CD4, CD13/CD33, CD15, HLA-DR, CD14/36, TdT, CD11b, MPO) y detectar fenotipos aberrantes para el seguimiento de la EMR
  - Citogenética convencional, FISH y biología molecular para detectar reordenamientos específicos y establecer el grupo pronóstico.

Como estudios complementarios, es importante solicitar: serología vírica (hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus, VIH y Epstein-Barr), radiografía de tórax y abdomen para descartar presencia de infiltrados en estas áreas, tomografía toracoabdominal para complementar diagnóstico, grupo y Rh sanguíneo, electrocardiograma y ecocardiograma



---

para evaluar la función cardíaca; y punción lumbar en caso de sospecharse infiltración al sistema nervioso central.

Con relación a los resultados esperados en el hemograma es posible documentar: anemia normocítica y normocrómica, un número de leucocitos variable debido a que puede ser bajo, normal o alto, neutropenia y trombocitopenia. En los frotis sanguíneos en general, suelen encontrarse formas blásticas inmaduras de leucocitos, eritrocitos con morfología anormal, neutrófilos maduros hipersegmentados, hiposegmentados o hipogranulares y una gran cantidad de mieloblastos (del 3 al 95% de los leucocitos observados).

Los estudios de coagulación se encuentran generalmente alterados, puede evidenciarse prolongación de los tiempos de coagulación (Tp y TpT) y un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno como el dímero D, en caso de que el paciente curse con una CID (coagulación intravascular diseminada). En relación a los parámetros bioquímicos pueden encontrarse aumentados el ácido úrico y el potasio, y disminuidos el magnesio y el calcio si el paciente cursa con un síndrome de lisis tumoral, a su vez puede documentarse alteración de los valores de creatinina y BUN en caso de presentarse una insuficiencia renal aguda secundaria a daño tubular; por último la deshidrogenasa láctica suele encontrarse elevada.

Si bien el hemograma y los resultados del frote periférico pueden orientar al diagnóstico de una leucemia, para confirmarlo se debe realizar un aspirado y biopsia de médula ósea, de acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“el aspirado y biopsia de médula ósea debe incluir un estudio morfológico con tinción de Wright-Giemsa, inmunofenotipificación mediante citometría de flujo multiparamétrica, cariotipo (estudio citogenético en metafase +/- FISH), y análisis molecular (incluso NPM1, FLT3, KIT, CEBPA, TP53, RUNX1)”*. La médula ósea suele ser hiper celular con infiltración masiva de elementos blásticos monomorfos y disminución de los precursores hematopoyéticos normales, de acuerdo con Moraleda Jiménez (2017): *“según la OMS, la presencia de un 20% o más de blastos se admite como criterio diagnóstico de leucemia aguda”*. La morfología de las células blásticas es la que orienta el diagnóstico de AML donde se distinguen principalmente bastones de Auer en el citoplasma de las mismas, a la vez la inmunofenotipificación con un panel de anticuerpos monoclonales permite diferenciar completamente la AML de la leucemia linfocítica aguda e incluso identificar sus subtipos.



---

## 6. Pronóstico de la enfermedad

Con base a los factores pronósticos de la AML Rogers & Young en 2018 expresaron lo siguiente: *“los factores pronósticos clínicos son la edad, AML que surge a partir de un síndrome mielodisplásico preexistente, AML relacionado con tratamiento, estado de rendimiento, enfermedad extramedular y enfermedades comórbidas”*. Los factores pronósticos sirven para predecir el resultado del tratamiento a largo plazo, así como para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.

Se han establecido 3 grupos de riesgo en base a las repercusiones pronosticas relacionadas con las mutaciones de los genes en la AML con cariotipo normal, a continuación se describe cada uno ellos.

**Bajo Riesgo:** la inversión o translocación del cromosoma 16, la translocación entre el cromosoma 8 y 21, la translocación entre el cromosoma 15 y 17, cariotipo normal con mutación del gen NPM1 en ausencia de mutación FLT3-ITD y cariotipo normal con mutación de CEBPA bialélica aislada.

**Riesgo intermedio:** resultado normal en el estudio citogenético, translocación entre el cromosoma 9 y 11, mutación del gen c-KIT acompañado de translocación entre el cromosoma 8 y 21, inversión del cromosoma 16 o translocación de este mismo.

**Riesgo alto:** cariotipo complejo donde se evidencien más de 3 anormalidades cromosómicas clonales, cariotipo monosómico, inversión o translocación del cromosoma 3, translocación entre el cromosoma 6 y 9, translocación entre el cromosoma 9 y 22, mutación del gen TP53 y estudio citogenético normal con mutación de FLT3-ITD.

En relación a la edad como factor pronóstico los autores Rodgers & Young (2018) expresaron que:

En general, el resultado de pacientes más jóvenes con AML ha mejorado de manera notoria durante los últimos tres decenios, debido sobre todo a avances en el tratamiento de APL y el cuidado de soporte. Más del 50% de los pacientes de menos de 60 años de edad en la categoría de pronóstico favorable logran curarse con quimioterapia actual. Lamentablemente, el progreso en la supervivencia a largo plazo de adultos de edad avanzada con AML ha sido modesto.





---

El médico debe actuar con precaución y humildad al momento de realizar una interpretación de todos los factores pronósticos del paciente con AML (edad, enfermedades comórbidas y resultados de pruebas genómicas), ofreciéndole siempre un tratamiento integral individualizado que le permita una mejor calidad de vida.

## 7. Tratamiento

### a) Valoración inicial

Al confirmarse que un paciente padece AML, es necesario realizar una valoración rápida para iniciar el tratamiento individualizado, por lo que es necesario comprobar la integridad y funcionamiento de ciertos órganos como corazón, pulmones, hígado y riñón. En 2016 Kasper & et al expresaron que *“también deben valorarse los factores que tienen importancia pronóstica, ya sea para alcanzar la CR (complete remission) o para predecir la duración de esta antes de iniciar el tratamiento”*.

Es necesario buscar infecciones en los pacientes para poder brindar un tratamiento antibiótico empírico precoz, evitando complicaciones posteriores durante la quimioterapia asociadas a estas; es importante realizar la sustitución con hemoderivados en pacientes con anemia o trombocitopenia, la disfunción plaquetaria acompañada de una infección aumenta el riesgo de hemorragia durante el tratamiento, las metas durante las transfusiones de acuerdo con Alonso & Alegre (2014) son *“mantener Hb > 8 g/dL, plaquetas  $\geq 20,000/mm^3$  si no hay sangrado activo o  $> 50,000/mm^3$  si hay sangrado activo ( $> 100,000$  hemorragia en SNC y/o ocular)”*. Se aconseja la trasfusión de plasma fresco congelado si se evidencia prolongación de los tiempos de coagulación, y administrar fibrinógeno o crioprecipitado si se documenta hipofibrinogenemia.

En 2016 Kasper & et al expresaron lo siguiente:

Cerca del 50% de los pacientes tiene un aumento leve o moderado del ácido úrico sérico en la valoración inicial. Solo 10% tiene aumentos sustanciales, pero la precipitación renal de ácido úrico y la nefropatía resultante es una complicación grave, aunque infrecuente. (Kasper, Fauci, Hauser, & et al, 2016)

Se espera que el inicio de quimioterapia agrave la hiperuricemia por lo que, se aconseja realizar controles séricos constantes, en caso de presentarse un valor mayor a 7 mg/dL, debe iniciarse hidratación abundante y tratamiento con alopurinol en una dosis de 300 mg



al día por vía oral, acompañado de rasburicasa para tratar la nefropatía asociada a 0.2 mg por kilogramo de peso.

Se aconseja la colocación previa de un catéter venoso central permanente en pacientes que reciban inducción intensiva.

Es importante destacar que el paciente debe ser informado sobre la enfermedad, el pronóstico, el tratamiento y efectos secundarios, y las probables repercusiones en el estilo de vida.

#### b) Tratamiento de inducción

La meta del tratamiento de inducción es destruir las células leucémicas en la sangre y médula ósea. Moraleda Jiménez (2017) definió el tratamiento de inducción en leucemia, de la siguiente manera: *“es la quimioterapia inicial necesaria para lograr la remisión completa o ausencia de leucemia visible por examen citomorfológico y recuperación de valores hemoperiféricos normales”*. Para indicar que un paciente alcanzó la remisión completa es necesario cumplir los tres criterios fundamentales, los cuales son:

- Ausencia de blastos en sangre y en la médula ósea (<5%) con presencia de hematopoyesis normal, con precursores de las tres series.
- Recuperación de los recuentos en sangre, con más de  $1.5 \times 10^9/l$  y más de  $100 \times 10^9/l$
- La remisión no implica curación, ya que puede quedar mucha masa tumoral aún tras alcanzar la RC, que desciende progresivamente con cada nueva tanda de quimioterapia. (Moraleda Jiménez, 2017)

El régimen de quimioterapia que más se utiliza en pacientes menores de 60 años es una combinación de citarabina a una dosis de entre 100 y 200 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión intravenosa continua, cada 24 horas durante siete días, acompañado de una antraciclina cada 24 horas en los primeros tres días iniciales, generalmente siendo la daunorrubicina a una dosis de entre 60 a 90 mg/m<sup>2</sup>, sin embargo también se puede utilizar idarrubicina a 12mg/m<sup>2</sup>. Los medicamentos tienen el siguiente mecanismo de acción, descrito por Kasper & et al. en 2016:

La citarabina es un antimetabolito específico para la fase S del ciclo celular que se fosforila dentro de una célula hasta su forma de trifosfato activa que interfiere en la síntesis de ADN. Las antraciclinas se intercalan en el ADN. Se cree que su principal modo de acción es la inhibición de la topoisomerasa II, lo que causa roturas en el ADN.



---

Se ha demostrado que este régimen terapéutico ha dado excelentes resultados en pacientes jóvenes, de acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“la combinación “7+3 da lugar a tasas de remisión completa de aproximadamente 60%-85% en pacientes de menos de 60 años de edad. No obstante hay una amplia variación en el logro de remisión completa, dependiendo del subtipo de AML”*. También se ha comprobado que las dosis altas de citarabina permiten tasas altas de remisión completa debido a que intensifica la inhibición de la síntesis de ADN y vence la resistencia a las dosis estándar de la misma sin embargo la toxicidad hematológica puede ser mayor.

Los pacientes mayores de 60 años casi siempre presentan resultados negativos con la quimioterapia de “7+3” debido a la tasa de mortalidad más alta relacionada al tratamiento y la presencia de enfermedad resistente, a la vez los pacientes con antecedentes de trastornos hematológicos previos, o que recibieron quimioterapia para otra neoplasia maligna tienen un pronóstico reservado al momento de iniciar el régimen terapéutico. Se aconseja tratar a los pacientes ancianos con el régimen 7 y 3 pero con dosis estándar de citarabina e idarrubicina, daunorrubicina o mitoxantrona (a  $12 \text{ mg/m}^2$ ), puede considerarse el uso de un solo fármaco en pacientes mayores de 60 años como la clofarabina o compuestos hipometiladores.

c) Tratamiento posremisión

La meta del tratamiento posremisión es destruir cualquier célula leucémica que haya quedado, que tal vez no sea activa pero que es capaz de volver a crecer y producir una recaída. Moraleda Jiménez (2017) definió el tratamiento posremisión de la leucemia de la siguiente manera: *“el tratamiento posremisión está destinado a erradicar el clon leucémico residual. Suele consistir en ciclos de tratamientos repetidos con una fase de aplasia después de cada uno de ellos”*. Aunque el tratamiento de inducción es crucial para asegurar la supervivencia sin enfermedad en la AML, sin tratamiento adicional todos los pacientes recaen, el tratamiento posremisión se utiliza para prevenir la recurrencia y prolongar la supervivencia. En individuos jóvenes se ha descrito el uso de quimioterapia intensiva, autotrasplantes y alotrasplantes de células madre hematopoyéticas con antígeno leucocítico humano compatible, los cuales han generado resultados favorables. La quimioterapia con citarabina se administra a dosis altas de  $3 \text{ g/m}^2$  durante los primeros 5 días de la semana, se repite el tratamiento cada 4 semanas, hasta completar un total de 3



---

ó 4 ciclos, este régimen es beneficioso en pacientes menores de 60 años con citogenética normal o con ciertos cariotipos favorables como la inversión del cromosoma 16, y translocación entre el cromosoma 8 y 21, sin embargo en pacientes geriátricos y con otros cariotipos no presenta resultados beneficiosos significativos, por lo que se sugiere realizar el alotrasplante si es factible.

De acuerdo con Kasper & et al (2016):

Los estudios que comparan la quimioterapia intensiva con el HSCT (hematopoietic stem cell transplantation) autólogo o alogénico muestran mayor duración de la remisión con el HSCT alogénico que con el HSCT autólogo o la quimioterapia sola. Sin embargo, la supervivencia general casi nunca es distinta; el mejor control de la enfermedad con el HSCT alogénico se elimina con el aumento de la toxicidad letal.

La toxicidad del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, se acompaña de otras complicaciones que incluyen enfermedad injerto contra hospedador, infecciones y enfermedad oclusiva venosa. El HCST autólogo puede administrarse a pacientes jóvenes y ancianos, los enfermos reciben sus propias células madres obtenidas durante la remisión, la toxicidad es baja pero el riesgo de recidiva es mayor que en el trasplante alogénico, además puede ocurrir una contaminación de las células madres autólogas con células tumorales residuales. De acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“los adultos de edad avanzada con AML tienen un pronóstico ominoso que no ha cambiado de manera significativa en decenios. La atención de estos pacientes constituye un desafío debido a la triple contribución de factores de riesgo”*. El tratamiento farmacológico después de la remisión en pacientes de edad avanzada no ha quedado claramente definido debido a que la citarabina en dosis altas puede ser muy toxica y difícil de tolerar, por lo que su uso debe estar limitado a pacientes con buena función renal y sin marcadores sugestivos de enfermedad de alto riesgo, usándose a dosis intermedias.

d) Atención de apoyo

De acuerdo con la información brindada por Kasper & et al en 2016: *“las medidas diseñadas para apoyar a los pacientes durante varias semanas de neutropenia y trombocitopenia son determinantes para el éxito del tratamiento de la AML”*. Se deben realizar transfusiones de concentrados de plaquetas para mantener un recuento plaquetario mínimo  $\geq 10,000/\mu\text{L}$ , y niveles más altos en pacientes con fiebre y episodios de hemorragia activa; también se



---

aconseja la transfusión de células empacadas para mantener una hemoglobina > 8g/100 mL. Si el paciente presenta hemorragia activa, coagulación intravascular diseminada o insuficiencia cardiaca congestiva requiere de transfusiones de células empacadas para aumentar los niveles de hemoglobina.

En 2016 Kasper & et al. brindaron la siguiente información:

La neutropenia puede ser parte del cuadro clínico inicial o un efecto secundario de la quimioterapia en el paciente con AML. Por tanto, las complicaciones infecciosas se mantienen como la principal causa de morbilidad y muerte durante la quimioterapia de inducción y posterior a la remisión de AML. Es probable que sea provechosa la profilaxis antibacteriana y antimicóticas en ausencia de fiebre. Si el individuo es seropositivo para virus herpes simple o varicela-zóster, debe iniciarse profilaxis antiviral.

La mayoría de paciente con AML presentan fiebre, y se documentan infecciones en la mitad de ellos, el inicio temprano de antibacterianos de amplio espectro y antimicóticos han ayudado a reducir el número de pacientes que mueren por complicaciones infecciosas, de acuerdo con Kasper & et al. (2016):

Los regímenes antibióticos empíricos aceptables son monoterapia con imipenem-cilastatina, meropenem, piperacilina/tazobactam o una cefalosporina de amplio espectro con cobertura contra pseudomonas (cefepima o ceftazidima). En los casos complicados o resistentes debe considerarse la combinación de un aminoglucósido con una penicilina contra pseudomonas (p. ej., piperacilina) o un aminoglucósido combinado con una cefalosporina de amplio espectro con efecto contra pseudomonas.

Se debe evitar el uso de aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal, y agregar vancomicina en pacientes neutropénicos con infección de catéter venoso central, con hemocultivos positivos para bacterias grampositivas antes de la identificación final o colonización confirmada de neumococos resistentes a penicilina y cefalosporinas, o *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Debe considerarse el inicio de tratamiento antimicótico si la fiebre persiste 4 ó 7 días después del inicio de la antibioticoterapia empírica.

El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes, ha servido para intentar reducir las tasas de infecciones después del inicio de la quimioterapia, sin embargo su uso es controversial debido a que no se ha comprobado una reducción significativa de las mismas, ni hospitalizaciones más breves. Generalmente se utilizan los factores



---

estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos y los factores estimulantes de colonias de granulocitos que buscan acelerar la recuperación de los neutrófilos después de iniciar la quimioterapia de inducción.

e) Tratamiento para las recaídas y resistencia farmacológica

Si bien la quimioterapia citotóxica de inducción ayuda a reducir la carga del tumor hasta lograr los criterios actuales de remisión completa, la mayoría de pacientes con AML finalmente mueren por la enfermedad debido a una recaída evidente en clínica. En 2018 Rodgers & Young expresaron que: *“un 25% de los pacientes de menor edad muestran resistencia a la quimioterapia de inducción estándar”*; sin embargo se ha demostrado que con el régimen de 7 y 3 entre un 65 y 75% de los pacientes jóvenes y un 50 a 60% de pacientes ancianos alcanzan la remisión completa, de acuerdo con Kasper & et al (2016): *“dos tercios logran la CR después de un solo curso terapéutico y un tercio necesita dos cursos”*.

Aproximadamente el 50% de los pacientes que no logran la remisión completa tienen una leucemia resistente a fármacos, y el otro 50% tiene complicaciones letales de aplasia medular o recuperación inadecuada de las células madre normales; de acuerdo con Rodgers & Young (2018) la recaída clínica puede originarse por:

- Enfermedad sensible a quimioterapia que se trató parcialmente y reaparece, a veces con mutaciones genéticas adicionales
- Una subclona, derivada de la misma clona fundadora que la clona predominante, al principio presente a frecuencia baja, pero a la cual se da una ventaja clonal durante el tratamiento debido a la sensibilidad disminuida a la quimioterapia
- Generación de novo de AML debido a toxicidad por el tratamiento.

Para los pacientes con una primera remisión completa de más de 12 meses es razonable iniciar un nuevo tratamiento de inducción con el régimen original, sin embargo en aquellos cuya remisión inicial sea de un tiempo más corto la prioridad es dar un tratamiento en estudio clínico, como los inhibidores de FLT3, inhibidores de la IDH, fármacos hipometilantes, inmunoterapia o anticuerpos conjugados.

De acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“cuando se trata AML con recaída o resistente a tratamiento con intención curativa, el objetivo final de la terapia por lo general es un alo-HCST”*. Sin embargo se ha demostrado que el alotrasplante no es beneficioso en leucemias



---

de factor de unión central con recaída, debido a que disminuye la supervivencia, lo ideal sería utilizar fármacos hipometilantes, que sirvan de puente hasta lograr el alotrasplante o como un cuidado paliativo en aquellos que no desean una terapia intensiva.

El pronóstico de pacientes con recaídas es generalmente funesto, debido a que en caso de lograrse una segunda remisión completa tiende a ser más corta, por lo que se sugiere considerarlos para estrategias innovadoras en estudios clínicos.

f) Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de la AML curable, cerca del 85% de los pacientes logran la supervivencia prolongada con los tratamientos actuales, de acuerdo con la información proporcionada por Kasper & et al (2016):

Desde hace tiempo está demostrado que la leucemia promielocítica aguda responde a la citarabina y daunorrubicina, pero los pacientes tratados antes con estos fármacos solos a menudo murieron por la coagulación intravascular diseminada inducida por la liberación de componentes de los gránulos de las células leucémicas afectadas por la quimioterapia.

Actualmente el pronóstico de los pacientes con APL ha cambiado mucho con la introducción de la tretinoína, fármaco que permite la diferenciación de las células leucémicas que poseen translocación de segmentos entre los cromosomas 15 y 17, destruyendo en ellas el gen RARA que codifica para un receptor de ácido retinoico, disminuyendo así el riesgo de coagulación intravascular diseminada; sin embargo este tratamiento causa una nueva complicación que se denomina síndrome por diferenciación de APL, este se caracteriza por la presencia de: *“fiebre, retención de líquidos, disnea, dolor torácico, infiltrados pulmonares, derrames pleurales y pericárdico, e hipoxemia”* (Kasper, Fauci, Hauser, & et al, 2016). Este síndrome se produce por la adhesión de las células neoplásicas diferenciadas al endotelio vascular de los pulmones, se trata generalmente con glucocorticoides (dexametasona 10 mg IV c/12 horas), quimioterapia y medidas de apoyo.

En 2016 Kasper & et al. explicaron que: *“la tretinoína (45 mg/m<sup>2</sup> al día por vía oral hasta que se documente la remisión) más quimioterapia concurrente basada en una antraciclina parece el tratamiento más efectivo para APL, produce tasas de CR de 90 a 95%”*. El trióxido de arsénico es un fármaco con actividad antileucémica importante y se encuentra en estudio para ser parte del tratamiento inicial contra la APL, se ha demostrado que es útil después de la remisión completa y antes de la consolidación del tratamiento con una antraciclina,





sin embargo puede generar un síndrome por diferenciación de APL en pacientes en régimen de inducción o para tratamiento de recaídas.

De acuerdo con Kasper & et al. (2016): *“la combinación de tretinoína, trióxido de arsénico, quimioterapia y gemtuzumab ozogamicina producen respuestas favorables en pacientes con APL de riesgo alto al momento del diagnóstico”*; en pacientes de bajo riesgo se aconseja utilizar la combinación de tretinoína y trióxido de arsénico sin quimioterapia. Por último la vigilancia secuencial de RT-PCR para el gen PML RARA se ha convertido en un estándar para la vigilancia posterior a la remisión, sobre todo en pacientes con alto riesgo.

#### D. Leucemia Linfoide Aguda

##### 1. Definición y epidemiología

La leucemia linfoblástica aguda es definida como: *“una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causar la muerte por hemorragia y/o infección.”* (Sociedad Argentina de Hematología, 2013)

La definición anterior se complementa con la proporcionada por Lichtman & et al. (2014), quienes describen la leucemia linfocítica aguda como: *“una enfermedad neoplásica de linfocitos inmaduros o células progenitoras de linfocitos tanto de linaje de células B como T”*. De acuerdo con la información brindada por Labardini & et al. (2007) del Instituto Nacional de Cancerología de México: *“La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica.”*

En relación a su epidemiología la leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia muy frecuente en niños, corresponde al 25% de los cánceres infantiles, sin embargo se ha demostrado una incidencia importante en pacientes de entre 25 y 30 años y mayores de 45, por lo general es más frecuente en pacientes de sexo masculino y de etnia caucásica. De acuerdo con la información proporcionada por la Sociedad Argentina de Hematología (2013):

La leucemia linfoblástica aguda se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes < de 20 años ( $\pm 60\%$ ) y el segundo a partir de los 45 años de edad





---

(20%). Representa el 75 – 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años y el 20% de las de edad adulta.

De acuerdo con Alonso & Alegre (2014): *“se reportan 3 casos por cada 100,000 habitantes al año, su incidencia máxima se produce entre los 25 y 30 años con predominio en los varones, el 75% son de estirpe B”*.

Para poder brindar datos epidemiológicos de la población de Guatemala se consultó el trabajo de tesis de Vásquez Mazariegos (2017) titulado *Leucemia Aguda: Características Clínicas y Respuesta a la Quimioterapia de Inducción*, realizado en la ciudad de Guatemala, donde se estableció que: *“la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de leucemia más frecuente en niños (43.42%) y adultos (56.57%), residentes en el departamento de Guatemala”*.

La *American Cancer Society* (2020) estima que: *“para el año 2020 la leucemia linfoblástica aguda reportará un aproximado de 6150 nuevos casos y 1520 muertes”*.

## 2. Etiología y patogenia

Algunas enfermedades genéticas como el Síndrome de Down predisponen el desarrollo de ALL donde el riesgo relativo esta aumentado entre 15 y 30 veces; también se ha demostrado una incidencia elevada en pacientes con otros síndromes de inmunodeficiencia y de roturas cromosómicas. De acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“Se han propuesto factores de riesgo de exposición ambiental aunque, con excepción de las radiaciones ionizantes, se ha demostrado que pocos tienen una participación causal.”*

Las alteraciones cromosómicas adquiridas limitadas a los linfoblastos son la principal causa de la ALL, generalmente estas son hiperploidias y translocaciones cromosómicas que en gran parte de los casos son de origen prenatal; de acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“los genes implicados en la leucemogénia con frecuencia son factores de transcripción que se expresan en tejidos hematopoyéticos”*.

De acuerdo con Lichtman & et al. (2014):

El inicio y avance de la ALL son consecuencia de mutaciones sucesivas que alteran las funciones celulares, incluidos incremento de la capacidad de autorrenovación, subversión del control de la proliferación normal, bloqueo en la diferenciación e incremento en la resistencia a las señales de muerte celular (apoptosis).



Se ha descrito que pacientes con síndromes genéticos que puedan afectar la estabilidad genómica o la capacidad de reparación del ADN como la ataxia-telangiectasia, Síndrome de rompimiento de Nijmegen o el Síndrome de Bloom tienen un elevado riesgo de desarrollar ALL.

De acuerdo con Lichtman & et al (2014): *“se han descrito polimorfismos prenatales de un solo nucleótido (SNP, single-nucleotide polymorphism), de línea germinal del gen ARID5B, este se ha relacionado con precursores de células B hiperploides de ALL en la infancia”*. Se cree que algunas leucemias son de origen prenatal debido a que se han identificado genes de fusión específicos de leucemia y la leucemia concordante en gemelos idénticos, como lo son el MLLAF4 y ETV6-RUNX1.

La edad máxima de aparición de la ALL en niños se da entre los 2 y 5 años, identificándose mayor prevalencia en sociedades industrializadas y prósperas, se han determinado dos hipótesis basadas en infecciones tratando de explicar este fenómeno, la primera acerca de la infección tardía sugiere que los pacientes con un clon preleucémico adquirido antes del nacimiento en primera instancia han estado poco o nada expuestos a infecciones comunes en los primeros años de vida, debido a que se desarrollan en un ambiente higiénico; la segunda explica como la exposición de esta población susceptible o no inmune, a infecciones comunes por primera vez después de mezclarse con los portadores, permite que se desarrolle la enfermedad leucémica.

### 3. Clasificación

La clasificación de la FAB fue la más utilizada para clasificar a la leucemia linfoblástica aguda en base a la morfología celular, sin embargo actualmente se encuentra en desuso debido a que la Organización Mundial de la Salud propuso una nueva clasificación específica para el año 2008, en la siguiente sección se brinda información de ambas clasificaciones.

#### a) Clasificación de la FAB

La FAB (French-American-British) clasifica a la leucemia linfoblástica en tres subtipos los cuales son el L1, L2 y L3, basado en las características celulares observadas por medio de un microscopio.



---

De acuerdo con la información brindada Seiter (2020): *“en el subtipo L1 se presentan células con cromatina homogénea, un núcleo de una morfología regular, un nucléolo pequeño o ausente y citoplasma escaso, este subtipo representa entre el 25 y 30% de los casos en adultos.”*

El subtipo L2 de la ALL por otro lado se caracteriza por presentar células largas y heterogéneas, núcleos irregulares, nucléolos largos y cromatina heterogénea, es el subtipo más común debido a que representa el 70% de los casos en adultos. Por último en el subtipo L3 se presentan células largas y homogéneas con varios nucléolos, un citoplasma que se torna de color azul al momento de la tinción, con evidencia ocasional de vacuolización del citoplasma que llega hasta el núcleo, este subtipo representa entre el 1 y 2% de los casos totales.

#### b) Clasificación de la OMS

En el año 2008 la OMS presentó una nueva clasificación para la leucemia linfoblástica aguda, que desplazó el uso de la antigua clasificación de la FAB, debido a que esta última no solo se basa en la morfología celular, sino que también evalúa las características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares, de acuerdo con Seiter (2020):

La OMS clasifica los subtipos L1 y L2 de ALL como precursores B de leucemia linfoblástica/linfoma linfoblástico o precursores T de leucemia linfoblástica/linfoma linfoblástico, dependiendo del origen celular. El subtipo L3 de la ALL es incluido en el grupo de células B maduras neoplásicas, como un subtipo del linfoma/leucemia de Burkitt.

Para complementar la información anterior se consultó con la Sociedad Argentina de Hematología (2013), que expresaron lo siguiente:

La evaluación del fenotipo inmunológico por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) define el linaje celular comprometido y es fundamento para la clasificación actual de las entidades clínicas biológicas que plantea la OMS. Actualmente se dispone de estrategias de screening para identificar la línea involucrada: B, T o mielóide con marcadores de línea conservados en toda la ontogenia.

Actualmente la leucemia de Burkitt es clasificada como una neoplasia de células B maduras al igual que el linfoma de Burkitt por lo que, el abordaje terapéutico es diferente. En el año 2016 la OMS presentó una clasificación revisada donde se agregaron 2 entidades nuevas provisionales para la leucemia linfoblástica de células B, la primera fue la leucemia



linfoblástica/linfoma B similar a BCR-ABL1 que de acuerdo con Seiter (2020): “*reporta un subtipo de pronóstico pobre de leucemia linfoblástica aguda en la infancia con un gen de perfil de expresión similar al de la ALL con Cromosoma Philadelphia positivo*”; y la segunda la leucemia linfoblástica aguda de células B con amplificación intracromosomal del cromosoma 21, donde se revelan 5 copias del gen RUNX1, generalmente este subtipo ocurre en niños y el pronóstico es poco favorable.

En la siguiente sección se presenta la clasificación actual descrita por la OMS entre 2008 y 2016.

- Leucemia/linfoma linfoblástico B, por lo demás no especificado (NOS)

De acuerdo con la información proporcionada por el Instituto Nacional de Cáncer de Maryland (2020):

La leucemia/linfoma linfoblástico B NOS es una neoplasia de los precursores de células linfoides del linaje B, donde generalmente se evidencia la presencia de células blásticas de pequeño o mediano tamaño con citoplasmas escasos, cromatina condensada o dispersa, y nucléolo discreto; generalmente infiltra la médula ósea y la sangre, y ocasionalmente se presenta con afectación primaria nodal o extranodal.

Esta leucemia es más frecuente en niños, específicamente en los menores de 6 años (75% de los casos) y equivale al 10% del total de leucemias linfoblásticas. Se produce con mayor frecuencia en pacientes masculinos, y la supervivencia es generalmente favorable en niños (80%), sin embargo el pronóstico en adultos depende de la edad o la presencia de enfermedades comórbidas.

- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1

Este tipo de B-ALL ocurre tanto en adultos como en niños sin embargo es más común en el primer grupo, los blastos albergan una translocación entre los oncogenes ABL1 del cromosoma 9 y el BCR del cromosoma 22, produciendo la transcripción de una proteína de fusión denominada como p190 BCR-ABL en niños y p210 BCR-ABI1 en adultos; el pronóstico de la enfermedad generalmente es poco favorable.

- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (v; 11q23.3) con gen KMT2A reordenado

De acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer de Maryland (2020):



---

La leucemia/linfoma linfoblástico B con t (v; 11q23.3) es una neoplasia de los linfoblastos que compromete al linaje de células B donde el blasto alberga una translocación entre el oncogén KMT2A (también llamado MLL) en la banda 11q23/3 y cualquiera de una gran cantidad de parejas de fusión. Las leucemias que tienen una delección del segmento 11q23.3 sin KMT2A reasignado no se incluyen en este subgrupo.

- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (12; 21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1

Este tipo de B-ALL se caracteriza por presentar células blásticas que albergan una translocación entre el oncogén ETV6 que se encuentra presente en el cromosoma 21 y el oncogén RUNX1 presente en el cromosoma 12, es más frecuente en niños y equivale al 25% de todos los casos de ALL, el pronóstico de esta enfermedad es favorable en el 90% de los casos.

- Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidia

Este tipo de B-ALL es una neoplasia que se produce cuando las células blásticas contienen en su cariotipo entre 50 a 65 cromosomas, normalmente no se evidencia la presencia de translocaciones u otras anomalías estructurales. Es más común en niños y equivale al 25% de todos los casos de ALL, el pronóstico es favorable con un porcentaje de curación mayor del 90%.

- Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidia

La B-ALL con hipodiploidia es una neoplasia que se caracteriza por células blásticas del linaje B que contienen en su cariotipo menos de 46 cromosomas, la hipodiploidia está dividida en 4 subtipos, en 2020 el Instituto Nacional de Cáncer de Maryland la clasificó así:

1. ALL casi haploide (con 23 a 29 cromosomas)
2. ALL con hipodiploidia leve (con 33 a 39 cromosomas)
3. ALL con hipodiploidia severa (con 40 a 43 cromosomas)
4. ALL casi diploide (con 44 a 45 cromosomas), esta definición usualmente no es incluida por lo menos para propósitos terapéuticos.

Es más frecuente en la infancia con muy pocos casos reportados en pacientes adultos, equivale al 5% de las ALL, está asociada a un pronóstico poco favorable.



- 
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (5; 14) (q31.1; q32.1); IGH-IL3

Este tipo de B-ALL es una neoplasia que se caracteriza por el transporte por parte de los blastos de una translocación entre los oncogenes IL3 del cromosoma 5 y el IGH del cromosoma 14, que da como resultado una variante con eosinofilia. Equivale a menos del 1% de todas las ALL y puede ocurrir tanto en niños como en adultos, el pronóstico generalmente es desfavorable, con muy pocos casos reportados de pacientes que han sobrevivido.

- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (1; 19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1

Esta neoplasia se caracteriza por presentar una translocación entre los oncogenes TCF3 del cromosoma 19 y el PBX1 del cromosoma 1 que afecta a las células del linaje B, es más común en adultos que en niños y equivale al 25% de todas las ALL, es la que peor pronóstico clínico presenta, sin embargo en niños se han evidenciado mayores tasas de supervivencia

- Entidad Provisional: Leucemia/linfoma linfoblástico B tipo BCR-ABL1

Esta entidad fue introducida de manera provisional por la OMS en el año 2016, es un subtipo de ALL relativamente común debido a que presenta una incidencia de entre el 7 a 25% de los casos reportados. De acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer de Maryland (2020):

Esta entidad es más común en pacientes con Síndrome de Down y solo evidencia una única translocación CRLF2. Es un diagnóstico de exclusión. Después de la exclusión de distintas entidades. El perfil de expresión genética es el "gold standard" para el diagnóstico de la ALL-B parecida a BCR-ABL1. El cariotipo y la técnica FISH puede ser útil en descartar otras entidades.

Esta entidad se caracteriza por un patrón de expresión genética parecida al de B-ALL con translocación BCR-ABL1 pero sin presentar la transcripción de la proteína de fusión, de acuerdo con la información proporcionada por el Instituto Nacional de Cáncer de Maryland (2020): *"esta entidad transporta una larga cantidad de genes activadores de quinasas reordenados involucrando principalmente a la clase ABL, JAK/STAT y/o la vía RAS"*. El pronóstico de esta enfermedad es generalmente poco favorable.



- 
- Entidad provisional: Leucemia/linfoma linfoblástico B con iamp21

Esta rara entidad se describe con frecuencia en niños mayores, generalmente pueden presentar pancitopenia o una elevación media de los glóbulos blancos en el hemograma, el diagnóstico se realiza mediante estudios genéticos para identificar 3 o más señales RUNX1 en un cromosoma marcado. Este tipo de ALL puede presentar distintas características citogenéticas que incluyen la ganancia de un cromosoma X, anomalías del cromosoma 7, deleciones de los genes RB1 y/o ETV6, y reordenamientos del gen CRLF2. Este subtipo representa entre el 1 y 2% de las B-ALL con un pronóstico generalmente poco favorable.

- Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de células T tempranos

Este tipo de ALL es una entidad de alto riesgo recientemente reconocida, que involucra células T inmaduras del timo en estado de diferenciación, inicialmente emigran a este desde la médula ósea provenientes de las células madre, reteniendo cierto nivel de multilineaje pluripotencial. En relación a la expresión génica las células T inmaduras comparten ciertas similitudes con las células madre y los progenitores mieloides, por lo que el diagnóstico debe realizarse mediante inmunofenotipificación de células leucémicas. También se han documentado mutaciones en el gen NOTCH1, FLT3 y DNMT3A. Esta neoplasia equivale al 11 y 12% de las ALL en la niñez y al 7.4% en adultos, generalmente el pronóstico de la enfermedad es poco favorable.

- Leucemia/linfoma linfoblástico de células NK

De acuerdo con la información proporcionada por Sedick & et al. (2017):

La leucemia/linfoma de células precursoras NK es un tumor hematopoyético raro definido en la clasificación de la OMS del 2008 bajo la categoría de leucemias agudas de linajes ambiguos. El diagnóstico de esta leucemia se considera cuando se expresa CD56 junto con marcadores asociados a células T inmaduras como el CD2 y CD7 con la ausencia de marcadores para células B y mieloides. Los genes del receptor de células T e inmunoglobulina deben corresponder a la configuración de la línea germinal, a la vez la leucemia de células dendríticas plasmocitoides debe ser descartada.

Debido a la rareza de esta neoplasia es muy difícil realizar un diagnóstico patológico preciso ya que los marcadores de progenitores de células T NK pueden expresar los mismos que otros tipos de T-ALL como el caso del CD7, CD2, CD5 y CD3.



---

#### 4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la ALL pueden ser agudas e insidiosas, generalmente ayudan a indicar el grado de insuficiencia de la médula ósea y la diseminación extramedular, de acuerdo con Lichtman & et al. (2014): *“son característicos los signos o síntomas de anemia, por ejemplo, palidez, fatiga y letargo, y en la población de pacientes mayores, disnea, mareo o angina de pecho”*. Los pacientes pueden evidenciar signos o síntomas de trombocitopenia (petequias y/o áreas de equimosis), y de tendencia hemorrágica (gingivorragia o hemorragia conjuntival) que pueden agravarse con la presencia de fiebre o infección. La fiebre en la mitad de los pacientes puede ser inducida por las citocinas pirógenas como las interleucinas 1 y 6, y el factor de necrosis tumoral, sustancias liberadas por las células leucémicas; generalmente se resuelve 72 horas después de iniciar la quimioterapia de inducción.

Aproximadamente tres cuartas partes del total de pacientes presentan hepatoesplenomegalia y/o linfadenopatía, especialmente el grupo pediátrico, a la vez pueden cursar con dolor óseo o articular secundario a la infiltración de células leucémicas o a la necrosis de la médula ósea.

De acuerdo con la información proporcionada por Lichtman & et al. (2014):

Los signos y síntomas menos frecuentes incluyen los derivados de la afectación del CNS por células leucémicas (p. ej., cefalea, vómitos, trastornos del funcionamiento mental), el sistema colector renal (oliguria, anuria), oculares (diplopía, pérdida de la visión), las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz), los nervios periféricos (parálisis de los nervios craneales), la piel (cutis leucémico) o las venas dorsales y los nervios sacros (priapismo). En casos raros, una masa epidural de células leucémicas puede comprimir la médula espinal.

Algunos pacientes masculinos pueden cursar con infiltración testicular u obstrucción linfática por células leucémicas que se evidencia con el agrandamiento indoloro del escroto. Alrededor del 8 y 10% de los pacientes pediátricos y el 15% de adultos puede presentar una masa mediastinal anterior que puede comprimir en ciertas ocasiones los grandes vasos y la tráquea lo suficiente para causar un síndrome mediastinal superior.

#### 5. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda es necesario en primera instancia elaborar una historia clínica adecuada enfocándose en: la edad del paciente,





---

presencia de comorbilidades, antecedentes de familiares en primer grado que hayan padecido leucemia, antecedentes laborales relacionados con exposición a radiación ionizante; y presencia de síntomas como dolor óseo o articular, fiebre, astenia, fatiga, y tendencia hemorrágica. En segundo lugar es importante realizar un examen físico exhaustivo buscando signos de trombocitopenia como áreas de equimosis o petequias, así como de tendencia hemorrágica evidenciada por la presencia de gingivorragia y/o hemorragia conjuntival; se debe descartar también la presencia de adenopatías, y aumento de tamaño en las dimensiones del hígado y/o el bazo. En pacientes masculinos es importante evaluar el área genital para descartar el agrandamiento del escroto que pueda sugerir infiltración leucémica. Se debe realizar un adecuado examen neurológico, para descartar signos de infiltración a sistema nervioso central.

En relación a los estudios de gabinete es necesario solicitar en primera instancia una hematología completa, donde se espera encontrar presencia de anemia, neutropenia y trombocitopenia, datos que reflejan la magnitud de la enfermedad debido al reemplazo de la médula ósea por linfoblastos leucémicos, es posible encontrar especialmente en pacientes masculinos trombocitosis con valores  $> 400 \times 10^9/L$ . De acuerdo con Lichtman & et al. (2014):

En la biometría hemática de 20 a 40 % de los pacientes exhibe cifras de neutrófilos por debajo de  $< 0.5 \times 10^9/L$ . Los pacientes pueden presentar recuentos de leucocitos de entre 0.1 y  $1500 \times 10^9/L$  en más de 10%  $> 100 \times 10^9/L$  con células blásticas circulantes.

Se debe solicitar un frote periférico sanguíneo, debido a que, es útil para evidenciar la presencia de blastos en sangre, al momento de efectuar la tinción el 70% de estos se tiñen con ácido peryódico de Schiff, suelen ser positivos para desoxinucleotidasa terminal y negativos para mieloperoxidasa y esterasa no específica; sin embargo en el 16% de pacientes no se visualizan células blásticas al momento del análisis, por lo que siempre se debe solicitar un aspirado y biopsia de médula ósea para llegar al diagnóstico. Se deben realizar niveles séricos de inmunoglobulinas, de acuerdo con la información proporcionada por Lichtman & et al. (2014): *“los niveles séricos de inmunoglobulina (en especial IgA e IgM) disminuyen en aproximadamente un tercio de los casos infantiles, sobre todo asociados con ALL de células B”*.



---

Es importante solicitar una química sanguínea con: transaminasas, creatinina, BUN, glucosa, ácido úrico, fósforo, potasio, cloro, sodio, y LDH; debido a que es posible evidenciar niveles séricos elevados de deshidrogenasa de ácido láctico (LDH) secundarios a la carga tumoral; y un incremento de la creatinina, el fósforo y el nitrógeno de urea en pacientes con afección renal previa. De acuerdo con la información proporcionada por Lichtman & et al. (2014): *“entre las anomalías de laboratorio menos frecuentes se incluyen la hipercalcemia, hiperuricemia, elevación sérica de transaminasas o uremia”*; por lo que la alteración de estos valores se produce en condiciones específicas, el ácido úrico se eleva en pacientes que tienen una gran carga leucémica, el calcio por la secreción de una hormona similar a la paratiroidea producida en los blastos, las transaminasas en casos de infiltración hepática y la urea en casos de infiltración renal.

Con relación a los estudios de imagen es importante solicitar: una radiografía de tórax para descartar la presencia de masa mediastinal y/o agrandamiento del timo, radiografía de huesos largos para descartar osteólisis, osteoesclerosis u osteopenia; y radiografía de columna vertebral para revelar colapso vertebral.

Es esencial el estudio y análisis del líquido cefalorraquídeo debido a la elevada incidencia de afectación del sistema nervioso central, la leucemia del sistema nervioso central es definida por: *“la presencia de cuando menos 5 leucocitos por microlitro de CSF o parálisis de nervios craneales, las células blásticas leucémicas en el CSF se asocian con mayor riesgo de recurrencia en el CNS”* (Lichtman, Kaushansky, Kipps, & et al, 2014). Es importante realizar una preparación adecuada a los pacientes antes de efectuar una punción lumbar, debido a que en caso de resultar traumática se produce contaminación inmediata del líquido cefalorraquídeo, reduciendo significativamente la respuesta al tratamiento. Para reducir el riesgo se aconseja transfundir plaquetas en caso de documentarse trombocitopenia, y asegurar que el personal clínico más experimentado realice el procedimiento cuando el paciente se encuentre bajo efectos de anestesia general o sedación profunda.

Para confirmar el diagnóstico de ALL se deben visualizar linfoblastos en el microscopio durante el análisis del aspirado de médula ósea, que correspondan por lo menos al 20% del total de células observadas; a la vez es importante solicitar citometría de flujo, análisis citogenético, inmunohistoquímica; y estudios moleculares para identificar los subtipos así



---

como los factores pronósticos de la enfermedad. De acuerdo con la información proporcionada por Lichtman & et al (2014): *“El análisis de una tinción de Wright-Giemsa es insuficiente para diferenciar entre la ALL y alguna leucemia mieloide aguda, por lo que el Inmunofenotipo de las células leucémicas facilita la distinción entre subtipos inmunológicos de ALL”*

#### 6. Pronóstico de la enfermedad

El pronóstico de los pacientes que padecen ALL depende de varios factores como: la edad, comorbilidades asociadas, cantidad inicial de linfoblastos documentada, subtipo de ALL, presencia de infiltración extramedular, anomalías genéticas de base y lentitud en la remisión completa después del tratamiento inicial.

De acuerdo con la información proporcionada por Rodgers & Young (2018):

La edad es un determinante importante del pronóstico, y la evolución es peor en lactantes y adultos que en niños. Un recuento inicial de leucocitos más alto y la presencia de afección del SNC por leucemia también determinan enfermedad de riesgo más elevado.

La respuesta temprana al tratamiento de inducción después de 4 a 6 semanas es un factor altamente predictivo sobre el resultado en niños y adultos a largo plazo. Los adultos con ALL se clasifican en dos grupos para establecer el pronóstico, los cuales son: el grupo de riesgo estándar y grupo de alto riesgo. El riesgo estándar equivale a pacientes menores de 60 años, con hiperdiploidia documentada en los blastos sin anomalías citogenéticas adversas, estos pacientes tiene una supervivencia esperada del 60%; mientras que el grupo de alto riesgo equivale a pacientes mayores de 60 años, con anomalías citogenéticas observadas en la enfermedad de riesgo alto pediátrica, cifras de leucocitos superiores a  $50 \times 10^9/L$  en la presentación inicial, hipodiploidia y respuesta inicial deficiente a la terapia de inducción, la supervivencia esperada es del 40%.

El análisis genómico se ha convertido en una herramienta útil para identificar alteraciones moleculares y citogenéticas asociadas a un mal pronóstico, que a su vez ha permitido establecer protocolos terapéuticos específicos, de acuerdo con la información proporcionada por Rodgers & Young (2018): *“esto permite discriminar mejor el subtipo diagnóstico, clasificar el riesgo y predecir la respuesta al tratamiento”*. En 2017 Moraleda Jiménez expresó que: *“muchos subtipos considerados desfavorables hace unos años*



---

*mejoraron sustancialmente su supervivencia cuando se trataron con protocolos más intensivos o específicos”*

## 7. Tratamiento

De acuerdo con Ruiz Argüelles (2009): *“las características iniciales del enfermo con LAL permiten predecir con cierta seguridad la respuesta a la terapéutica y las posibilidades de supervivencia prolongada o curación”*. Existen muchos regímenes de quimioterapia eficaces en niños y adultos, de acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“el tratamiento se estratifica por las manifestaciones clínico-patológicas y debe ser aplicado por médicos familiarizados con regímenes específicos de subtipo”*. En la siguiente sección se brinda información acerca del tratamiento para la ALL en diferentes fases, así como la valoración inicial y la terapéutica de apoyo.

### a) Valoración Inicial

Al momento de confirmarse el diagnóstico de ALL en un paciente es necesario iniciar el tratamiento lo más pronto posible, sin embargo se debe realizar una valoración inicial para verificar las condiciones del corazón, riñones e hígado; y para descartar la presencia de infecciones, hiperleucocitosis, anemia, trombocitopenia y complicaciones metabólicas, con el fin de abordarlas oportunamente antes de iniciar la quimioterapia.

En caso de confirmarse complicaciones metabólicas como la hiperuricemia o hiperfosfatemia, deben tratarse antes de iniciar la quimioterapia de inducción, de acuerdo a Lichtman & et al. (2014): *“la hiperuricemia se puede tratar con alopurinol (300 mg/d) o rasburicasa (urato oxidasa recombinante)”*; el alopurinol ayuda a disminuir el anabolismo y catabolismo de las mercaptopurinas inhibiendo la xantina oxidasa y agotando el fosforribosil pirofosfato intracelular, mientras que la rasburicasa ayuda a descomponer el ácido úrico en alantoína que es un metabolito más fácil de excretar debido a que es entre 5 a 10 veces más soluble que el ácido úrico. Por otro lado la hiperfosfatemia debe tratarse con un fijador de fosfato como el hidróxido de aluminio o el carbonato de calcio.

De acuerdo a Lichtman & et al (2014):

La hiperleucocitosis ( $>100 \times 10^9$  leucocitos/L) generalmente se trata con leucoforesis o transfusión de intercambio en niños pequeños, sin embargo la terapia de preinducción con glucocorticoides en dosis bajas, junto con vincristina y ciclofosfamida en casos de ALL de



---

células B, es un método fiable para reducir la hiperleucocitosis. Se aconseja la hidratación y alcalinización de la orina mediante la administración de bicarbonato de sodio para reducir el riesgo de nefropatía por urato durante la quimioterapia de inducción.

En caso de documentarse fiebre y neutropenia, es necesario iniciar el tratamiento con antibioticoterapia de amplio espectro para prevenir infecciones, a la vez se aconseja la profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con trimetropim-sulfametoxazol por 2 ó 3 semanas, incluso se indica administrarlo 2 semanas después de inducida la remisión y continuar hasta 6 semanas al finalizar la quimioterapia. En pacientes inmunocomprometidos es necesario extremar las medidas de precaución para evitar infecciones como: restringir el consumo de verduras crudas o frutas con cáscara, y evitar el contacto con personas que presenten infecciones evidentes.

De acuerdo con Alonso & Alegre (2014): “*se debe colocar un catéter venoso central debido a que permite administrar fluidos, transfusiones y la quimioterapia*”. En caso de documentarse anemia o trombocitopenia es necesario iniciar la trasfusión de plaquetas y células empacadas a través del catéter venoso central, al mismo tiempo si se documenta coagulación intravascular diseminada se aconseja transfundir plasma fresco congelado o crioprecipitados.

Si se evidencia un compromiso de las vías respiratorias se debe administrar oxígeno e iniciar corticoesteroides, en caso de no presentar mejoría se indica el inicio de radioterapia. Si se produce taponamiento cardiaco se debe realizar una pericardiocentesis e iniciar corticoesteroides, mientras que en el síndrome de vena cava superior solo se indica el uso de esteroides.

Si se documenta compresión medular o manifestaciones del sistema nervioso central se aconseja el inicio de corticoesteroides y radioterapia. Por otro lado a pesar que la afección ocular es rara es indicación absoluta de radioterapia temprana como tratamiento.

#### b) Tratamiento de inducción

De acuerdo con la información proporcionada por Ruiz Argüelles (2009), en relación al objetivo del tratamiento de inducción, estableció que: “*pretende destruir la mayoría de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal y el bienestar del paciente, se utilizan fármacos que no afectan mayormente la síntesis del ADN, no producen daño a la*



*médula ósea normal y actúan rápidamente*". Durante el tratamiento de inducción se indica la hospitalización del paciente con el fin de prevenir infecciones y de administrar productos hemáticos en caso de ser necesario.

El régimen de inducción tanto en niños como en adultos consiste en administrar de 3 a 5 medicamentos en ciclos de 28 días, sin embargo en adultos existe la alternativa del régimen hiper-CVAD que consiste en repetir de forma alternada dos ciclos de quimioterapia intensiva para llegar a un total de ocho. Es aconsejable el uso de esteroides durante siete días antes de iniciar la quimioterapia con el fin de reducir de manera gradual el tumor y determinar la respuesta temprana, de acuerdo con Alonso & Alegre (2014): *"los esteroides permiten completar el estudio citogenético y molecular antes de iniciar el tratamiento específico."*

En 2017 Moraleda expresó lo siguiente: *"la combinación básica es la asociación de vincristina, prednisona y L-asparaginasa, que se administra a lo largo de 4 semanas. En los grupos de alto riesgo se asocia daunorrubicina y otros fármacos"*. Con este esquema se logra la remisión completa en el 90% de pacientes, la lentitud en la respuesta o la persistencia de enfermedad mínima residual son los dos factores pronósticos más importantes.

De acuerdo con la información proporcionada por Rodgers & Young (2018):

El tratamiento basado en tres fármacos consiste en: la administración de un esteroide como prednisona (40 a 60 mg/m<sup>2</sup>/día) o dexametasona (6 mg/m<sup>2</sup>/día) en dosis divididas por vía oral de 21 a 28 días, vincristina (1.5- 2 mg/m<sup>2</sup>/dosis por vía intravenosa a la semana con una duración de cuatro semanas en los días 0, 7, 14 y 21), L-asparaginasa pegilada (2500 UI/m<sup>2</sup> una dosis al cuarto día).

En los pacientes de alto riesgo se aconseja el uso de 4 o 5 fármacos dependiendo su evolución, inicialmente se aconseja asociar una antraciclina al esquema estándar como doxorubicina (a una dosis de 25-30 mg/m<sup>2</sup>/dosis) o daunorrubicina (25-45 mg/m<sup>2</sup>/dosis) por vía intravenosa una vez a la semana por 4 dosis (días 0, 7, 14 y 21), o una vez al día por 2 o 3 días. Por último se aconseja añadir ciclofosfamida como quinto fármaco a una dosis de 800 a 1200 mg/m<sup>2</sup>/dosis por vía intravenosa únicamente el día 0.

De acuerdo con Alonso & Alegre (2014): *"el estudio de ERM (leucemia mínima residual) el día 14 y al final de la inducción forma parte del análisis de la respuesta al tratamiento"*. La



---

respuesta a la quimioterapia de inducción el día 14 de tratamiento se clasifica en respuesta temprana rápida (M1) y respuesta temprana lenta (M2 o M3); y el día 29 se clasifica en M1 (se produce remisión completa y se puede iniciar la siguiente fase terapéutica) y M3 (se documenta fallo en la inducción se indica reinducción de rescate).

c) Profilaxis del sistema nervioso central

De acuerdo con la información proporcionada por Moraleda Jiménez (2017):

La meningitis leucémica es la forma de recaída de hasta el 60% de los pacientes con ALL si no reciben profilaxis del sistema nervioso central. La quimioterapia sistémica atraviesa mal la barrera hematoencefálica, por lo que los blastos leucémicos pueden permanecer inaccesibles y causar una recaída primero local y luego generalizada.

La profilaxis del sistema nervioso central debe comenzar durante la inducción y se efectúa mediante inyecciones intratecales seriadas de metotrexato ( $12 \text{ mg/m}^2$ ) sin embargo en protocolos más intensivos se indica la triple terapia intratecal que consiste en citarabina, metotrexato e hidrocortisona. Es importante destacar que la citarabina intravenosa sí atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no debe administrarse de forma simultánea al tratamiento intratecal por el riesgo de toxicidad acumulativa. De acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“se pueden utilizar dos esquemas para la administración de metotrexato intratecal, el primero (SNC-1) cada una o dos semanas por 3 dosis, el segundo administración semanal (SNC-2) o bisemanal (SNC-3) al menos por 4 dosis y hasta dos SNC-1 sucesivos”*.

d) Tratamiento posremisión

De acuerdo con la información proporcionada en 2009 por Ruiz Argüelles:

El tratamiento posremisión tiene como objetivo destruir las células residuales que han sobrevivido en la etapa previa, se pueden utilizar medicamentos que afectan la síntesis de ADN e idealmente que puedan destruir células en reposo fuera del ciclo, en la fase G0 del ciclo celular.

Una vez que se alcanza la remisión completa es necesario iniciar la terapia de consolidación e intensificación durante los siguientes meses, sin embargo es necesario realizar una valoración previa del paciente para comenzar los protocolos terapéuticos. Antes de iniciar la fase posremisión se esperan los siguientes resultados: recuento de neutrófilos mayor a  $750/\mu\text{L}$ , trombocitos  $\geq 75,000/\mu\text{L}$ , bilirrubina directa normal para la edad, TGP dos veces





---

menor al límite superior de la normalidad, creatinina sérica normal para la edad y ausencia de infección activa o disfunción orgánica.

De acuerdo con Moraleda Jiménez (2017):

En la LAL existen diversos protocolos que combinan en formas y dosis variables los fármacos útiles (agentes alquilantes como ciclofosfamida, antimetabolitos como el metotrexato o la citarabina en altas dosis, epipodofilotoxinas como el VP-15 y el VM-26, y corticoides), para adaptarlos al riesgo diferencial de cada situación. Acabada esta fase intensiva, se pasa a un tratamiento de mantenimiento con metotrexato intramuscular semanal y mercaptopurina oral, que suele durar de 2 a 3 años.

La terapia de consolidación es el tratamiento administrado inmediatamente después de alcanzar la remisión en la fase de inducción, hasta la restauración de la hematopoyesis normal, generalmente se administran dosis altas de múltiples agentes que se emplean durante la terapia de inducción, sin embargo es necesario clasificar a los pacientes de acuerdo al riesgo para iniciar el protocolo más adecuado.

Existen terapias de consolidación estandarizadas para pacientes adultos con ALL, en los cuales se ha demostrado que el uso de citarabina y daunorrubicina en dosis altas no muestra resultados significativos para mejorar el pronóstico. Es importante destacar que en adultos la dosis de metotrexato debe limitarse a 1.5 a 2 g/m<sup>2</sup> para evitar causar toxicidad excesiva. No hay diferencias significativas en relación al pronóstico entre el uso de la terapia prolongada de cuatro meses con metotrexato, citarabina, tioguanina, ciclofosfamida y L-asparaginasa, y la de corta duración de un mes con ciclofosfamida y L-asparaginasa; sin embargo los agentes alquilantes más favorables en los esquemas de consolidación son la citarabina en dosis altas para enfermedad de riesgo estándar y alto; y el uso de citarabina junto con mitoxantrona en dosis altas para ALL de alto riesgo con translocaciones como la t(4; 11) o el re-arreglo que involucra al gen MLL.

De acuerdo con Rodgers & Young (2018):

Es aconsejable utilizar el protocolo de Berlín-Frankfurt-Muster Study Group (BFM) estándar o potenciado en base al grupo de riesgo, durante la consolidación a partir de la semana 5 que consiste en: ciclofosfamida 1000 mg/m<sup>2</sup>/dosis IV X 2 dosis (días 0 y 14) o (0 y 28), mercaptopurina (6-MP) 60 mg/m<sup>2</sup>/dosis PO 1 vez al día X 28 días (días 0- 27) o (0-13 y 28-41), vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>/dosis IV X 4 dosis (días 14, 21, 42 y 49), citarabina 75 mg/m<sup>2</sup>/dosis





---

IV o SQ (días 1-4, 8-11, 15-18, y 22-25) o (días 1-4, 8-11, 29-32 y 36-39); metotrexato IT semanalmente X 4 dosis (días 1, 8, 15 y 22), de acuerdo a la evolución del paciente y al grupo de riesgo se puede agregar L-asparaginasa pegilada 2500 UI/m<sup>2</sup> IV por dos dosis (días 15 y 43).

El tratamiento de la ALL de línea B madura es decir tipo Burkitt debe tratarse de manera similar a este último, con bloques intensivos repetidos con dosis altas de metotrexato, ciclofosfamida, y citarabina, a la vez se debe administrar anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab y terapia intratecal frecuente.

De acuerdo con Lichtman & et al. (2014): *“la terapia de mantenimiento, o continuación, con frecuencia incluye quimioterapia diaria en dosis bajas administradas durante 2 a 3 años”*. La terapia de mantenimiento involucra la administración semanal de metotrexato por vía oral o intravenosa y dosis diarias de 6-mercaptopurina en pacientes que se mantienen con remisión. Los pulsos intermitentes de vincristina y glucocorticoides ayudan a mejorar la eficacia de los esquemas basados en antimetabolitos. De acuerdo con Rodgers & Young (2018):

Se aconseja administrar prednisona de 40 a 60 mg/m<sup>2</sup>/día o dexametasona 6 mg/m<sup>2</sup>/día en dosis divididas PO X 5 días cada 4 semanas, vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV cada 4 semanas, metotrexato 20 mg/m<sup>2</sup>/dosis PO una vez a la semana, metotrexato IT cada 4-12 semanas X 1-3 años de tratamiento.

En relación a los trasplantes de progenitores hematopoyéticos Moraleda Jiménez (2017) brindó la siguiente información:

El trasplante idealmente debe ser alogénico, de hermano con locus de antígeno de histocompatibilidad (HLA) idénticos, y si no se dispone de él, de un donante no emparentado compatible o de sangre de cordón umbilical. Otra opción es el trasplante haploidéntico, con compatibilidad HLA de solo el 50%, pero posible si se administran altas dosis de ciclofosfamida tras el procedimiento como inmunodepresor.

e) Tratamiento de apoyo

Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento de quimioterapia en cualquiera de sus fases (inducción, consolidación o intensificación) pueden presentar náuseas y vómitos de manera frecuente por lo que, se aconseja administrar antieméticos como profilaxis.



---

El síndrome de lisis tumoral se debe a la destrucción rápida de los blastos que puede generar complicaciones metabólicas potencialmente mortales, este se observa generalmente en las primeras horas o días tras el inicio de la quimioterapia de inducción, por lo que deben realizarse controles séricos de DHL y ácido úrico. De acuerdo con la información proporcionada por Rodgers & Young (2018):

En caso de presentarse un síndrome de lisis tumoral se indica iniciar tratamiento con: alopurinol 100 mg/m<sup>2</sup> por dosis vía oral, 3 veces al día o rasburicasa (que es una alternativa eficaz para el tratamiento de la hiperuricemia extrema, sobre todo cuando hay insuficiencia renal); e hidratación donde se administran líquidos intravenosos a una velocidad de 1.5-2 veces las necesidades de mantenimiento, ajustada para mantener una gravedad específica urinaria de 1.01 o menos y una diuresis normal.

En relación a las transfusiones se aconseja administrarlas en caso de ser necesarias para evitar complicaciones relacionadas con citopenias graves. Se deben administrar trombocitos para prevenir hemorragia intentando mantener un recuento plaquetario > 10,000/μL, sin embargo en caso de realizar intervenciones invasivas, como el caso de una punción lumbar se deben mantener valores mayores a 50,000/μL. Con relación a los eritrocitos se deben evitar transfundir a los pacientes si las cifras de leucocitos son mayores a 100,000/μL debido a que la anemia es un mecanismo compensatorio de la hiperviscosidad por hiperleucocitosis grave; sin embargo si la transfusión fuera necesaria se debe realizar lentamente.

Es importante llevar a cabo profilaxis contra infecciones, se indica la administración de trimetopima/sulfametoxazol para prevenir neumonía por *Pneumocystis jirovecci*, si se documenta fiebre neutropénica se indica iniciar antibióticos de amplio espectro por vía parenteral, en caso de persistir el cuadro después de 5 días de tratamiento se deben iniciar antimicóticos. Es aconsejable realizar controles de la concentración de inmunoglobulina G en pacientes que presenten infecciones a repetición y en caso de documentarse valores bajos se debe iniciar el aporte de inmunoglobulinas a 500 mg/Kg de peso cada cuatro semanas, intentando mantener concentraciones mayores a 500 mg/dL. De acuerdo con la información proporcionada por Rodgers & Young (2018): *“se ha demostrado que el factor estimulante de las colonias de granulocitos durante la inducción mejora la evolución en adultos. Es posible administrar factores de crecimiento mieloides en infecciones micóticas graves, con intención de apresurar la recuperación de los neutrófilos”*.



---

En la profilaxis relacionada con la quimioterapia, se indica administrar un protector gástrico para evitar gastritis durante la administración de corticoesteroides, ácido fólico para prevenir toxicidad por metotrexato, y soluciones oculares a base de corticoesteroides o solución salina para evitar la conjuntivitis asociada a dosis altas de citarabina.

En 2018 Rodgers & Young brindaron la siguiente información acerca de la vigilancia del estado nutricional durante la farmacoterapia:

Se debe vigilar el estado de nutrición del paciente y aportar suplementos cuando esté indicado. Es necesario asesorar a los pacientes respecto a hábitos de alimentación saludables, porque a menudo aparecen aumento del apetito y obesidad durante la terapia de ALL, secundarios al uso de glucocorticoides.

Es importante brindar un apoyo multidisciplinario e integral a los pacientes y la familia por lo que es aconsejable dar atención psicológica durante el tratamiento.

f) Tratamiento de las recaídas

Las evaluaciones de seguimiento deben realizarse con el fin de detectar toxicidad y enfermedad recurrente en los primeros cinco años después de finalizar el tratamiento de mantenimiento, la recurrencia de la ALL puede ocurrir en adultos en cualquier sitio hasta en un 65%, ya sea durante la farmacoterapia o en los primeros 2 años posteriores la misma. De acuerdo con la información proporcionada por Lichtman & et al. (2014) los principales factores que influyen en la probabilidad de recurrencia son:

- Más de 30 años de edad
- Cifras altas de leucocitos en el momento del diagnóstico
- Enfermedad diseminada de la médula ósea a otros órganos
- Ciertas anomalías genéticas, como arreglos del gen MLL
- Necesidad de terapia de inducción prolongada (>4 semanas) a fin de lograr la remisión completa.

Los signos y síntomas de recaída son muy similares a los del inicio de la enfermedad con fiebre, dolor óseo y fatiga, a la vez se documenta leucocitosis o leucopenia, trombocitopenia, y tolerancia a la quimioterapia.

De acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“la probabilidad de curación disminuye en gran medida después de la recurrencia. Es fundamental conseguir una segunda remisión, lo que es posible lograr con regímenes de reinducción estándar de 4-5 fármacos”*. La probabilidad



---

de conseguir una mejoría prolongada varía en función de la duración de la primera remisión y la localización de la recurrencia. El uso de quimioterapia y radioterapia de salvamento es útil en el entorno de recaída extramedular aislada, sin embargo el resultado siempre es reservado en pacientes adultos con probabilidad de múltiples recaídas, por lo que se aconseja ofrecer terapias nuevas en estudios clínicos para mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

En caso de documentarse leucemia meníngea se deben iniciar inyecciones intratecales de triple quimioterapia asociadas a irradiación craneal. La recidiva testicular en varones también es frecuente, los protocolos indican que debe realizarse una biopsia testicular e iniciar irradiación local.

De acuerdo con la información proporcionada por Rodgers & Young (2018):

Para pacientes adultos con ALL con recaída, el SCT alogénico en segunda CR es el cuidado estándar. En general, la supervivencia es mejor para SCT de donante familiar compatible en cuanto a HLA, porque los riesgos de morbilidad y mortalidad relacionados con el trasplante están aumentados con donantes alternativos (no emparentados, emparentados no compatibles en cuanto a HLA y sangre del cordón).

Actualmente el trasplante y los regímenes de cuidado de apoyo combinados han mejorado bastante por lo que se consideran como el mejor modelo terapéutico.

g) Complicaciones asociadas al tratamiento

Es recomendable darle un seguimiento a los pacientes de por vida con la finalidad de detectar posibles complicaciones tardías del tratamiento.

Los tratamientos con antraciclinas en dosis altas son altamente tóxicos y producen miocardiopatías, por lo que la dosis no debe superar los 400 mg/m<sup>2</sup>, de acuerdo con la información brindada por Rodgers & Young (2018): *“Se debe solicitar un ecocardiograma para determinar el funcionamiento ventricular izquierdo en situación inicial, al finalizar el tratamiento, cada 1-2 años después del mismo hasta que los estudios seriados sean normales, y cuando esté indicado clínicamente.”*

La toxicidad neurológica es más frecuente en niños sin embargo en pacientes adultos se aconseja dar un seguimiento adecuado para identificar los signos de manera oportuna.



---

La quimioterapia utilizada en la ALL también puede generar disfunción endócrina, por lo que se deben detectar endocrinopatías como hipotiroidismo e infertilidad. El uso de corticoesteroides sobre todo de dexametasona se ha asociado a una incidencia alta de osteonecrosis. Se debe monitorear el desarrollo de neoplasias malignas secundarias, que pueden producirse incluso hasta 10 años después de finalizar el tratamiento.

## E. Infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS)

### 1. Definición

De acuerdo con la definición proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (2003) se puede establecer que:

Una infección asociada a la atención de salud es aquella contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección. Una infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de salud a quien la infección no se había manifestado ni estaba en periodo de incubación en el momento de ser internado.

Para complementar la definición anterior se consultó el artículo publicado por la Dra. Akeau Unahalekhaka (2011), quien expresó lo siguiente:

Las IAAS, antes conocidas como infecciones nosocomiales, se definen como infecciones asociadas a la atención de salud, cualquiera sea su contexto por ejemplo, en hospitales, centros para hospitalizaciones prolongadas, instalaciones comunitarias/ambulatorias o instancias de cuidado en el hogar o centros comunitarios. Una IAAS es una infección localizada o sistémica que se desencadena a partir de una reacción adversa a la presencia de uno o varios agente(s) infeccioso(s) o sus toxina(s), sin que haya evidencia de su presencia previa a la admisión en el centro de atención de salud respectivo. Usualmente, se considera que una infección corresponde a una IAAS si se manifiesta al menos 48 horas después de la admisión.

Las infecciones asociadas a la atención de salud son una importante causa de morbilidad y mortalidad debido a que agravan la discapacidad funcional y la tensión emocional de los pacientes, por lo que el personal de salud se debe involucrar en el diagnóstico, vigilancia y manejo temprano para asegurar un mejor pronóstico y reducir el riesgo de complicaciones subsecuentes.

Existen 4 factores que influyen en las manifestaciones de las IAAS los cuales son: los agentes microbianos, factores ambientales, vulnerabilidad de los pacientes y resistencia bacteriana, a continuación se describe cada uno ellos.



---

a) El agente microbiano

Durante la hospitalización los pacientes están expuestos a una gran variedad de microorganismos como: virus, bacterias, hongos y parásitos, generalmente entrar en contacto con uno de ellos no produce necesariamente una enfermedad clínica, debido a que depende de las características como resistencia antimicrobiana, virulencia intrínseca y cantidad de material infeccioso. La infección puede ser causada por microorganismos contraídos en el hospital (infección cruzada) o por la propia microflora del paciente (infección endógena).

b) Factores ambientales

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2003):

Los establecimientos de atención de salud son un entorno donde se congregan las personas infectadas y las expuestas a un mayor riesgo de infección. Los pacientes hospitalizados que tienen infección o son portadores de microorganismos patógenos son focos potenciales de infección para los demás pacientes y para el personal de salud. Los pacientes que se infectan en el hospital constituyen otro foco de infección.

Las condiciones de hacinamiento hospitalario, el traslado de pacientes de una unidad a otra y la concentración de varios pacientes vulnerables en un área específica, contribuye al desarrollo de infecciones. Al mismo tiempo la flora microbiana puede contaminar objetos facilitando su entrada al cuerpo humano por entrar en contacto con sitios vulnerables.

c) Vulnerabilidad del paciente

Existen varios factores como el estado de inmunidad, edad, presencia de comorbilidades, e intervenciones diagnósticas y terapéuticas que contribuyen al desarrollo de IAAS. De acuerdo con la información proporcionada en 2003 por la Organización Mundial de la Salud se estableció que:

En las épocas extremas de la vida, la infancia y la vejez, suele disminuir la resistencia a la infección. Los pacientes con enfermedad crónica, como tumores malignos o leucemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) tienen una mayor vulnerabilidad a las infecciones por agentes patógenos oportunistas.

La realización de ciertos procedimientos médicos como: la toma de biopsias, exámenes endoscópicos, intubación endotraqueal/respiración mecánica, e intervenciones quirúrgicas pueden contribuir al ingreso de agentes patógenos en el paciente, aumentando el riesgo de



---

desarrollar infecciones. Los agentes inmunodepresores como la quimioterapia y/o radioterapia, y el estado nutricional del paciente contribuyen a disminuir la resistencia a la infección

d) Resistencia bacteriana

De acuerdo con la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud en el año 2003:

Por medio de la selección e intercambio de elementos de resistencia genéticos, los antibióticos promueven el surgimiento de cepas de bacterias polifarmacorresistentes; se reduce la proliferación de microorganismos en la flora humana normal sensibles al medicamento administrado, pero las cepas resistentes persisten y pueden llegar a ser endémicas en el hospital.

El uso de antimicrobianos como profilaxis así como su uso mayor intensificado han sido los factores determinantes para el desarrollo de resistencia microbiana. Actualmente existen muchas cepas como enterococos, neumococos, estafilococos y bacilos de tuberculosis que presentan una alta resistencia farmacológica, a la vez, la presencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* es cada vez más frecuente en centros hospitalarios alrededor del mundo

2. Epidemiología

Las infecciones asociadas a los servicios de atención en salud se producen en países desarrollados como en vías de desarrollo, de acuerdo con Unahalekhaka (2011):

Aproximadamente 1.4 millones de pacientes adquieren una IAAS. En Estados Unidos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estiman que 1.7 millones de IAAS contribuyen a la ocurrencia de 99,000 muertes cada año. Las morbilidades más altas se dan entre pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI). La neumonía e infecciones del torrente sanguíneo presentan el mayor número de muertes asociadas a IAAS.

Las IAAS se subclasifican en endémicas que son las más comunes y pandémicas que se producen al momento de un brote, donde se percibe un aumento exponencial de la incidencia básica normalmente reportada. A la vez se clasifican de acuerdo al sitio de infección, las más comunes son: las de vías urinarias, vías respiratorias, sitio quirúrgico y tejidos blandos.



---

La Organización Mundial de la Salud (2003) describe que: *“las infecciones urinarias son las más comunes, 80% de las infecciones son asociadas por el uso de una sonda vesical permanente. Las infecciones urinarias causan menos morbilidad que otras infecciones nosocomiales pero, a veces, pueden ocasionar bacteriemia y la muerte”*. Estas se identifican con resultados cuantitativos de orina positivos, es decir con aislamiento de como máximo dos especies microbianas, generalmente las bacterias provienen de la flora intestinal y el ambiente hospitalario.

La neumonía nosocomial se puede producir en diversos grupos de pacientes, sin embargo, los más afectados son los que se encuentran bajo ventilación mecánica conectados a respiradores en las unidades de cuidados intensivos. Los microorganismos pueden colonizar estómago, así como vías respiratorias superiores y bronquios que posteriormente infectan a los pulmones, son con frecuencia microorganismos endógenos, sin embargo, también pueden provenir del equipo respiratorio contaminado. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2003):

La definición de neumonía puede basarse en criterios clínicos y radiológicos disponibles pero inespecíficos: opacidades radiológicas recientes y progresivas del parénquima pulmonar, esputo purulento y fiebre de iniciación reciente. El diagnóstico es más específico cuando se obtienen muestras microbiológicas cualitativas empleando métodos de broncoscopia especializada con protección.

Las infecciones del sitio quirúrgico también son frecuentes y limitan los beneficios potenciales de las cirugías. El diagnóstico principalmente es de carácter clínico donde generalmente se evidencia secreción purulenta alrededor de la herida postoperatoria, así como celulitis difusa y signos inflamatorios. Estas infecciones se contraen durante el procedimiento ya sea de manera endógena o exógena y los microorganismos infecciosos son variables de acuerdo con el área intervenida y el tipo de cirugía. Dentro de los factores de riesgo se identifican el grado de contaminación operatoria, la técnica quirúrgica, presencia de cuerpos extraños y el uso de tubos de drenaje.

La bacteriemia nosocomial abarca un grupo de infecciones de baja incidencia pero de letalidad alta, que aumenta con la presencia de ciertos microorganismos como *Staphylococcus* coagulasa-negativo y *Cándida*. La infección se puede producir a través de la piel o por algún dispositivo intravascular como un catéter de vía central.





---

En menor medida se pueden producir infecciones en la piel y tejidos blandos, gastroenteritis por infección nosocomial, sinusitis y endometritis postparto.

### 3. Modos de transmisión de una IAAS

#### a) Transmisión por contacto

La transmisión por contacto es la más frecuente y se divide en contacto directo, contacto indirecto y transmisión por gotitas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2003): *“la transmisión por contacto directo, como su nombre lo indica, implica contacto directo entre superficie corporal y superficie corporal, así como la transferencia física de microorganismos entre un huésped susceptible y una persona infectada o colonizada”*. La transmisión por contacto indirecto es aquella que se produce cuando un huésped susceptible entra en contacto con objetos inanimados que sirven como intermediarios de microorganismos contagiosos, como es el caso de guantes contaminados, agujas o apósitos. La transmisión por gotitas es aquella que se produce cuando un reservorio humano genera gotitas al toser, estornudar o hablar, que salen expelidas a través del aire y se depositan en el cuerpo de un huésped susceptible

#### b) Transmisión aérea

De acuerdo con la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud en 2003:

La transmisión aérea ocurre por diseminación ya sea de núcleos en el aire (partículas pequeñas, de tamaño  $<5 \mu\text{m}$ ), que se originan en gotitas evaporadas cuyos microorganismos permanecen en suspensión aérea por largos periodos de tiempo, o partículas de polvo que contienen el agente infeccioso. Las corrientes de aire transportan núcleos de gotitas, partículas de polvo o descamaciones cutáneas, los que pueden ser inhalados por pacientes en la misma sala o incluso a distancias mayores del paciente emisor. (Organización Mundial de la Salud, 2003)

Para prevenir la transmisión aérea se aconseja el uso de sistemas especiales de ventilación en los centros hospitalarios.

#### c) Transmisión por vehículo

La transmisión por vehículo implica que los microorganismos contagian a un huésped susceptible a través de objetos contaminados, como es el caso de alimentos, agua,



---

dispositivos, equipo médico, medicamentos y productos biológicos (sangre, órganos o tejidos).

d) Transmisión por vector

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2003):

La transmisión por vectores ocurre cuando vectores como mosquitos, moscas, ratas y otras alimañas transmiten microorganismos. La transmisión puede darse a través de la contaminación simple vía vectores animales o artrópodos o su penetración bajo la piel o la membrana mucosa.

4. Prevención

Las cuatro IAAS principales son las: infecciones urinarias, infecciones de sitio quirúrgico, infecciones primarias de la sangre y neumonía, cada una de estas puede ser causada por algún dispositivo o procedimiento médico, por lo que, es importante establecer medidas para reducir el riesgo de infección.

a) Infecciones urinarias

Para la prevención de infecciones urinarias se aconseja evitar la colocación de sondas uretrales a menos que sea indicado, sin embargo, en caso de serlo, se debe limitar el tiempo de duración de las mismas. El personal de salud debe realizar un adecuado lavado de manos previo a la inserción, además se indica el uso de guantes estériles y mascarilla, así como asegurar una asepsia adecuada de la región perineal mediante la limpieza con solución antiséptica. Por último se debe evitar causar traumatismos durante la colocación mediante el uso de lubricantes apropiados, y asegurar un sistema de drenaje cerrado. De acuerdo con la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (2003):

Otras prácticas recomendadas, pero sin eficacia comprobada para reducir la infección comprenden:

- Mantener una buena rehidratación del paciente.
- Mantener una higiene apropiada de la región perineal de los pacientes con sonda.
- Capacitar debidamente al personal en la inserción y el cuidado de sondas.
- Evitar cualquier obstrucción del drenaje de la vejiga a la bolsa recolectora colocando esta última debajo del nivel de la vejiga.



---

En los pacientes con vejiga neurogénica se aconseja no colocar una sonda permanentemente, sin embargo si se va a utilizar como drenaje se deben seguir las prácticas asépticas de cateterización apropiadas.

b) Infecciones de sitio quirúrgico

En relación a las infecciones de sitio quirúrgico la Organización Mundial de la Salud (2003) brindó la siguiente información.

Los factores que influyen en la frecuencia de infección de una herida quirúrgica comprenden los siguientes:

- La técnica quirúrgica.
- El grado de contaminación endógena de la herida durante la intervención (por ejemplo, limpia, limpia-contaminada).
- La duración del acto quirúrgico.
- El estado subyacente del paciente
- El ambiente del quirófano
- Los microorganismos transmitidos por el equipo del quirófano.

Para prevenir el desarrollo de este tipo de infecciones se han elaborado una serie de lineamientos. En primera instancia se debe asegurar un ambiente limpio dentro del quirófano, mediante la desinfección continua de todas las superficies horizontales antes y después de las cirugías, además los artículos a emplear deben haber sido esterilizados previamente. También se indica la colocación de lienzos sobre el paciente y el equipo dentro del campo estéril para evitar la contaminación del área.

El personal de salud debe realizar un adecuado lavado de manos previo a participar en el cualquier procedimiento quirúrgico, además se debe limitar el número de personas dentro del quirófano.

El uso de ropa estéril debe limitarse solamente a la zona quirúrgica, se debe utilizar siempre bata, guantes y mascarillas quirúrgicas que cubran nariz y boca para reducir la contaminación durante el procedimiento.

En la preparación previa del paciente, se le debe solicitar tomar una ducha con jabón antimicrobiano, y retirarse el vello en caso de cubrir el área a intervenir. En el quirófano es importante realizar una adecuada asepsia y antisepsia de la piel y el área adyacente con



---

jabón quirúrgico y solución antiséptica. Se debe descartar la presencia de infección previa a la cirugía para tratarla oportunamente, a la vez el uso de antibioticoterapia como profilaxis es válido para reducir al mínimo infecciones posteriores.

c) Infecciones respiratorias

Para evitar las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica se indica: desinfectar apropiadamente los tubos, respiradores y humidificadores, realizar cambios regulares en los tubos del respirador, evitar administrar antiácidos y antihistamínicos al paciente, asegurar una succión estéril de la tráquea, y mantener la cabeza erguida a 30 grados . Se aconseja evitar la sedación completa, y en caso de ser necesaria todos los dispositivos invasivos empleados para la anestesia deben ser estériles, posterior a ello se debe colocar a los pacientes en una posición que limite la posibilidad de aspiración.

d) Infecciones causadas por catéteres intravasculares

Las infecciones de catéter ocurren con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos, por lo que deben seguirse ciertas prácticas para prevenir la contaminación de los mismos. La cateterización se debe evitar a menos que sea indicada y en caso de ser así limitar lo más posible el tiempo de utilización del catéter, se debe mantener un elevado nivel de asepsia durante la inserción y el cuidado del mismo, y preparar los líquidos en forma aséptica antes de ser utilizados.

Los catéteres periféricos deben ser colocados de manera limpia y ordenada, es importante que el personal de salud realice un adecuado lavado de manos con antelación, para proceder a realizar una adecuada asepsia y antisepsia de la piel en el sitio de inserción. No es necesario cambiar el catéter de manera frecuente, ni tampoco el vendaje que lo recubre, en caso de documentarse infección local o flebitis, se indica retirar el mismo de inmediato.

Los catéteres vasculares centrales deben colocarse de preferencia en la región subclavia y se aconseja impregnarlos con antimicrobianos para reducir el riesgo de infección. Antes de su colocación el personal de salud debe realizar un adecuado lavado de manos, para proceder a efectuar la asepsia y antisepsia de la piel en el área de inserción con un antiséptico. Se indica el uso de mascarilla, gorro, bata y guantes estériles durante el proceso, finalmente se debe recubrir con una gasa estéril y un parche transparente, asegurando siempre la limpieza del área.



---

## 5. Uso de antimicrobianos y farmacorresistencia

La mayoría de microorganismos causantes de las IAAS presentan resistencia a los antimicrobianos, de acuerdo con la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (2003):

En la actualidad, muchos microorganismos han adquirido resistencia a diferentes antimicrobianos y, en algunos casos, a casi todos. Las bacterias resistentes pueden causar mayor morbilidad y muerte, particularmente de pacientes con enfermedades subyacentes graves o con inmunodeficiencia.

Los microorganismos mediante la presión selectiva hacia los antimicrobianos han generado la farmacorresistencia, y desafortunadamente estos se transmiten de un paciente a otro con mayor frecuencia en los establecimientos de atención a la salud. El uso de antibióticos debe hacerse de manera responsable, siempre y cuando exista una justificación para su uso y se haya realizado un cultivo previo que indique la farmacoterapia adecuada. A su vez es aconsejable usar el agente de menor espectro posible al inicio y evitar las combinaciones de antibióticos si es posible, utilizando siempre las dosis correctas. El tiempo de uso de los antibióticos debe ser establecido y limitado, si en 72 horas el paciente no presenta mejoría, es oportuno efectuar un cambio.

La quimioprofilaxis debe ser utilizada solamente si los beneficios superan a los riesgos, generalmente en condiciones específicas como para prevenir infecciones después de intervenciones quirúrgicas y en endocarditis.



---

#### IV. OBJETIVOS

##### A. Objetivo general

Determinar cuál es la relación entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción en pacientes con diagnóstico de leucemia y el desarrollo de infecciones nosocomiales durante el primer mes de tratamiento.

##### B. Objetivos específicos

1. Establecer la incidencia de pacientes diagnosticados con leucemia (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda) de enero de 2014 a octubre de 2020.
2. Determinar qué grupo etario es el más afectado por la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloide aguda.
3. Identificar que sexo es el más afectado por la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloide aguda.
4. Detectar el tipo de infección nosocomial (asociada a atención de salud) más frecuente en los pacientes diagnosticados con leucemia durante el primer mes de quimioterapia de inducción.
5. Identificar el microorganismo aislado más frecuente en pacientes con leucemia, que cursan con infección nosocomial (asociada a atención de salud).
6. Establecer la relación de mortalidad de pacientes con leucemia que contrajeron infecciones nosocomiales durante el primer mes de tratamiento.



---

## V. HIPÓTESIS

### A. Hipótesis nula

No existe relación entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción y el desarrollo de infecciones nosocomiales (asociadas a atención de salud) durante el primer mes de tratamiento en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda.

### B. Hipótesis alternativa

Existe relación entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción y el desarrollo de infecciones nosocomiales (asociadas a atención de salud) durante el primer mes de tratamiento en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda.



## VI. MÉTODOS, MATERIALES Y TÉCNICAS A EMPLEAR

### A. Tipo de estudio

El estudio que se desarrolló es de tipo correlacional retrospectivo.

### B. Universo

Todos los pacientes ingresados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente con diagnóstico de leucemia confirmado por análisis de aspirado de médula ósea de enero de 2014 a octubre de 2020.

### C. Población

Pacientes ingresados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda o mielóide aguda confirmado por análisis de aspirado de médula ósea de enero de 2014 a octubre de 2020, con presencia de proceso infeccioso nosocomial confirmado por cultivos positivos

### D. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pacientes de ambos sexos entre las edades de 14 y 70 años.</li><li>2. Pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda o mielóide aguda mediante aspirado y análisis de médula ósea.</li><li>3. Pacientes con proceso infeccioso confirmado por medio de cultivo positivo a los microorganismos nosocomiales más comunes.</li><li>4. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda o mielóide aguda que hayan presentado algún proceso infeccioso posterior al inicio del tratamiento de quimioterapia de inducción.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pacientes menores de 14 años y mayores de 70 años.</li><li>2. Pacientes diagnosticados con leucemia mediante aspirado y análisis de médula ósea con cultivos negativos realizados durante la estancia hospitalaria que confirmen la ausencia de algún proceso infeccioso.</li><li>3. Pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda o mielóide aguda que hayan presentado algún proceso infeccioso previo al ingreso hospitalario y al inicio del tratamiento de quimioterapia de inducción.</li></ol>





E. Variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Dimensión de la variable	Escala de medición	Instrumento de medición
Edad	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de realización de la investigación.	Cuantitativa	14-24 años 25-34 años 35-44 años 45-54 años 55-64 años 65-70 años	Discreta	Expediente médico de cada paciente.
Sexo	Condición de un organismo que se diferencia entre masculino y femenino	Cualitativa	Femenino o masculino	Nominal	Expediente médico de cada paciente.
Procedencia	Es el origen de una persona o el principio de donde nace o deriva.	Cualitativa	Departamento, Municipio	Nominal	Expediente médico de cada paciente.
Leucemia	Enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación excesiva de leucocitos.	Cualitativa	Leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda.	Nominal	Resultados de frote periférico y aspirado de médula ósea.
Infección	Enfermedad provocada por microorganismos que invaden los tejidos y el torrente sanguíneo.	Cualitativa	Presencia o ausencia de infección.	Nominal	Resultados de cultivos del laboratorio clínico del Hospital Regional de Occidente.



Agente infeccioso	Toda aquella entidad biológica capaz de producir una enfermedad infecciosa en un huésped.	Cualitativa	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y otros	Nominal	Resultados de cultivos del laboratorio clínico del Hospital Regional de Occidente.
Fármaco de quimioterapia	Sustancia químicamente definida para interrumpir la formación de células cancerosas, mediante su destrucción o al impedir su multiplicación.	Cualitativa	Citarabina, vincristina, dexametasona, doxorubicina, prednisona y otros.	Nominal	Expediente médico de cada paciente.
Estadía hospitalaria	Es un indicador de eficiencia hospitalaria, en la cual el paciente permanece hospitalizado en un servicio de tercer nivel idealmente de 0 a 9 días.	Cuantitativa	De 0 a 9 días de estancia hospitalaria.	Discreta	Expediente médico de cada paciente.
Grupo étnico	Grupo de personas que comparten una cultura similar (creencias, valores y comportamientos), idioma, religión, antepasados y otras características que a menudo pasan de una generación a la siguiente.	Cualitativa	Ladino, maya, garífuna, xinca y otros	Nominal	Expediente médico de cada paciente.



Condición de egreso hospitalario	Retiro de un paciente de los servicios de internamiento u hospitalización de un establecimiento de salud.	Cuantitativa	Vivo, muerto, contraindicado	Discreta	Expediente médico de cada paciente.
----------------------------------	---	--------------	------------------------------	----------	-------------------------------------

#### F. Proceso de investigación

1. Aprobación del cuestionario de pertinencia
2. Elaboración del anteproyecto de la investigación.
3. Elaboración del informe de protocolo de la investigación.
4. Realización de la solicitud escrita para la comisión de investigación del Hospital Regional de Occidente para iniciar la recolección de datos.
5. Recolección de datos.
6. Análisis estadístico de los datos obtenidos.
7. Elaboración del informe final de la investigación.
8. Entrega del informe final aprobado a la comisión de investigación de la Universidad Mesoamericana.

#### G. Aspectos éticos

Durante la realización de la investigación se respetaron los criterios éticos médicos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Se aseguró el anonimato de los participantes durante la obtención de la información en los expedientes clínicos. Los resultados buscaron siempre el beneficio de los pacientes sin intención alguna de perjudicarlos.



## VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos durante la recolección de datos que tuvo lugar en el Hospital Regional de Occidente, tomando en cuenta a 102 pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda que presentaron un proceso infeccioso asociado a la atención de salud posterior al inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción. Los resultados se presentan mediante el uso de tablas de contingencia, tablas estadísticas, diagramas de barras y gráficos circulares.

Tabla de Contingencia No. 1

Distribución de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda con y sin tratamiento de quimioterapia de inducción que presentaron infección nosocomial durante su estadía en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020

	Recibió Quimioterapia de inducción		No recibió quimioterapia de inducción	
	No.	%	No.	%
<b>Presentó infección nosocomial</b>	12	11.8%	11	10.8%
<b>No presentó infección nosocomial</b>	29	28.4%	50	49%
<b>Total</b>	41	40.2%	61	59.8%

**Fuente:** boleta de recolección de datos

Tabla de contingencia No. 1: se observa un total de 102 pacientes, 41 (40.2%) recibieron quimioterapia de inducción, de los cuales 12 pacientes (11.8%) desarrollaron algún proceso infeccioso nosocomial y 29 pacientes (28.4%) cursaron sin infección durante su estancia hospitalaria. Del total de la muestra 61 pacientes (59.8%) no recibieron quimioterapia de inducción, sin embargo 11 pacientes (10.8%) cursaron con un proceso nosocomial y 50 pacientes (49%) no presentaron evidencia de proceso infeccioso durante su estadía hospitalaria.



Tabla de Contingencia No. 2

Mortalidad relacionada con infección nosocomial de acuerdo a la condición de egreso (vivo, fallecido) de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020

	Condición de egreso			
	Vivo		Muerto	
	No.	%	No.	%
<b>Presentó infección nosocomial</b>	20	20%	3	3%
<b>No presentó infección nosocomial</b>	74	72%	5	5%
<b>Total</b>	94	92%	8	8%

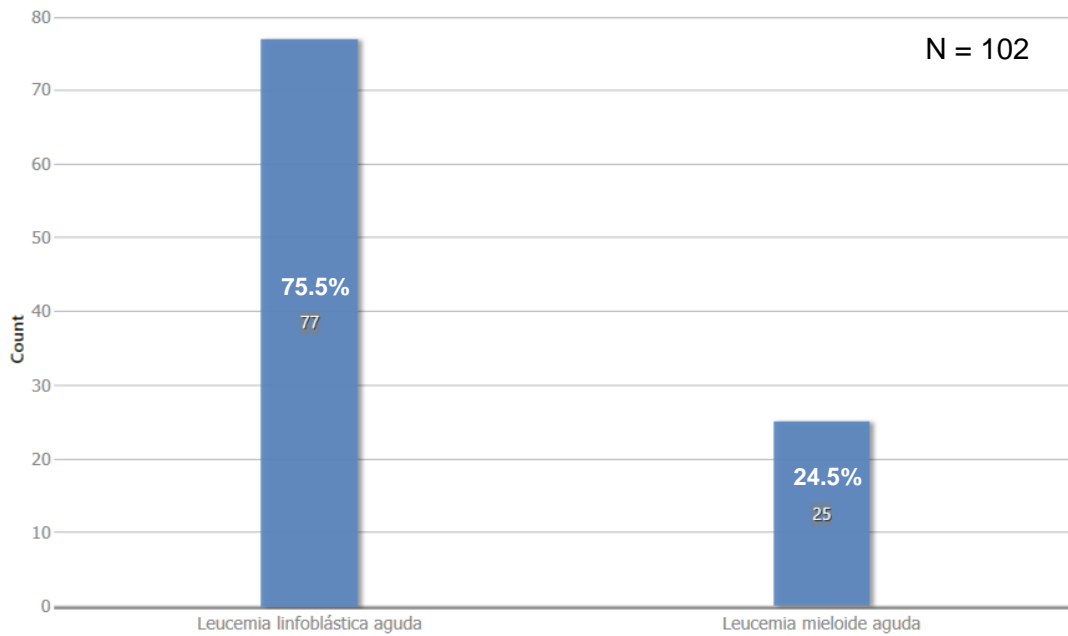
**Fuente:** boleta de recolección de datos

Tabla de contingencia No. 2: se observa un total de 102 casos registrados, 94 (92%) egresaron en buenas condiciones generales y 8 (8%) fallecieron, de los cuales 3 pacientes (3%) tuvieron una mortalidad asociada al desarrollo de un proceso infeccioso nosocomial y 5 pacientes (5%) tuvieron mortalidad asociada a causas no infecciosas.



Gráfica No. 1

Incidencia de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020

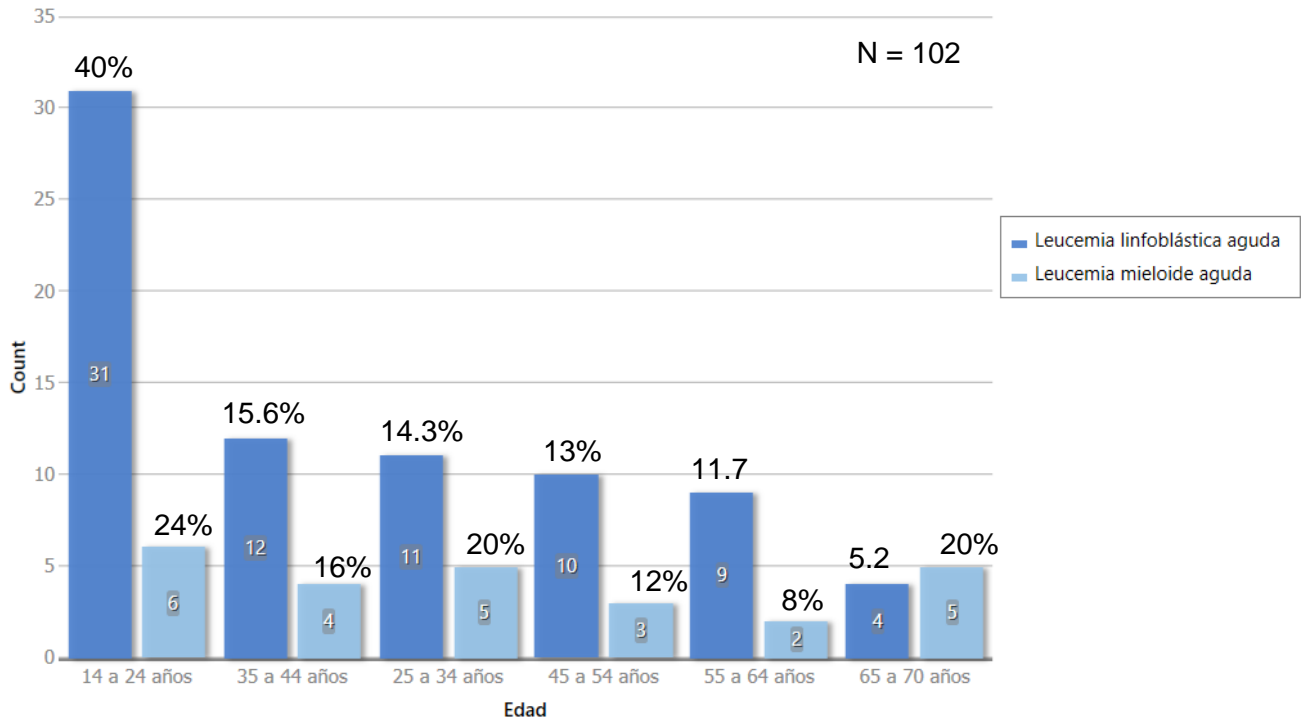


**Fuente:** boleta de recolección de datos

Gráfica No. 1: de los 102 pacientes hospitalizados en el departamento de medicina interna del Hospital Regional de Occidente con impresión clínica de leucemia, de enero del 2014 a octubre del 2020, 77 pacientes (75.5%) se les confirmó leucemia linfoblástica aguda y 25 pacientes (24.5%) se les confirmó leucemia mieloide aguda mediante el aspirado y análisis de médula ósea.

Gráfica No. 2

Distribución de rangos de edad de pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020



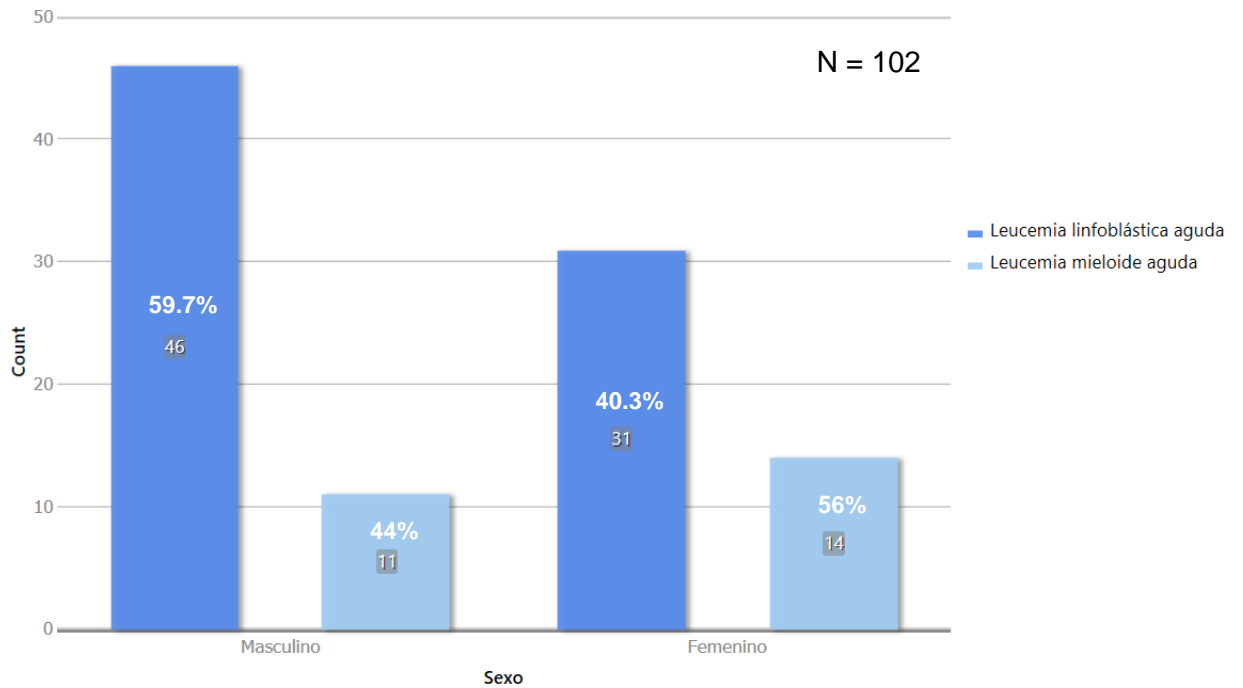
**Fuente:** boleta de recolección de datos

Gráfica No. 2: representa la distribución por edad de las leucemias linfoblástica aguda y mieloide aguda, el grupo etario más afectado por ambas leucemias es el comprendido de 14 a 24 años donde se logra observar el mayor porcentaje de las dos entidades (40% y 24%). La prevalencia es constante en las edades de 25 a 64 años con poca variabilidad en el número de casos. Llama la atención que hay un ligero incremento de casos de leucemia mieloide aguda en el grupo etario de 65 a 70 años con un 20% similar al grupo etario de 25 a 34 años.



Gráfica No. 3

Distribución por sexo de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020



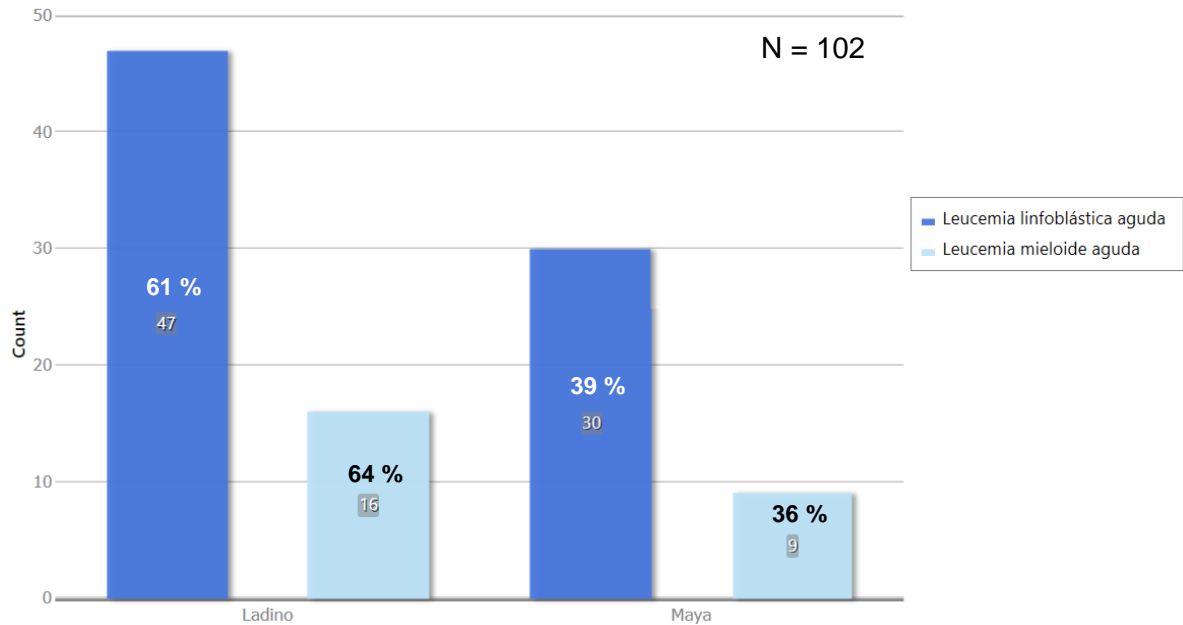
**Fuente:** boleta de recolección de datos

Gráfica No. 3: se expone el total de pacientes que fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, entre enero de 2014 y octubre de 2020 en el Departamento de medicina interna del Hospital Regional de Occidente, donde se evidenció que la leucemia linfoblástica aguda predomina en el sexo masculino con un 59.7% y la leucemia mieloide aguda afecta principalmente al sexo femenino con un 56% del total de casos.



Gráfica No. 4

Distribución por grupo étnico de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020



**Fuente:** boleta de recolección de datos

Gráfica No. 4: se expone el total de pacientes que fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda entre enero de 2014 y octubre de 2020, que fueron ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente, el grupo étnico más afectado es el ladino en ambas entidades, con el 61% del total de pacientes con diagnóstico leucemia linfoblástica aguda y el 64% del total de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. El grupo étnico maya es el menos afectado para ambos tipos de leucemia.



Tabla Estadística No. 1

Distribución departamental de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020

Departamentos de Guatemala	Frecuencia	Porcentaje
Quetzaltenango	31	30%
San Marcos	21	20%
Huehuetenango	18	18%
Totonicapán	10	10%
Sololá	7	7%
Quiche	6	6%
Retalhuleu	5	5%
Suchitepéquez	3	3%
Sacatepéquez	1	1%
<b>Total general</b>	<b>102</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** boleta de recolección de datos

Tabla estadística No. 1: los pacientes proceden del área suroccidental del país, Quetzaltenango presenta el mayor número de casos con un 30% del total, seguido de San Marcos (21%), Huehuetenango (18%), Totonicapán (10%), Sololá (7%), Quiche (6%), Retalhuleu (5%) y Suchitepéquez (3%); y el menor número de casos proceden del departamento de Sacatepéquez (1%) probablemente por ser el departamento más próximo a la Ciudad de Guatemala.



Tabla estadística No. 2

Distribución por municipios del departamento de Quetzaltenango de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020

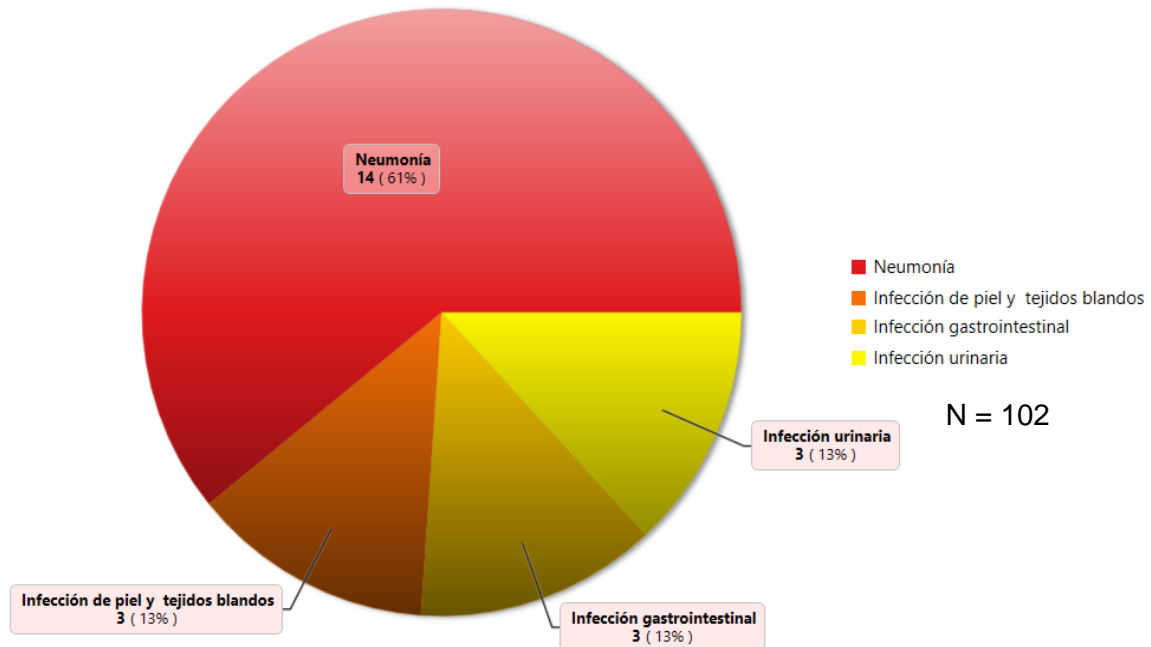
Municipios de Quetzaltenango	Frecuencia	Porcentaje
Quetzaltenango	15	48.30%
San Juan Ostuncalco	4	13.00%
El Palmar	2	6.50%
Cantel	2	6.50%
Almolonga	1	3.22%
Cabricán	1	3.22%
Coatepeque	1	3.22%
Colomba	1	3.22%
Génova	1	3.22%
La Esperanza	1	3.22%
Salcaja	1	3.22%
San Mateo	1	3.22%
<b>Total general</b>	<b>31</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: boleta de recolección de datos

Tabla No. 2: presenta a todos los pacientes que fueron diagnosticados por el área de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda en el departamento de Quetzaltenango, entre enero de 2014 y octubre de 2020, donde se evidenció que el 48.3% del total de casos está distribuido en el municipio de Quetzaltenango, el 13% en el municipio San Juan Ostuncalco, el 6.5% tanto en los municipios de Cantel como El Palmar y finalmente en los municipios de San Mateo, Salcaja, La Esperanza, Génova, Colomba, Coatepeque, Cabricán y Almolonga se distribuye en cada uno de ellos el 3.22% de los casos.

Gráfica No. 6

Infecciones nosocomiales más frecuentes desarrolladas en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020

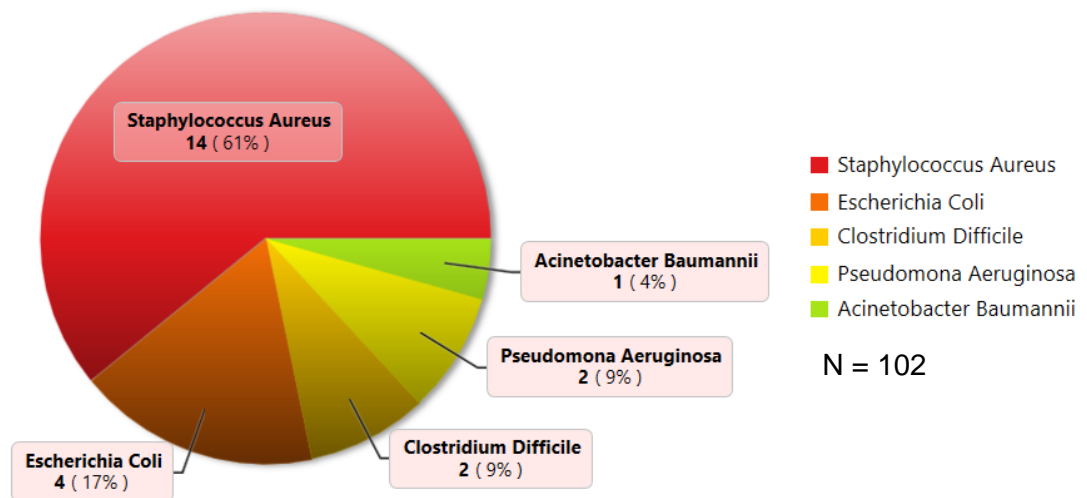


**Fuente:** boleta de recolección de datos

Gráfica No. 6: representa a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda que desarrollaron alguna infección nosocomial durante su estadía hospitalaria en el área de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente, entre enero de 2014 y octubre de 2020. La neumonía fue la infección nosocomial más frecuente con un 61% del total de casos, seguida por las infecciones gastrointestinales, urinarias y de piel y tejidos blandos con un 13% para cada una de ellas respectivamente.

Gráfica No.7

Principales microorganismos aislados en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda que desarrollaron una infección asociada a los servicios de salud en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente de enero de 2014 a octubre de 2020



**Fuente:** boleta de recolección de datos

Gráfica No. 7: presenta a los principales microorganismos nosocomiales aislados mediante la realización de diversos tipos de cultivo en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, que durante su estadía hospitalaria desarrollaron alguna infección nosocomial entre enero de 2014 y octubre de 2020, donde se evidenció que el *Staphylococcus aureus* resistente a metilina fue el principal patógeno aislado en el 61% (14 pacientes) del total de casos, seguido por *Escherichia coli* con el 17% (4 casos), *Pseudomonas aeruginosa* con el 9% (2 casos) y con menor frecuencia *Acinetobacter baumannii* con el 4% (1 caso).



Tabla estadística No. 2

Coeficiente de correlación de Pearson y Spearman

Regresión	1	0.3095	0.3095	1.7683	0.1866
Residuos	100	17.5042	0.175		
Total	101	17.8137			
<b>Análisis de correlación de Pearson</b>					
Coeficiente	Estadístico T	P-Valor			
0.1318	1.3298	0.1866			
<b>Análisis de correlación de Spearman</b>					
Coeficiente	Estadístico T	P-Valor			
0.1318	1.3298	0.1866			

Tabla estadística No. 2: presenta los análisis de correlación de Pearson y Spearman para evaluar si existe relación entre el inicio de quimioterapia de inducción y el desarrollo de infecciones nosocomiales en los pacientes diagnosticados con leucemia, donde se evidencia en ambos un P-valor de 0.1866, por lo que al ser  $> 0.05$ , se acepta la hipótesis nula que establece que no existe relación entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción y el desarrollo de infecciones nosocomiales (asociadas a atención de salud) durante el primer mes de tratamiento en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda.



---

## VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a las estadísticas presentadas con relación a la distribución mundial del cáncer, se estableció que *“el cáncer es la segunda causa de muerte en el Mundo, casi una de cada seis defunciones en el Mundo se debe a esta enfermedad”* (Organización Mundial de la Salud, 2015), se estima aproximadamente entre 7.5 y 8.8 millones de decesos a nivel mundial a causa de dicha patología, *“cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos”* (Organización Mundial de la Salud, 2015). En Guatemala, por tratarse de un país en vías de desarrollo, el cáncer constituye un reto importante para el sistema de salud tanto público como privado a nivel nacional, *“En Guatemala el cáncer es considerado como una fatalidad, es el grupo patológico que ocupa el tercer lugar como causa de muerte y ha sido preocupación importante del sector salud público y del sector salud privado”* (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, 2010). A lo largo de los años ha sido difícil establecer la magnitud y alcance de dicha enfermedad debido a que en Guatemala los datos estadísticos son incompletos, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social en 2010 pronunciándose al respecto estableció que: *“En Guatemala las estadísticas recientes sobre la incidencia y mortalidad del cáncer son incompletas, debido a las dificultades que se presentan para la obtención de los datos y la falta de consolidación de los mismos a nivel nacional”*. Sin embargo a pesar que los datos estadísticos se encuentran incompletos, se estima que la incidencia anual de nuevos casos cáncer por cada 100,000 habitantes en Guatemala es de aproximadamente 144.5 en hombres, y de 162.2 en mujeres.

La leucemia es un tipo de cáncer hematológico que se caracteriza por la proliferación anormal de leucocitos en la médula ósea y la sangre que provocan fallo medular e infiltración a otros órganos, de acuerdo con Miranda, Piñeros & et al. (2018): *“la leucemia es un grupo heterogéneo de cánceres hematopoyéticos que comprometen a un número de subgrupos diverso y biológicamente distintos”*. La leucemia es considerada el undécimo tipo de cáncer más frecuente y la décima causa de muerte en el mundo, la incidencia, mortalidad y supervivencia depende en gran medida del diagnóstico, pronóstico e historia natural de la neoplasia, de acuerdo con Miranda, Piñeros & et al. (2018) *“Se estima que en el año 2012 se reportaron 350,000 nuevos casos de leucemia y 265,000 muertes”*. En base a los resultados presentados por Miranda & et al. en el año 2018 se logró determinar que en los



---

países de América Central y Sudamérica la leucemia se encuentra entre las 10 neoplasias más frecuentes de la región. En Guatemala la leucemia es una enfermedad que impacta a la sociedad guatemalteca de manera significativa, principalmente por la aparición de nuevos casos y por los pacientes que presentan recidivas, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en el año 2018 se reportaron 506 muertes por leucemia en el país, lo que correspondió al 0.72% del total de muertes.

En esta investigación se identificó a un total de ciento dos pacientes (102), que acudieron al Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional de Occidente con el diagnóstico de leucemia, de enero de 2014 a octubre de 2020, de los cuales a 77 pacientes (75.5%) se les confirmó leucemia linfoblástica aguda y a 25 pacientes (24.5%) se les confirmó leucemia mieloide aguda mediante el aspirado y análisis de médula ósea. Similares resultados se obtuvieron en el trabajo de tesis realizado por Ibarra, Aguilar & Girón (2009), quienes investigaron la caracterización epidemiológica de los pacientes con cáncer hematológico y de tejido linfático en el Hospital Roosevelt, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), logrando determinar que de mil cuarenta y cuatro (1044) pacientes el cáncer hematológico con mayor prevalencia fue la leucemia linfoblástica aguda con 48.37%, mientras que el 14.46% fue diagnosticado con leucemia mieloide aguda.

Las leucemias agudas tanto mieloide como linfoblástica suelen ser más frecuentes en ciertos rangos de edad, de acuerdo con la información proporcionada por Rodgers & Young (2018): *“la leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna infantil más frecuente y supone un 25% de los cánceres infantiles. Los periodos de máxima prevalencia se producen entre los 2-4 años, y después de los 50 años de edad”*, sin embargo Alonso & Alegre (2014) establecieron que: *“la incidencia máxima de la leucemia linfoblástica aguda ocurre entre los 25-30 años”*; en el presente estudio se evidenció que el grupo etario más afectado por la leucemia linfoblástica aguda es aquel comprendido en el rango de edad de 14 a 24 años con un 40% del total de casos. La leucemia mieloide aguda de acuerdo con Rodgers & Young (2018): *“explica del 15% al 20% de las leucemias agudas en niños y adolescentes, y 85% en adultos. La incidencia de la AML aumenta con rapidez después de los 60 años de edad”*, en base a los resultados se observó que la leucemia mieloide aguda presenta dos rangos de edad con mayor número de casos, el rango de 14 a 24 años con





---

un 24% y el rango de 65 a 70 años con un 20%, lo que coincide con los reportes médicos a nivel mundial.

En lo que respecta al sexo se evidenció una mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda en el sexo masculino, y de leucemia mieloide aguda en el sexo femenino. De los 77 pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda el 59.7% eran de sexo masculino, resultado que concuerda con la información proporcionada por Rodgers & Young en el año 2018 que establece que *“hay un ligero predominio masculino en la leucemia linfoblástica aguda”*. De los 25 pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda el 56% eran de sexo femenino, resultado contrario a los reportes médicos mundiales, de acuerdo con la publicación de Leyto-Cruz (2018): *“la leucemia mieloide aguda es ligeramente más común en hombres que en mujeres, con relación de aproximadamente 1.4 (H/M)”*, complementando la información anterior se consultó a Alonso & Alegre (2014) quienes señalaron que: *“la relación hombre:mujer en la leucemia mieloide aguda es de 5:3”*.

El grupo étnico predominante para ambas leucemias fue el ladino, con un 61% del total de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y un 64% del total de pacientes con leucemia mieloide aguda, el grupo étnico maya fue el menos afectado por las leucemias en estudio con un 39% y 36% respectivamente. Este resultado es muy similar al obtenido en la tesis de Ibarra, Aguilar & Girón (2009), quienes reportaron que el 58% del total de pacientes diagnosticados con leucemia pertenecen al grupo étnico ladino y el 42% al grupo étnico maya.

Sobre la distribución geográfica, se encontró que el mayor porcentaje procedía y residía en el área urbana de Quetzaltenango con un 30% del total de casos, el resto estuvo disperso en los departamentos restantes del área suroccidental del país, San Marcos (21%), Huehuetenango (18%), Totonicapán (10%), Sololá (7%), Quiché (6%). Retalhuleu (5%) y Suchitepéquez (3%), sin embargo el menor número de casos procedía del Departamento de Sacatepéquez (1%) probablemente porque es un departamento del área central del país cercano a la Ciudad Capital de Guatemala.

La Organización Mundial de la Salud (2003), describe una infección asociada a la atención de salud como *“Una infección contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección”*, estas infecciones se producen tanto en países



desarrollados como en vías de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud (2003): “*las infecciones urinarias son las más comunes (80%), le sigue la neumonía nosocomial sobre todo en pacientes asistidos con ventilación mecánica*”. En el presente estudio la neumonía fue la infección nosocomial más frecuente con un 61% del total de casos, seguida por las infecciones urinarias (13%), gastrointestinales (13%) e infecciones de piel y tejidos blandos (13%).

La información proporcionada por Arias, Rosado & et al. (2015) acerca de los principales microorganismos aislados en infecciones asociadas a los servicios de salud de los Estados Unidos, indica que:

El microorganismo más frecuentemente aislado fue el *Staphylococcus aureus* (15.6%), seguido de la *Escherichia coli* (11.5%), los *Staphylococcus* coagulasa-negativos (11.4 %), *Klebsiella* (*pneumoniae/oxytoca*) (8.0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (7.5 %), *Enterococcus faecalis* (6.8 %), *Candida albicans* (5.3 %), *Enterococcus faecium* (4.1 %), *Acinetobacter baumannii* (1.8), entre otros. (Arias-Flores, Rosado-Quiab, Vargas-Valerio, & Grajales-Muñiz, 2015)

Los resultados obtenidos fueron similares debido a que, la incidencia fue principalmente para el *Staphylococcus aureus* aislado en un 61% del total de casos, seguido por la *Escherichia coli* con el 17%, *Pseudomonas aeruginosa* con el 9% y el *Acinetobacter baumannii* con el 4%.

En la tabla de contingencia número uno, se describe tanto a los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción y desarrollaron infección nosocomial, como a los que no recibieron y también desarrollaron. Del total de 102 pacientes 41 recibieron quimioterapia de inducción de los cuales 12 (11.8%) desarrollaron un proceso infeccioso nosocomial, mientras que de 61 que no recibieron quimioterapia de inducción 11 (10.8%) desarrollaron infección nosocomial.

Con base a los resultados obtenidos, se acepta la hipótesis nula, debido a que se usó el estadístico “t” de Student y el coeficiente de correlación de Pearson y Spearman, donde se obtuvo un P valor de 0.1866, mayor a 0.05, por lo que, se determina que no existe relación significativa entre el inicio de tratamiento de quimioterapia de inducción y el desarrollo de infecciones nosocomiales durante el primer mes de tratamiento en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda.



---

## IX. CONCLUSIONES

1. El inicio tratamiento de quimioterapia de inducción no incide en el desarrollo de infecciones nosocomiales, debido a que se obtuvo una correlación de Pearson con un P valor de 0.1866 ( $P > 0.05$ ).
2. En el 75.5% del total pacientes se diagnosticó leucemia linfoblástica aguda y en el 24.4% se diagnosticó leucemia mieloide aguda.
3. La población de sexo masculino fue la más afectada en la leucemia linfoblástica aguda con un 59.7%, mientras que en la leucemia mieloide aguda predominó en el sexo femenino con un 56%.
4. La leucemia linfoblástica aguda afectó principalmente a la población joven de 14 a 24 años con un 40%, en tanto la leucemia mieloide aguda se observó principalmente en jóvenes y adultos mayores, el rango de edad de 14 a 24 años fue de 24% y el rango de 65 a 70 años fue de 20%.
5. El grupo étnico ladino fue el más afectado por ambas leucemias con un 61% para la leucemia linfoblástica aguda y 64% para la leucemia mieloide aguda.
6. El mayor porcentaje de pacientes procede y reside en el área urbana de Quetzaltenango para ambas leucemias con un 30%.
7. El *Staphylococcus Aureus* fue el principal agente infeccioso causante de los procesos infecciosos asociados a la atención de salud con un 61%.
8. La neumonía fue la principal infección asociada a la atención de salud, presente en el 61% del total de casos.



---

## X. RECOMENDACIONES

1. Realizar una capacitación al personal médico, estudiantes de medicina y personal paramédico de los centros de atención primaria de salud para detectar tempranamente problemas hematológicos en los pacientes que acuden a consulta.
2. Elaborar un libro escrito o electrónico que incluya los siguientes parámetros: No. De orden, no de registro médico, nombre de paciente, fecha de ingreso, fecha de egreso, días de estancia hospitalaria, edad, sexo, diagnóstico, tratamiento y condiciones al egresar (vivo, referido, muerto). Lo que facilitaría la obtención de información general para realizar futuras investigaciones médicas.
3. Realizar un estudio que determine la prevalencia de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda en la región suroccidental, para evaluar el impacto que tienen estas patologías hematológicas en la región.
4. En próximas investigaciones se recomienda determinar el estado nutricional de los pacientes con leucemia, para evaluar si es un factor predisponente en el desarrollo de infecciones nosocomiales durante el tratamiento de quimioterapia de inducción.



---

## XI. BIBLIOGRAFÍA

- Alonso de Ozalla, C. B., & Alegre Amor, A. (2014). *Manual del Médico Residente en Hematología y Hemoterapia*. Sociedad Española de hematología y hemoterapia/médicos editores.
- Alonso, M. (05 de Marzo de 2013). Índices Reticulocitarios: Fracción inmadura de reticulocitos (FIR), Contenido de Hemoglobina de Reticulocitos (CHR). *Revista Hematología*, Páginas: 67-69.
- American Cancer Society. (2020). *American Cancer Society*. Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>
- Arias-Flores, R., Rosado-Quiab, U., Vargas-Valerio, A., & Grajales-Muñiz, C. (2015). Artículo: Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano de Seguro Social. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Páginas 20-23. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=63546>
- Asociación española de afectados por linfoma, mieloma y leucemia. (20 de 02 de 2017). *Asociación española de afectados por linfoma, mieloma y leucemia*. Obtenido de Asociación española de afectados por linfoma, mieloma y leucemia: <http://www.aeal.es/leucemia-linfocitica-cronica-espana/1-la-medula-osea-2/>
- Freireich, E., Wiernik, P., & Steensma, D. (2014). Artículo: The Leukemia a Half Century of Discovery. *Revista: Journal of Clinical Oncology*, Páginas: 1-9.
- Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. (2008). *Texto Atlas de Histología* (Tercera ed.). McGraw-Hill.
- González Villalba, A., Bizarro Navares, P., Rojas Lemus, M., & et al. (2019). Artículo: El megacariocito una célula muy original. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, Páginas: 6-18.
- Guyton , A. C., & Hall, J. E. (2016). *Tratado de Fisiología Médica* (Décimosegunda ed.). Elsevier.



- Hurtado Monray, R., Solano Estrada, B., & Vargas Viveros, P. (2012). Artículo: Leucemia para el médico general. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, Páginas: 11-25. Obtenido de Medigraphic Literatura Biomédica: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422012000200003](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000200003)
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., & et al. (2016). *Harrison, Principios de Medicina Interna* (Décimonovena ed.). McGraw-Hill.
- Labardini Méndez, J. R., Cervera Ceballos, E., López Navarro, O. G., & et al. (2007). Artículo: Leucemia linfoblástica aguda. *Revista Onco Guía*, Páginas: 112-115. Obtenido de Instituto Nacional de Cancerología de México.
- Lesson, T. S., Leeson, R., & Paparo, A. A. (1990). *Texto/Atlas de Histología* (Primera ed.). Latinoamericana.
- Leyto-Cruz, F. (2018). Artículo: Leucemia Mieloide Aguda. *Revista de Hematología de México*, Página: 17.
- Lichtman, M. A., Kaushansky, K., Kipps, T. J., & et al. (2014). *Williams Manual de Hematología* (octava ed.). McGraw-Hill.
- Lowe, J. S., & Anderson, P. G. (2015). *Histología humana* (Cuarta ed.). Elsevier.
- Mayani, H., Flores Figueroa, E., Peyalo, R., & et al. (2007). Artículo: Hematopoyesis. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología de México*, Páginas: 95-107. Obtenido de Instituto Nacional de Cancerología México: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/index482d.html?id=1193426012>
- Merino, A. (2010). Artículo: Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Revista del Laboratorio Clínico*, Páginas: 139-147. Obtenido de Elsevier Doyma Revista del Laboratorio Clínico: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-clasificacion-leucemias-agudas-mieloides-S1888400810000358>



---

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. (2010). *Informe: Política Nacional Contra el Cáncer*. Ciudad de Guatemala: Editorial de la Organización Panamericana de la Salud. Obtenido de [www.iccp-portal.org](http://www.iccp-portal.org).

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2017). *Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoblástica y mieloides en población mayor de 18 años*. Bogotá, Colombia : Editorial del Instituto Nacional de Cancerología-ESE. Obtenido de Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

Miranda-Filho, A., Piñeros, M., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Monnereau, A., & Bray, F. (Enero de 2018). Artículo: Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Revista: The Lancet*, Páginas: 14-24. Obtenido de [https://www.researchgate.net/publication/326226953\\_Epidemiological\\_patterns\\_of\\_leukemia\\_in\\_184\\_countries\\_A\\_population-based\\_study](https://www.researchgate.net/publication/326226953_Epidemiological_patterns_of_leukemia_in_184_countries_A_population-based_study)

Moraleta Jiménez, J. (2017). *Pregrado de Hematología* (Cuarta ed.). Madrid, España: Luzán 5.

National Cancer Institute. (2020). *National Cancer Institute*. Obtenido de National Cancer Institute:  
<https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf59e3e27c3994bd5468/>

Organización Mundial de la Salud. (2003). *Prevención de las infecciones nosocomiales* (Segunda ed.). Lyon , Francia: Editorial de la Organización Mundial de la Salud. Obtenido de Organización Mundial de la Salud.

Organización Mundial de la Salud. (2015). *www.who.int*. Obtenido de [www.who.int](http://www.who.int):  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Peakman, M., & Vergani , D. (2011). *Inmunología básica y clínica* (Segunda ed.). ElSevier.

Rodak, B. F. (2005). *Hematología Fundamentos y Aplicaciones Clínicas* (Segunda ed.). Editorial Médica Panamericana.

Rodgers , G. P., & Young, N. S. (2018). *Manual de Hematología Clínica* (cuarta ed.). Wolters Kluwer.



- Rogel Cancer Center Michigan Medicine. (2020). *Rogel Cancer Center*. Obtenido de Rogel Cancer Center: <https://www.rogelcancercenter.org/leukemia/risk-factors>
- Ross, M., & Wojciech, P. (2016). *Histología Texto y Atlas Correlación con Biología Molecular y Celular* (Septima ed.). Wolters Kluwer.
- Ruiz Argüelles , G. J. (2009). *Fundamentos de Hematología* (cuarta ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Secretaria de Salud de México. (15 de Febrero de 2019). *Gobierno de México*. Obtenido de Gobierno de México: <https://www.gob.mx/salud/prensa/055-la-leucemia-representa-el-50-por-ciento-de-los-casos-de-cancer-infantil>
- Sedick, Q., Alotaibi, S., Alshieban, S., & et al. (2017). *US National Library of Medicine*. Obtenido de US National Library of Medicine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567073/>
- Seiter, K. (2020). *Medscape*. Obtenido de Medscape: <https://emedicine.medscape.com/article/207631-workup#c12>
- Sepulveda Saavedra, J. (2012). *Texto Atlas de Histología Biología Celular y Tisular* (Primera ed.). McGraw-Hill.
- Soares Almeida, A. L., Campos de Azevedo, I., Pinto Carvalho, D. P., & et al. (2017). Artículo: Aspectos clínicos y epidemiológicos de las leucemias. *Revista Cubana de Hematología*, Páginas: 1-14. Obtenido de Revista Cubana de Hematología: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/511>
- Sociedad Argentina de Hematología. (2013). Artículo: Guías de Diagnóstico y Tratamiento. *Revista de la Sociedad Argentina de Hematología*, Páginas: 83-115. Obtenido de Sociedad Argentina de Hematología.
- Unahalekhaka, A. (2011). Artículo: Epidemiología de las infecciones asociadas a la atención en salud. *Revista: International Journal of Infection Control* , Páginas: 29-44. Obtenido de The International Federation of Infection Control.
- Vasquez Mazariegos, M. (2017). *Tesis: Leucemia aguda características clínicas y respuesta a la quimioterapia de inducción*. Universidad San Carlos de Guatemala , Facultad





---

de Ciencias Médicas , Ciudad de Guatemala. Obtenido de Biblioteca Universidad San Carlos de Guatemala.



## XII. ANEXOS

### A. Boleta de recolección de datos

**Boleta de Recolección**

No. de boleta  No. de expediente

Fecha de Ingreso  Fecha de Egreso  Días de estancia hospitalaria

Edad  Sexo  Grupo étnico

Procedencia Departamento  Municipio

**Resultados Hematología**

Recuento de leucocitos

Hemoglobina

Plaquetas

**Resultado frote periférico**

Segmentados %  Bandas %  Eosinófilos %  Basófilos %

Linfocitos %  Monocitos %  Blastos %

Resultado Frote periférico

Resultado aspirado médula ósea

Cultivo realizado

- Urocultivo
- Coprocultivo
- Hemocultivo
- Orocultivo
- Cultivo de cateter de vía central
- Otro

Especifique cultivo realizado

Microorganismo aislado

Infección nosocomial  Especifique

Inicio quimioterapia de inducción

**Fármacos de Quimioterapia**

Dexametasona  Prednisona  Vincristina

Metotrexato  Citarabina  Daunorrubicina

Idarrubicina  L-asparaginasa  Ciclofosfamida

Condición de egreso



B. Formato de aprobación de tema de investigación



UNIVERSIDAD MESOAMERICANA  
FACULTAD DE MEDICINA  
INVESTIGACIÓN

**FORMATO PARA SOLICITAR APROBACIÓN DE TEMA DE INVESTIGACIÓN**

YO, Edwin José Calzón Rivera con número de  
Carnet 201516003, actualmente realizando la rotación de pediatría  
en el Hospital Regional de Occidente.

**SOLICITO APROBACIÓN**

para realizar investigación del tema: Relación existente entre el inicio de tratamiento de  
quimioterapia de inducción en pacientes hematológicos y el riesgo de infecciones oportunistas  
para el cual propongo como Asesor a: Dr. Cristian Rodas  
teniendo previsto que se lleve a cabo en el Hospital Regional de Occidente

y abarcará el período de marzo de 2019 a junio de 2020  
Quetzaltenango, 28 de febrero de 2019

[Firma]  
Firma

Fecha recepción en la Universidad

**USO DE LA UNIVERSIDAD**

TEMA APROBADO



TEMA RECHAZADO



AMPLIAR INFORMACIÓN



OBSERVACIONES:

[Firma]  
Dr. Mario Roberto Do Lago Fajal  
Médico y Cirujano  
Col. 6,094  
Dr. Ana Beatriz Flores Rodríguez  
MÉDICA Y CIRUJANA  
N.º. No. 14.012  
Por Comité de Investigación

Tutor Asignado Dra. Ana Escobar

[Firma]  
Vo. Bo. Dr. Jorge Antonio Ramos Zepeda  
COORDINADOR HOSPITALES  
UNIVERSIDAD MESOAMERICANA  
QUETZALTENANGO



---

C. Formato de carta para solicitud de asesor

Quetzaltenango 29 de mayo de 2019

Dr. Christiann Rodas Díaz:

Respetable Dr. Christiann Rodas de la manera más atenta le saludo deseándole éxitos en sus labores profesionales, al mismo tiempo le solicito tenga la fineza de ser mi asesor de mi tema de tesis de pregrado de la carrera de licenciatura en medicina y cirugía de la Universidad Mesoamericana Sede Quetzaltenango. Por tratarse de un tema relacionado con la especialidad de Hematología, solicito a usted su apoyo y orientación para desarrollar el mismo de una manera técnica y científica. Para que sea una investigación que aporte sobre el manejo de pacientes hematológicos en su fase inicial de tratamiento de quimioterapia de inducción y evitar en ellos el riesgo de infección nosocomial.

Agradeciendo de antemano su atención y una respuesta positiva me despido de usted respetuosamente.

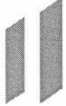

Edvin José Callejas Rivera.

---

Dr. Christiann Rodas Díaz  
Medicina Interna, Hematología



D. Carta de aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Regional de Occidente para la realización del trabajo de tesis

 <p><b>GOBIERNO de GUATEMALA</b> <small>DR. ALEJANDRO GIAMMATTEI</small></p>	<p>MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE, QUETZALTENANGO</p>	<p>Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social <b>HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE</b> <i>Comité De Docencia E Investigación</i></p>
<p>Quetzaltenango 10 de febrero de 2020</p>		
<p>Bachiller: <b>EDVIN JOSÉ CALLEJAS RIVERA</b></p>		
<p>Ciudad:</p>		
<p>En relación a su solicitud para realizar el trabajo de tesis titulado "<b>RELACIÓN EXISTENTE ENTRE EL INICIO DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y EL DESARROLLO DE INFECCIONES NOSOCOMIALES DURANTE EL PRIMER MES DE TRATAMIENTO</b>". Estudio a realizarse en el Departamento de Medicina Interna durante enero de 2013 a diciembre de 2019. En representación del Comité de Docencia e Investigación se aprueba la realización de dicho estudio, así mismo se le informa que deberá de presentar al finalizar de su trabajo de investigación una copia en forma digital a este comité y al Departamento de Registros Médicos y Estadística.</p>		
<p>Sin otro particular me suscribo de usted, atentamente.</p>		
<p><i>Por El Comité De Docencia E Investigación"</i></p>		
<p><i>Elie A. de León N.</i> NEUROLOGO PEDIATRA CCL. No. 10435</p>		
<p>Dr. Elie Alberto de León Natareno Coordinador Comité de Docencia e Investigación Hospital Regional de Occidente</p>		
		



E. Cronograma de actividades

Actividades	2019	2020	2021												2022
			Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	
Propuesta de tema de investigación															
Aprobación de tema de investigación															
Elaboración y entrega de anteproyecto															
Correcciones de anteproyecto															
Aprobación de anteproyecto															
Elaboración y entrega de informe de protocolo															
Correcciones de informe de protocolo															
Aprobación de informe de protocolo															
Recolección de datos															



Revisión de boletas de recolección de datos																	
Elaboración y entrega de informe final																	
Correcciones de informe final																	
Aprobación de informe final																	
Impresión y entrega de informe final																	