



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA 2ij
DE MÉXICO

74
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**FACTORES PRONOSTICOS EN NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA**

265212

TRABAJO DE INVESTIGACION

**QUE PRESENTA
DR. JUAN MANUEL FIGUEROA BAEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**FACTORES PRONOSTICOS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA NO
LINFOBLASTICA**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA

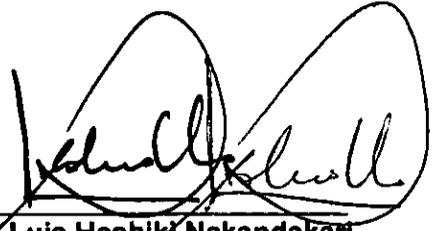
**DR JUAN MANUEL FIGUEROA BAEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE**

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

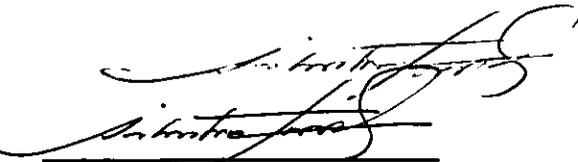
FACTORES PRONOSTICOS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA. Experiencia del INP en el período 1990-97.



Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
Subdirector General de
Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de
Enseñanza de Pre y Postgrado



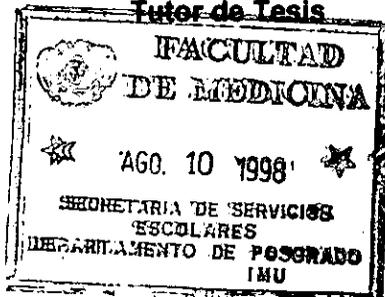
Dr. Silvestre Frenk Freund
Profesor titular del Curso de
Pediatria



Dra Rocío Cárdenas Cardós
Jefe del Departamento de Oncología
Tutor de Tesis



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Tutor de Tesis



FACTORES PRONOSTICOS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA. EXPERIENCIA DEL INP EN EL PERIODO 1990-1997.

DR JUAN MANUEL FIGUEROA BAEZ, DRA NORMA ARACELI LOPEZ FACUNDO, DRA ROCIO CARDENAS CARDOS, DR PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON.

RESUMEN

OBJETIVOS:

- 1) Describir el perfil clínico y de laboratorio de pacientes con LAM.
- 2) Evaluar la sobrevida de pacientes con LAM en el Departamento de Oncología durante el período de Enero de 1990 a Diciembre 1997.
- 3) Determinar los factores que influyen en la sobrevida de pacientes con LAM.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron en el estudio a 35 pacientes tratados durante el período de Enero de 1990 a Diciembre de 1997 en el departamento de Oncología que cumplieron con los criterios de inclusión. El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central y de dispersión, utilizando mediana y valores mínimos y máximos ante variables con distribución no Gaussiana o de tipo categórico. El análisis de sobrevida se efectuó con el método de Kaplan y Meier con comparación de curvas mediante la prueba de Log-Rank. Finalmente se efectuó un análisis de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores de riesgo involucrados en forma significativa en la sobrevida de pacientes.

RESULTADOS:

La mediana de edad fue de 72 meses (6 años), con una relación hombre mujer de 1:1.5. La sintomatología tuvo una mediana de 1 mes, siendo los síntomas más comunes: palidez (74%), fiebre (63%), sangrado (46%), pérdida de peso (40%), astenia y adinamia (37%), adenomegalias (26%), cloromas (26%), esplenomegalia (20%), hepatomegalia (11.4%) y en un número muy pequeño de casos síntomas neurológicos (8.5%). La mayoría de los pacientes presentó anemia al momento del diagnóstico con una Hb con una mediana de 7.6 g%, leucocitosis con una mediana de 16,700x mm^3 y plaquetopenia con una mediana de 50,000x mm^3 . Hubo hiperleucocitosis en el 14.3% de los pacientes. En 10 pacientes se encontró reporte de inmunofenotipo, 9 con marcadores mieloides (CD13, CD33 e I2) y uno normal; en un caso de LAM M7 ayudó a fundamentar el diagnóstico. En 7 pacientes se realizó cariotipo de médula ósea, 3 de LAM M3, sin encontrar translocación 15:17, 2 de LAM M7 encontrándose cromosomas con múltiples rupturas, 1 de LAM M1 con cariotipo normal y 1 de LAM M4 con cromosoma Philadelphia (t 9:22). Se hizo mieloperoxidasa en 5 pacientes, 3 positivas en LAM M2, M3 Y M4, una dudosa en LAM M3 y otra negativa en M4, con una esterasa positiva en una LAM M4.

Se realizó inducción a la remisión con el primer curso de VAPA (Vincristina, Ara-C, Prednisona y Antracíclico) en el 62.5% de 24 pacientes en que se pudo documentar ésta y con el segundo curso de VAPA en el 33.3%, es decir, se logró inducción a la remisión en el 95.8% con falla terapéutica en el 4.16%. El número de ingresos por neutropenia y fiebre tuvo una relación estadísticamente significativa con la M2, con menor número de ingresos ($p=0.02$). Las causas de muerte fueron: infección en el 53%, CID en el 29.4%, hemorragia en el 11.7% y actividad tumoral en el 5.9%, existiendo una relación estadísticamente significativa de la LAM M3 con la CID ($p=0.028$). La sobrevida para pacientes sin actividad tumoral a 64 meses fue del 80% para hombres y del 50% para mujeres y global en éste grupo de 66.67%, sin encontrarse alguna diferencia

estadísticamente significativa entre hombres y mujeres. La sobrevida para pacientes con actividad tumoral fué del 50% para hombres y del 40% para mujeres y global para éste grupo del 46.15%, sin encontrarse alguna relación estadísticamente significativa entre hombres y mujeres, con una sobrevida para ambos grupos a 24 meses del 34%. De los factores de riesgo analizados se encontró la edad menor de 2 años ($p=0.048$) y la M3 ($p=0.030$) como factores de mal pronóstico. Se realizó un análisis con regresión de Cox para la edad y el tipo de la FAB, encontrándose un riesgo de 3.81 veces más de fallecer para la M3 y una tendencia a la protección para pacientes con LAM M2 con un riesgo de 0.3 veces de fallecer en relación con el resto de los tipos de la FAB.

CONCLUSIONES:

Se concluyó que el perfil clínico y de laboratorio es similar a lo reportado en la literatura mundial, encontrándose sólo como diferencias el discreto predominio del sexo masculino con respecto al femenino y la gran frecuencia de M3 que ya ha sido reportado como un rasgo de los países latinos. Las causas principales de muerte son en su mayoría por efectos secundarios a la quimioterapia que conducen a la infección por mielosupresión y CID y hemorragia.

Encontramos que la sobrevida es similar a lo reportado en las series mundiales, e identificándose como factores de riesgo la edad menor de 2 años y la LAM M3, con una tendencia a la protección en los pacientes con M2 tanto para el número de ingresos por neutropenia y fiebre como para el riesgo de fallecer.

ANTECEDENTES:

La leucemia es una proliferación neoplásica de las células hematopoyéticas. La célula en la que ocurre la transformación leucémica (blasto) puede ser un precursor linfoide, mielóide o bien una célula capaz de diferenciarse en ambos linajes. Las leucemias mieloides o no linfoblásticas pueden originarse en una célula madre o progenitora capaz de diferenciarse en células de origen eritroide, granulocítico, monocítico y megacariocítico (1).

La LAM (Leucemia Aguda Mieloblástica) representa del 15 al 20% de todas las leucemias en edad pediátrica. Durante la década pasada los avances tecnológicos en cultivos de médula ósea "In vitro", biología molecular, inmunología y citogenética han incrementado grandemente nuestro entendimiento de la LAM. A pesar de éstos logros, sólo 30 a 40% de los niños con diagnóstico nuevo de LAM se puede esperar que permanezcan en remisión completa continua y estar curados de su enfermedad (2).

EPIDEMIOLOGIA:

Hay aproximadamente 2,500 casos nuevos de diagnóstico de leucemia al año en niños en EUA. El índice de LAM y LAL en toda la niñez es de aproximadamente 1:4 excepto aquella leucemia que ocurre en las primeras 4 semanas de vida que es generalmente LAM. No hay evidencia de que la incidencia de LAM ha cambiado con el tiempo. La incidencia permanece estable desde el nacimiento hasta los 10 años; el pico de ocurrencia de leucemias en la niñez visto a la edad de 4 años es enteramente debido a pacientes con LAL. La incidencia de LAM incrementa ligeramente durante la adolescencia y luego permanece estable hasta que un incremento progresivo se observa a la edad de aproximadamente 55 años. A diferencia de la LAL la LAM se distribuye igual entre las razas. Hombres y mujeres son igualmente afectados, aunque las variaciones geográficas en incidencia y subtipos de leucemia ha sido observado, éstas diferencias no son grandes comparadas con otras formas de cáncer (2).

En México la incidencia de LAM se ha calculado en 1.3×10^6 y se ha mantenido estable a diferencia de la LAL que ha mostrado incremento de 7.75×10^6 en 1982 a 22.19×10^6 en 1991(3). En el Instituto Nacional de Pediatría se registraron 4076 niños con cáncer en el período de 1981 a 1996, de los cuales 1427 (35%) se diagnosticaron como leucemia aguda y solamente 604 (42.3%) se trataron en el departamento de Oncología; 258 (18%) del total de leucemias agudas tuvieron leucemia aguda no linfoblástica (4).

ETIOLOGIA:

Aunque la causa de LAM en humanos es desconocida, algunos factores y agentes predisponentes están bien establecidos.

Síndrome de Down

Anemia de Fanconi

Síndrome de Bloom

Síndrome de Diamond-Blackfan

Síndrome de Li-Fraumeni

Neurofibromatosis

Radiación ionizante

Síndromes mielodisplásicos.

Anemia aplásica (después de terapia inmunosupresora)

Exposición a benceno

Drogas (agentes alquilantes y epipodofilotoxinas)

Los factores de riesgo tales como exposición a radiación, exposición ocupacional a benceno y quimioterapia para otros cánceres o condiciones benignas han sido bien establecidos, pero juntas sólo cuentan como una pequeña proporción de casos de LAM en la niñez. Los niños y los adultos que fueron expuestos a radiación de las bombas atómicas en Japón han incrementado en 20 veces la incidencia de LAM y leucemia mielocítica crónica (LMC) que tiene su pico a los 6 a 8 años de la exposición. Un riesgo incrementado de leucemia en fetos expuestos a rayos X diagnósticos ha sido notado en algunos estudios, pero no se ha observado un exceso en la incidencia de leucemia en los niños japoneses expuestos a la radiación de la bomba atómica prenatalmente. Estudios recientes se han centrado sobre sí la exposición a radiación no ionizante de baja frecuencia es leucemogena. Los estudios examinando los campos electromagnéticos y el riesgo de cáncer en la niñez han producido resultados no concluyentes(2).

El benceno representa el único químico diferente de los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, para los cuales la evidencia de leucemogenicidad existe. Las personas expuestas al benceno en el lugar de trabajo están en riesgo incrementado para desarrollar ambas: anemias aplásicas y LAM. Un riesgo aumentado de LAM se ha asociado con el tabaquismo materno y el uso de marihuana durante el

embarazo(2). El uso de agentes alquilantes como las mostazas nitrogenadas, clorambucil, citoxan y el melfalan para condiciones tanto benignas como malignas han resultado en un exceso en la incidencia de LAM. Estas leucemias secundarias, inicialmente se pueden presentar como síndromes mielodisplásicos y su pico de incidencia ocurre dentro de los 4 a 5 años después de la terapia inicial, con una disminución de riesgo después de 10 a 12 años. Cambios cariotípicos comprometiendo a los cromosomas 5,7 y 8 son comúnmente detectados en estas leucemias. Reportes recientes de LAM secundaria en niños tratados para LAL y adultos tratados para varios tumores sólidos han implicado a las epipodofilotoxinas como drogas leucemogénicas. En contraste a las leucemias secundarias después de la terapia con agentes alquilantes, éstas leucemias inducidas por epipodofilotoxinas han sido predominantemente los subtipos M4 y M5 de la clasificación de la FAB con anomalías características del cromosoma 11q23.

La existencia bien documentada de leucemia viral en especies animales ha conducido a investigaciones epidemiológicas de posibles relaciones entre agentes infecciosos y leucemia aguda humana. Solo en el HTLV-1 se ha demostrado ser un virus necesario para la iniciación de una leucemia humana (por ejemplo una forma distinta de leucemia de células T del adulto en su mayoría prevalente en el Sur de Japón). Estudios recientes han intentado dilucidar el papel de los oncogénos en la patología de la LAM más que continuar con la investigación para virus leucemogénos (2).

CITOGENÉTICA:

Anormalidades cromosómicas específicas se correlacionan con subtipos particulares de LAM de la clasificación de la FAB (6). Por ejem. la t(8;21) es la translocación más frecuente que ocurre "de novo" en LAM y se encuentra mayormente en el subtipo M2 de la FAB. La t(8;21) también está frecuentemente asociada con pérdida de un cromosoma sexual (por ejem. -X en mujeres y -Y en hombres). La t(15;17) se asocia únicamente con la LAM M3 y es vista en más del 90% de éstos pacientes, incluyendo aquellos con la variedad hipergranular y microgranular (7). La t(1;22) se asocia con los subtipos M7 en lactantes (menores de 1 año). Las translocaciones comprometiendo el cromosoma 11q23 ocurren frecuentemente en

niños menores de 1 año de edad con leucemia aguda y han sido asociados con el uso de epipodofilotoxinas. El otro cromosoma implicado en la translocación 11q varia, pero 9q23 es común y puede estar asociado muy de cerca con un pronóstico favorable. La inv (16), t(16;16) o del(16) ha sido asociada muy de cerca con un síndrome único de LAM (subtipo M4) con eosinófilos displásicos (8). Estos pacientes tienen un pronóstico favorable, pero una incidencia más alta de recaídas al SNC comparado con pacientes con otros subtipos de LAM, excepto para la M5.

Las deleciones de todo o parte de los cromosomas 5 o 7 y la trisomía 8 no están asociadas generalmente con subtipos específicos de la FAB; son considerablemente más frecuentes en pacientes más grandes, y son más comunes en pacientes con síndrome mielodisplásico previo, leucemias secundarias y sospecha de exposición a carcinógenos ambientales.

El cromosoma Philadelphia t(9;22) se observa en más del 90% de pacientes con leucemia granulocítica crónica (LGC), en 20 a 30% de los adultos con LAL, en 5% o menos de los niños con LAL y en 1-2% de pacientes con LAM. El cromosoma Ph resulta de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 y transposición del gen *c-abl* de la mitad 9 a la 5' del gen *bcr* en el cromosoma 22, creando un nuevo gen híbrido llamado *bcr-abl*. En pacientes con LAM, la fusión del gen *bcr-abl* puede resultar en un ARNm híbrido que codifica para una proteína de 210 Kd (p210) similar a aquella vista en la LGC y una proteína de 190 Kd similar a aquella vista en la LMC y una proteína de 190 Kd (p190) que es vista más comúnmente en las LAL positivas a cromosoma Ph (9).

CLASIFICACION MORFOLOGICA.

En 1976, un grupo internacional de trabajo, propuso un sistema de clasificación para las leucemias agudas. Este comité Franco-Américo-Británico (FAB) dividió las leucemias mieloides agudas dentro de seis subtipos (10). En 1985, el grupo cooperativo de la FAB reportó su "propuesta de criterios revisados para la clasificación de LAM". Las revisiones incluyeron distinciones más precisas entre la M1 y M2, M2 y M4 y M4 y M5 y la definición de eritroleucemia (M6) y sus diferencias con los síndromes mielodisplásicos (11). El criterio original para el diagnóstico de LAM requería de al menos 30% de células blasticas en la cuenta en una muestra de médula ósea. Esta

definición no ha cambiado para casos con menos del 50% de eritroblastos. Si 50% o más de las células nucleadas son eritroblastos, de cualquier manera, el diagnóstico de M6 requiere que 30% de las células no eritroides sean blastos; si hay menos del 30% de blastos el diagnóstico es síndrome mielodisplásico. En 1985, el grupo de la FAB agregó el subtipo M7 (leucemia megacariocítica) y propuso los criterios para el diagnóstico de LAM M7. El sistema FAB ha sido ampliamente aceptado(12).

Tradicionalmente, la clasificación de la FAB identificó subgrupos de pacientes basado en la morfología y tinciones histoquímicas. Ya que la morfología de los blastos y la histoquímica no distinguían en forma confiable entre la LAM M7 y la LAL L2, se requiere la confirmación por inmunofenotipo (presencia de glicoproteínas Ib, IIb/IIIa, o antígeno relacionado al Factor VIII) o microscopía electrónica (peroxidasa plaquetaria) para el diagnóstico de M7. La tabla 1.1 presenta la clasificación de la FAB de la LAM con la frecuencia de los subtipos en la niñez(Tabla 1.1). Los subtipos M4 y M5 son particularmente comunes en niños menores de 2 años. La M7 o leucemia aguda megacariocítica está asociada con mielofibrosis o aumento en la reticulina de la medula ósea y es también un tipo común en niños jóvenes con síndrome de Down y LAM.

El grupo de la FAB también ha definido recientemente un tipo de LAM con diferenciación mínima, la M0. Este raro subtipo se identifica por ausencia completa de tinciones histoquímicas mieloides y linfoides. La clasificación depende de la detección de antígenos de superficie celulares mieloides y la ausencia de marcadores linfoides.

Existe una nueva clasificación de la LAM publicada por el Dr. Head (13) del St. Jude Children's Research Hospital, que la divide en dos grupos: leucemia aguda mieloide relacionada a síndrome mielodisplásico (LAMRSMD), y leucemia aguda mieloide verdadera "de novo" (LAMVDN), hecha con el áfan de correlacionarla con los resultados en el tratamiento, estudios biológicos y marcadores genéticos, así como crear grupos de enfermedad con importancia terapéutica, permitir un acercamiento clínico, morfológico, genético y de hallazgos biológicos, ya que la clasificación de la FAB tiene poca correlación con éstos aspectos.

La LAMRSMD incluye a la mayoría de las LAM en los adultos, la LAM que sigue a un SMD, la LAM que complica a la anemia de Fanconi, y un subgrupo menor de LAM

en niños; éstos subgrupos parecen estar ligados por un fenotipo mutante común, anormalidades genéticas comunes, displasia hematopoyética de multilinaje, hematopoyesis clonal y pobre respuesta al tratamiento con la quimioterapia citotóxica. La LAMVDN incluye la LAM con las translocaciones comunes vistas en los niños y adultos jóvenes; éstos subgrupos les falta la presencia de un fenotipo mutante, tienen aproximadamente incidencia plana a través de toda la vida, tienen anormalidades genéticas similares, les falta displasia hematopoyética de multilinaje y hematopoyesis clonal, y frecuentemente tienen buena respuesta con la quimioterapia citotóxica. La progresión en la LAMVDN parece consistir predominantemente de la expansión de una clona transformada, mientras que en la LAMRSMD parece consistir inicialmente de la acumulación progresiva de daño genético, resultando en una transformación maligna a LAMRSMD en algunos casos (13).

LAM

LAMRSMD

LAMVDN

	LAMRSMD		LAMVDN
Historia	SMD; quimioterapia con Agentes alquilantes.	+ -	
Citogenética	-7, 7q-, -5,5q-, +8,20q-, +9, 11q-, 12p-, -18,+19,+21, t(1;7) 3q21-26 abn., t(2;11)	+ + -	t(8;21), t(15;17), t(9,11), inv(16), t(11;17), t(6;9), t(16;16), t(8;16)
Morfología	Displasia de multilinaje	+ +	Morfología de leucemia aguda Promielocítica (LAP).
Edad	>50 años		<50 años.

Algoritmo para distinguir entre LAMRSMD y LAMVDN usando los datos clínicos y de laboratorio disponibles actualmente(13).

Tabla 1.1. Clasificación de la FAB de leucemias agudas mieloides

TIPO DE LA FAB	NOMBRE COMUN	CRITERIO PARA EL DIAGNOSTICO	HISTOQUIMICA	< 2 AÑOS	> 2 AÑOS
M1	Leucemia aguda Mieloblástica sin Maduración	> 90% de blastos de células no eritroides, 10% de células son granulocitos en maduración o monocitos.	MP +	4 (17%)	32 (25%)
M2	Leucemia aguda Mieloblástica con Maduración	Blastos de 30 a 89% de células no eritroides, > 10% en granulocitos en maduración, < del 20% de monocitos.	MP+		34 (27%)
M3	Leucemia aguda Promielocítica (variante hipergranular)	>20% de promielocitos anormales hipergranulares, bastoncillos de Auer comunes	MP +		6 (5%)
M3V	Leucemia aguda Promielocítica (variante microgranular)	Citoplasma granular Fino en promielocitos, si núcleo puede ser raniforme, la microscopia muestra múltiples gránulos oscuros primarios.	MP +		
M4	Leucemia aguda Mielomonocítica	Blastos > 30% de células no eritroides, > 20%, pero < 80% de las células son de linaje monocítico, la cuenta sanguínea de monocitos > 5 x 10 ⁶ /ml o nivel elevado de lisozima sérica o histoquímica confirmatoria (NSE)	MP + NSE +	7 (30%)	33 (26%)
M4eo	Leucemia aguda Mielomonocítica Con eosinofilia	Eosinófilos anormales con gránulos eosinofílicos específicos y grandes gránulos basofílicos.	MP + NSE + Eo-PAS +		
M5	Leucemia aguda Monocítica	> 80% de células no eritroides son monoblastos, promielocitos o monocitos MSa--> 80% de los monocitos son monoblastos MSb--< 80% de los monocitos son monoblastos.	NSE +	12 (52%)	20 (16%)
M6	Eritroleucemia	> 30% de células no eritroides son blastos, pero > 50% de células de la médula son eritroblastos	Eritroblastos PAS +		3 (2%)
M7	Leucemia aguda Megacariocítica	> 30% de células no eritroides son megacarioblastos, mielofibrosis	Peroxidasa plaquetaria + (ME)		(5-7%)

FACTORES PRONOSTICOS.

Algunos factores se han reportado que influncian el índice de remisión y otros parecen influenciar la duración de la remisión. Además la influencia de éstos factores pronósticos puede depender en el tipo y efectividad de la terapia administrada (14).

Mal pronóstico:

- | | |
|---|---|
| <p>a) Para lograr la remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> cuenta leucocitaria mayor de 100,000 x mm³ M1 sin bastones de Auer Monosomia 7. LAM secundaria a síndrome mielodisplásico. | <p>b) Para mantener la remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> edad menor de 2 años M4 o M5 Leucocitos mayores a 100,000xmm³ M1 sin bastones de Auer Monosomia 7 |
|---|---|

Buen pronóstico

- | | |
|--|---|
| <p>a) Para lograr remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> t(8;21) Inv 16 t(9;11) | <p>b) Mantener remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> t(15,17) t(9;11) M4 Eso Remisión con un solo ciclo de quimioterapia |
|--|---|

PRESENTACION CLINICA Y DE LABORATORIO.

El niño con LAM se puede presentar con muy pocos síntomas, o en forma alterna el primer signo de leucemia puede ser sépsis o hemorragia que pongan en riesgo la vida. Al momento del diagnóstico se estima que haya 10¹² células leucemicas. Los signos y síntomas generalmente reflejan una disminución en la producción de eritrocitos, granulocitos y plaquetas, llevando a anemia, infección o hemorragia. La infiltración extramedular de la piel (por ejemplo leucemia cutis) es frecuentemente el primer signo de leucemia en el neonato.

Fiebre	34%
Palidez.....	25%
Anorexia, pérdida de peso.....	22%
Debilidad, fatiga.....	19%
Ronquera.....	18%
Otros síntomas respiratorios.l.....	23%
Sangrado:	
Cutáneo.....	18%
Mucosa.....	10%
Menorragia.....	5%
Dolor óseo o articular.....	18%
Linfadenopatía.....	14%
Síntomas gastrointestinales.....	13%
Signos o síntomas neurológicos.....	10%

Hiperplasia gingival.....	8%
Dolor de pecho.....	5%
Infección recurrente.....	3%

La CID puede ocurrir en cualquier subtipo de la FAB, pero es extremadamente común en la M3, debido a la actividad de la tromboplastina en los gránulos de los promielocitos. La CID se acelera cuando las células se lisan con la iniciación de la terapia, y muchos investigadores recomiendan el uso de pequeñas dosis de heparina profiláctica durante la inducción para todos los pacientes con leucemia aguda promielocítica(13,14).

La cuenta absoluta de neutrófilos (CAN: la suma de los polimorfonucleares y bandas) de los pacientes con LAM está frecuentemente disminuida (< 1000mm³) y ligado a infecciones bacterianas del pulmón, los senos paranasales, encías, dientes, área perianal y la piel, puede ser el primer signo de leucemia.

La cuenta de leucocitos en la presentación de la LAM en niños puede ser muy variable. En ocasiones, la sangre periférica puede contener pocos o ningún blasto, a pesar de que la médula ósea se encuentre hiper celular con 80 a 90% de blastos. Aproximadamente una cuarta parte de niños con LAM tienen una cuenta de leucocitos mayor de 100,000xmm³.

La hepatomegalia o la esplenomegalia ocurren en más de la mitad de los niños con LAM. El crecimiento masivo de los nódulos linfáticos se observa al diagnóstico en menos del 25% de pacientes, y es más comúnmente visto en pacientes con un componente monocítico (M4 y M5). Los cloromas, mieloblastomas y sarcoma granulocítico son tumores pequeños vistos en pacientes con LAM que pueden aparecer verdes en la superficie de corte debido a la enzima mieloperoxidasa. Pueden aparecer en los huesos o tejidos blandos y son frecuentemente vistos en el área epidural y alrededor de las órbitas. Estos tumores son comunes en niños con los subtipos M4 y M5 y están asociados con la translocación 8:21. Los mieloblastomas pueden aparecer antes de que un incremento en los blastos sea detectable en la médula ósea, o pueden ser heraldos de recaída. Las lesiones de la leucemia cutis aparecen de menor color o ligeramente moradas y son más comúnmente observadas en neonatos con leucemia aguda monocítica . Los testículos son un sitio relativamente poco común de LAM extramedular.

El compromiso del SNC en LAM se puede manifestar como un raro mieloblastoma parenquimatoso o infiltración meníngea típica, con o sin parálisis de algún nervio craneal.

Al momento del diagnóstico las muestras citocentrifugadas de LCR son positivas para blastos en un 5 a 15% de pacientes con LAM (2).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en niños con LAM es lograr una remisión prolongada así como mantener una calidad de vida adecuada. La intensificación de la terapia, así como las medidas de sostén han mejorado gradualmente el pronóstico para niños con LAM . Los índices recientes de éxito para niños tratados con sólo quimioterapia han variado de 30 a 45 % . El paso inicial para lograr una sobrevida prolongada es inducir una remisión completa. Después de lograr la remisión el siguiente objetivo es prevenir la recurrencia de la leucemia. En la última década se han desarrollado múltiples esquemas de tratamiento, siendo los más significativos los de St Jude's AML-87 con sobrevida de 29% a 2 años, el Instituto Dana Farber desarrolló un esquema de quimioterapia (VAPA 76-79), con sobrevida de 38% a 4 años y el grupo Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) en 1987 inició un esquema denominado BFM87LAM y reporta 41 % de sobrevida a 5 años(17). Desde 1988 en el Instituto Nacional de Pediatría, se utiliza el esquema del Instituto Dana Farber, modificado por el departamento de Oncología, y los resultados a largo plazo son uno de los objetivos de éste estudio.

JUSTIFICACION:

Dado que no existe un estudio previo que evalúe la eficacia y toxicidad de los esquemas de quimioterapia para LAM es necesario realizar una revisión para analizar la experiencia con dichos esquemas, verificando por otro lado que el perfil clínico y de laboratorio de éstos pacientes no es diferente de lo reportado en la literatura mundial.

OBJETIVOS:

1. Describir el perfil clínico y de laboratorio de pacientes con LAM.
2. Evaluar la sobrevida de pacientes con LAM en el departamento de Oncología durante el período de 1990 a 1997.
3. Determinar los factores que influyen para la sobrevida de pacientes con LAM.

HIPOTESIS:

1. El perfil clínico y de laboratorio es similar a lo reportado en la literatura en pacientes con LAM.
2. La sobrevida de pacientes con LAM en el INP es similar a la reportada en la literatura mundial.
3. Los factores pronósticos en LAM no son diferentes de lo reportado en la literatura mundial.

MATERIAL Y METODOS:**Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de LAM registrados en el departamento de oncología del I.N.P. en el período de Enero de 1990 a Diciembre de 1997 que no hayan recibido quimioterapia previa.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes con diagnóstico comprobado de LAM por aspirado de médula ósea en el período de 1990 a 1997 del departamento de oncología que hayan recibido el siguiente esquema de quimioterapia:

Inducción: 2 ciclos.

- 1) VCR 1.5 mgm² SC d 1,7.
- 2) Ara-C 100 mgm²SC d 1-7 c/24 hrs.
- 3) Prednisona 40 mgm²SC d 1-5
- 4) Adriamicina 25 mgm²SC d 1-3 (dosis máxima 50 mgdia)
- 5) Terapia Intratecal: Metotrexate, Ara-C e hidrocortisona cada semana lo que dure la inducción.

Aspirado de Médula Osea (AMO) el día 14; si estuvo en remisión dar segundo ciclo en cuanto mejoren condiciones; si el AMO del día 14 se encuentra en M2(>5% y <25% de blastos) iniciar segundo ciclo en ese momento.

Consolidación:

Ara-C 1 gm²SC en 24 hrs.

6-MP o 6-TG 75 mgm²SC d por 10 d via oral.

Daunorrubicina 30 mgm²SC d 2 (En la 6ª semana sí hay remisión).

Mantenimiento:

Cada tercer semana por un año:

Ara-C 500 mgm²SC en 24 hrs.

Daunorrubicina 30 mgm²SC d 2.

VP16 300 mgm²SC d 1-5

Terapia intratecal cada 12 semanas (4 dosis).

Aumentar dosis de Ara-C a 1 g/m²SC cuando se llegue a la dosis tope de adriamicina.

Considerar radioterapia cuando exista infiltración a SNC.

Criterios de exclusión: todos aquellos pacientes que hayan rehusado tratamiento o que no cumplan con los criterios de inclusión.

METODOLOGIA:

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LAM del departamento de oncología en el periodo de 1990 a 1997, con el fin de determinar el perfil clínico y de laboratorio, así como los factores que influyeron en su pronóstico, haciendo una medición de las siguientes variables: edad, género, tiempo de duración de los síntomas antes del diagnóstico, antecedentes de importancia, signos y síntomas, hallazgos de laboratorio, subtipo de leucemia mieloide, inmunofenotipo, estudio

Inducción: 2 ciclos.

- 1) VCR 1.5 mgm² SC d 1,7.
- 2) Ara-C 100 mgm²SC d 1-7 c/24 hrs.
- 3) Prednisona 40 mgm²SC d 1-5
- 4) Adriamicina 25 mgm²SC d 1-3 (dosis máxima 50 mgdía)
- 5) Terapia Intratecal: Metotrexate, Ara-C e hidrocortisona cada semana lo que dure la inducción.

Aspirado de Médula Osea (AMO) el día 14; si estuvo en remisión dar segundo ciclo en cuanto mejoren condiciones; si el AMO del día 14 se encuentra en M2(>5% y <25% de blastos) iniciar segundo ciclo en ese momento.

Consolidación:

Ara-C 1 gm²SC en 24 hrs.

6-MP o 6-TG 75 mgm²SC d por 10 d via oral.

Daunorrubicina 30 mgm²SC d 2 (En la 6ª semana sí hay remisión).

Mantenimiento:

Cada tercer semana por un año:

Ara-C 500 mgm²SC en 24 hrs.

Daunorrubicina 30 mgm²SC d 2.

VP16 300 mgm²SC d 1-5

Terapia intratecal cada 12 semanas (4 dosis).

Aumentar dosis de Ara-C a 1 g/m²SC cuando se llegue a la dosis tope de adriamicina.

Considerar radioterapia cuando exista infiltración a SNC.

Criterios de exclusión: todos aquellos pacientes que hayan rehusado tratamiento o que no cumplan con los criterios de inclusión.

METODOLOGIA:

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LAM del departamento de oncología en el período de 1990 a 1997, con el fin de determinar el perfil clínico y de laboratorio, así como los factores que influyeron en su pronóstico, haciendo una medición de las siguientes variables: edad, género, tiempo de duración de los síntomas antes del diagnóstico, antecedentes de importancia, signos y síntomas, hallazgos de laboratorio, subtipo de leucemia mieloide, inmunofenotipo, estudio

citogénético, tratamiento, complicaciones, toxicidad, fecha del diagnóstico, fecha de última consulta, secuelas y estado actual.

Edad: se incluyeron pacientes de todas las edades expresándose ésta en meses al momento del diagnóstico, siendo posteriormente clasificada en grupos etarios de acuerdo a la frecuencia. (menores de 2 años y mayores de 2 años).

Género: se incluyeron pacientes del género masculino y femenino.

Duración de los síntomas: desde la aparición de los síntomas hasta el momento del diagnóstico.

Antecedentes de importancia: exposición previa al inicio de los síntomas a:

- 1) Radiación ionizante.
- 2) Organofosforados.
- 3) Exposición a benceno.
- 4) Alteración genética (cromosomopatías).
- 5) Síndrome mielodisplásico.
- 6) Anemia aplásica.
- 7) Fármacos: alquilantes y epipodofilotoxinas.

Signos y síntomas: se investigó la presencia de:

- Fiebre
- Palidez
- Pérdida de peso
- Dolor óseo
- Sangrados
- Linfadenopatía
- Hiperplasia gingival
- Infección
- Cloromas.

Hallazgos de laboratorio: Se describió la BHC al momento del diagnóstico, química sanguínea, electrolitos séricos, ácido úrico, Calcio, Fosforo, Creatinina, DHL, pruebas de coagulación.

Diagnóstico: realizado mediante aspirado de médula ósea con o sin tinciones especiales para LAM (mieloperoxidasa, Sudán negro) o estudios de inmunofenotipo o citogénética.

Tratamiento: se tomó en cuenta solo la quimioterapia administrada en las etapas que se mencionan a continuación:

Inducción a la remisión: desde el momento del diagnóstico hasta la obtención de un AMO con menos del 5% de blastos.

Consolidación: tratamiento recibido al término de la inducción con el fin de lograr la remisión completa.

Mantenimiento: al término de la consolidación con el fin de mantener una remisión completa continua.

Complicación: se tomó como complicación la presencia de signos o síntomas atribuidos a la misma enfermedad y/o tratamiento con quimioterapia.

Toxicidad: definido como el número de ingresos hospitalarios debidos a signos o síntomas atribuibles al uso de la quimioterapia.

Secuelas: todos aquellos déficits clínicos y subclínicos atribuibles a la propia enfermedad o como consecuencia del tratamiento.

Estado actual: la presencia o ausencia de enfermedad en la fecha de la última consulta.

Todas las variables fueron consignadas en la hoja de recolección de datos especialmente diseñada para captar ésta información.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se estructuró una base de datos donde se recolectó la información global de los pacientes.

El análisis de los datos se efectuó a través del programa SPSS para Windows versión 6.03 en un equipo de cómputo compaq 486 a 66 MHz con paquetería de software.

Se describió la información mediante medidas de tendencia central y dispersión, utilizando promedio \pm desviación estándar ante variables con distribución Gaussiana o mediante mediana, valores mínimos-máximos ante variable con distribución no Gaussiana o de tipo categórico.

El análisis de sobrevida se efectuó a través de estadístico de Kaplan y Meier con comparación de curvas mediante la prueba de Log-Rank para comparar la sobrevida por géneros.

Finalmente se efectuó un análisis de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores de riesgo involucrados en forma significativa en la sobrevida de los pacientes.

Consolidación: tratamiento recibido al término de la inducción con el fin de lograr la remisión completa.

Mantenimiento: al término de la consolidación con el fin de mantener una remisión completa continua.

Complicación: se tomó como complicación la presencia de signos o síntomas atribuidos a la misma enfermedad y/o tratamiento con quimioterapia.

Toxicidad: definido como el número de ingresos hospitalarios debidos a signos o síntomas atribuibles al uso de la quimioterapia.

Secuelas: todos aquellos déficits clínicos y subclínicos atribuibles a la propia enfermedad o como consecuencia del tratamiento.

Estado actual: la presencia o ausencia de enfermedad en la fecha de la última consulta.

Todas las variables fueron consignadas en la hoja de recolección de datos especialmente diseñada para captar ésta información.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se estructuró una base de datos donde se recolectó la información global de los pacientes.

El análisis de los datos se efectuó a través del programa SPSS para Windows versión 6.03 en un equipo de cómputo compaq 486 a 66 MHz con paquetería de software.

Se describió la información mediante medidas de tendencia central y dispersión, utilizando promedio \pm desviación estándar ante variables con distribución Gaussiana o mediante mediana, valores mínimos-máximos ante variable con distribución no Gaussiana o de tipo categórico.

El análisis de sobrevida se efectuó a través de estadístico de Kaplan y Meier con comparación de curvas medianrte la prueba de Log-Rank para comparar la sobrevida por géneros.

Finalmente se efectuó un análisis de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores de riesgo involucrados en forma significativa en la sobrevida de los pacientes.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo no ameritó carta de consentimiento informado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

- A) Planteamiento del problema: Marzo 1998
- B) Revisión de bibliografía: Marzo 1998
- C) Recolección de la información Abril 1998
- D) Análisis estadístico y conclusiones Abril 1998

RESULTADOS:**PERFIL CLINICO:**

35 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. La mediana de edad fue de 72 meses (6 años) con una edad mínima de 6 meses y máxima de 204 meses (17 años). La relación en cuanto a género fue del 40% pacientes femeninos y 60% masculinos con una relación de 1:1.5.

No hubo diferencia en la frecuencia de tipos específicos de la FAB entre pacientes menores y mayores de 2 años de edad. La distribución específica de cada uno de los tipos se muestra en el cuadro 1.1. No se encontró ningún caso de M6.

CUADRO 1.1 Frecuencia relativa de los tipos de la FAB.

TIPO DE LA FAB	No DE CASOS	%
M1	5	14.3
M2	11	31.4
M3	7	20
M4	9	25.7
M5	1	2.9
M7	2	5.7

La duración de la sintomatología fue de una mediana de un mes con una mínima y una máxima de 1 a 6 meses respectivamente, con un intervalo de confianza en el 95% de los pacientes de 1.3 a 2.12 meses. La frecuencia de los síntomas se presenta en el cuadro 2.1.

CUADRO 2.1 Sintomatología en pacientes con LAM y su frecuencia relativa.

MANIFESTACION CLINICA	(%)
PALIDEZ	74
PIEBRE	63
SANGRADO	46
PERDIDA DE PESO	40
ASTENIA, ADINAMIA	37
ADENOMEGALIAS	26
CLOROMAS	26
ESPLENOMEGALIA	20
HEPATOMEGALIA	11.4
HIPERPLASIA GINGIVAL	0
SINTOMAS NEUROLOGICOS	8.6

No hubo relación estadísticamente significativa de alguna sintomatología en forma específica con algún subtipo de la FAB. Dos pacientes se presentaron con parálisis facial periférica derecha y otros dos con crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas,

encontrándose sólo en un paciente infiltración a SNC al momento del diagnóstico y tenía parálisis facial que se recuperó en forma espontánea antes de recibir tratamiento.

PERFIL DE LABORATORIO:

Las características hematológicas al momento del diagnóstico se presentan en el cuadro 3.1.

CUADRO 3.1. Características de laboratorio al momento del diagnóstico en pacientes con LAM.

PARAMETRO	MEDIANA	Valor mínimo-máximo
Hb (gr/dl)	7.6	3 a 11.5
Leucocitos (No./mm ³)	18,700	900 a 473,000
Neutrófilos totales (No./mm ³)	2830	0 a 64,010
Plaquetas (No./mm ³)	50,000	5000 a 300,000
TP %	85	33 a 100
TPT (Segundos)	33.5'	18 a 90'

Se presentó hiperleucocitosis (más de 100,000 leucocitos por mm³) en 5 pacientes (14.3%), sin tener relación estadísticamente significativa con algún tipo de la FAB.

No se presentó ningún paciente con datos de síndrome de lisis tumoral.

De los 35 pacientes se encontró el reporte de inmunofenotipo en 10, 9 con marcadores mieloides y 1 normal, ayudando en un caso de M7 a fundamentar el diagnóstico, siendo los marcadores determinados el CD13, CD33 e I2.

Se realizó cariotipo en 7 pacientes siendo de éstos, 3 de LAM M3, sin encontrar translocación 15-17, 2 correspondieron a LAM M7 encontrándose cromosomas con múltiples rupturas, 1 correspondió a LAM M1 con cariotipo normal y 1 a una LAM M4 con cromosoma Philadelphia (t; 9,22).

Se hizo mieloperoxidasa en 5 pacientes, siendo 3 positivas en LAM M2, M3, M4, una dudosa en M3 y otra negativa en M4. Se realizó una esterasa no específica que resultó positiva en una LAM M4

EVOLUCION POSTERIOR AL DIAGNOSTICO.

El número de ingresos por neutropenia y fiebre y de acuerdo al tipo de la FAB se muestra en el cuadro 4.1, obteniéndose una χ^2 de 35.3 y una $p=0.02$, para pacientes con M2.

CUADRO 4.1. Número de ingresos por neutropenia y fiebre y su relación con el tipo de la FAB.

Número de ingresos	M1 (%)	M2 (%)	M3 (%)	M4 (%)	M5 (%)	M7 (%)
0	0	9	57	11.1	100	0
1	25	73	43	22.2	0	0
2	0	9	0	44.5	0	50
3	50	9	0	22.2	0	50
4	25	0	0	0	0	0

De 24 pacientes en que se pudo documentar si hubo inducción a la remisión sólo en uno hubo falla terapéutica (4.16%), 62.5% tuvieron inducción con el primer curso de VAPA(Vincristina, Ara-C, Prednisona y Antraciclido) y el 33.3% con el 2º curso de VAPA, o sea , que se logró inducción a la remisión en el 95.8% de éstos pacientes.

CUADRO 5.1. Causas de muerte por tipo de la FAB.

CAUSA DE MUERTE	M1	M2	M3	M4	M7	TOTAL n (%)
Hemorragia	1			1		2 11.7
CID *	1	1	3			5 29.4
Infección		3	2	2	2	9 53.0
Actividad tumoral		1				1 5.9
TOTAL	2	5	5	3	2	17 100.0

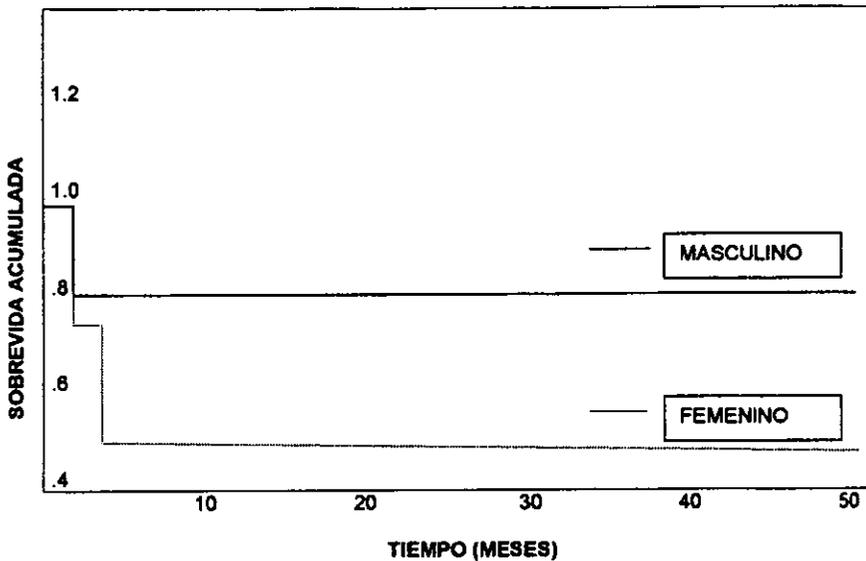
* Coagulación Intravascular Diseminada

De los 17 pacientes que fallecieron 14 fueron durante la inducción a la remisión y 3 en reinducción a la remisión, habiendo una relación estadísticamente significativa con la M3 y la CID como causa de muerte con una $p=0.028$.

De 21 pacientes que llegaron a la fase de mantenimiento , 15 (71.4%) tuvieron recaída a médula ósea, y 4 (26.6%) de éstos tuvieron infiltración a sistema nervioso central en la recaída. La mediana de tiempo de la recaída fue de 7 meses, con una mínima de 4 meses y una máxima de 15 meses.

ANALISIS DE SOBREVIDA.**SOBREVIDA PARA PACIENTES SIN ACTIVIDAD TUMORAL:**

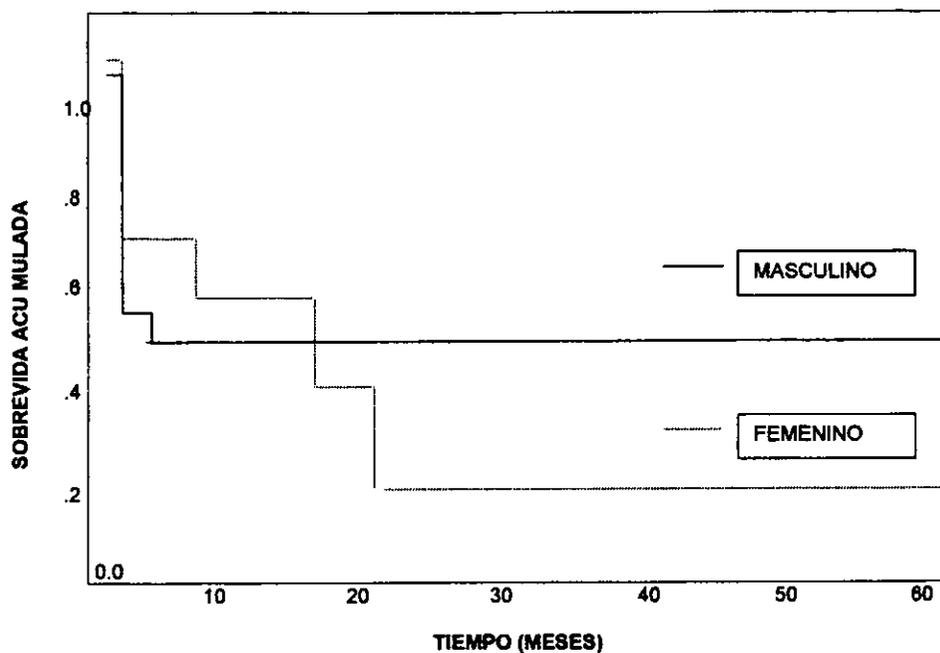
Se encontraron 9 pacientes sin actividad tumoral a 64 meses, de los cuales 5 fueron hombres y 4 fueron mujeres, falleciendo un hombre y dos mujeres, con una supervivencia para los hombres de 80% y del 50% para las mujeres y global de 66.67%, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres.



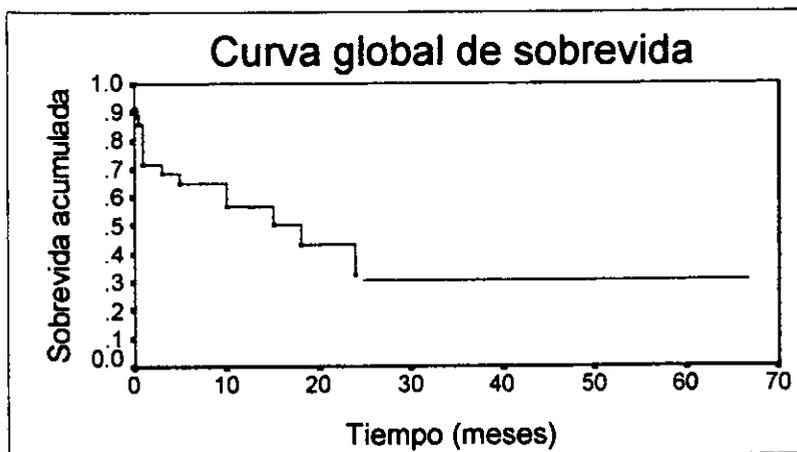
Gráfica 1: Supervivencia para pacientes sin actividad tumoral.

SOBREVIDA PARA PACIENTES CON ACTIVIDAD TUMORAL:

De los pacientes con actividad tumoral se encontraron 26 pacientes, 16 hombres y 10 mujeres, con una sobrevida a 24 meses del 50% para hombres y del 40% para mujeres, con una sobrevida global del 46.15%, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres.



GRAFICA 2: Sobrevida para pacientes con actividad tumoral



Gráfica 3. Curva global de sobrevida

La sobrevida global en el grupo de estudio fue del 34% a 24 meses.

ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO.

Se analizó la edad, el tipo de la FAB, la presencia de hiperleucocitosis y si hubo o no inducción a la remisión con el primer curso de quimioterapia para la inducción a la remisión, como factores que afectaran el pronóstico de los pacientes.

La edad se dividió en menores de 2 años y mayores de 2 años, encontrándose que para pacientes sin actividad tumoral hubo 2 menores de 2 años y 7 mayores de 2 años, sin encontrarse alguna relación estadísticamente significativa como factor pronóstico. Del grupo con actividad tumoral se encontraron 2 menores de 2 años y 24 mayores de 2 años, encontrándose una $p=.048$ para el grupo de menores de 2 años:

En cuanto al tipo de la FAB no hubo alguna relación estadísticamente significativa en los pacientes sin actividad tumoral. En los pacientes con actividad tumoral se encontró una $p=.030$ para la M3 como factor pronóstico.

La presencia de hiperleucocitosis no tuvo alguna relación estadísticamente significativa con el tiempo de sobrevida.

En cuanto a lograr la remisión con el primer curso de quimioterapia no se encontró alguna relación estadísticamente significativa, si ésta se lograba antes del día 14 o al final del segundo curso de inducción a la remisión tanto en el grupo con actividad tumoral como en él sin actividad tumoral.

Se hizo un análisis con regresión de Cox para la edad y el tipo de la FAB, que fueron los dos factores que tuvieron significancia estadística. En cuanto a los pacientes sin actividad tumoral no hubo significancia estadística, pero en el grupo de pacientes con actividad tumoral se encontró una χ^2 11.78, con una $p=0.043$ para la M3, con un riesgo de 3.81 veces más de fallecer y una tendencia a la protección para pacientes con M2 (riesgo de 0.3).

DISCUSION:

En el grupo de pacientes estudiados, hubo un discreto pico de incidencia a la edad de 6 años, aunque en general ésta tendió a ser plana, como ha sido reportado en otras partes del mundo (2). Existe también un discreto predominio del sexo masculino con respecto al femenino(1:1.5), a diferencia de lo reportado a nivel mundial (2), y esto observándose no sólo en el caso de las leucemias agudas mieloblásticas, sino en todos los tipos de cáncer en México (3,4), sin encontrarse una explicación clara para ello.

Con respecto a la frecuencia de los diferentes tipos de LAM, en general coincide con lo reportado por el grupo multicéntrico alemán del BFM (18), en donde es más frecuente la M2 y la M4, como en nuestro estudio, sin embargo, después de estos dos primeros lugares inician las diferencias, ya que la M3 ocupó el tercer lugar, a diferencia del grupo alemán en que ocupa el 5º lugar. Coincidimos también en que las M6 son raras, ya que no tuvimos ningún caso y ocupando los últimos lugares se encuentra la M5 y la M7. En el grupo de pacientes menores de 2 años se ha reportado una gran incidencia de LAM M5 y M4, así como de M7(18), que en nuestro estudio no se pudo corroborar dado que sólo contamos con 4 pacientes en éste grupo etario. La alta incidencia de M3 en poblaciones Latinas ha sido ya reportado como un rasgo epidemiológico distintivo en nuestros pueblos(19).

La duración de la sintomatología fue de 1.3 a 2.12 meses (intervalo de confianza en el 95% de los pacientes) como en general es el reportado para las leucemias agudas

En cuanto a lograr la remisión con el primer curso de quimioterapia no se encontró alguna relación estadísticamente significativa, si ésta se lograba antes del día 14 o al final del segundo curso de inducción a la remisión tanto en el grupo con actividad tumoral como en el sin actividad tumoral.

Se hizo un análisis con regresión de Cox para la edad y el tipo de la FAB, que fueron los dos factores que tuvieron significancia estadística. En cuanto a los pacientes sin actividad tumoral no hubo significancia estadística, pero en el grupo de pacientes con actividad tumoral se encontró una χ^2 11.78, con una $p=0.043$ para la M3, con un riesgo de 3.81 veces más de fallecer y una tendencia a la protección para pacientes con M2 (riesgo de 0.3).

DISCUSION:

En el grupo de pacientes estudiados, hubo un discreto pico de incidencia a la edad de 6 años, aunque en general ésta tendió a ser plana, como ha sido reportado en otras partes del mundo (2). Existe también un discreto predominio del sexo masculino con respecto al femenino(1:1.5), a diferencia de lo reportado a nivel mundial (2), y esto observándose no sólo en el caso de las leucemias agudas mieloblásticas, sino en todos los tipos de cáncer en México (3,4), sin encontrarse una explicación clara para ello.

Con respecto a la frecuencia de los diferentes tipos de LAM, en general coincide con lo reportado por el grupo multicéntrico alemán del BFM (18), en donde es más frecuente la M2 y la M4, como en nuestro estudio, sin embargo, después de estos dos primeros lugares inician las diferencias, ya que la M3 ocupó el tercer lugar, a diferencia del grupo alemán en que ocupa el 5º lugar. Coincidimos también en que las M6 son raras, ya que no tuvimos ningún caso y ocupando los últimos lugares se encuentra la M5 y la M7. En el grupo de pacientes menores de 2 años se ha reportado una gran incidencia de LAM M5 y M4, así como de M7(18), que en nuestro estudio no se pudo corroborar dado que sólo contamos con 4 pacientes en éste grupo etario. La alta incidencia de M3 en poblaciones Latinas ha sido ya reportado como un rasgo epidemiológico distintivo en nuestros pueblos(19).

La duración de la sintomatología fue de 1.3 a 2.12 meses (intervalo de confianza en el 95% de los pacientes) como en general es el reportado para las leucemias agudas

(2), siendo los signos más comunes la palidez y la fiebre, en más de la mitad de los pacientes a diferencia de lo reportado en la literatura norteamericana (2). La presencia de sangrado en su mayor parte correspondió a equimosis, petequias y sangrado por encías, además de epistaxis, en aproximadamente la mitad de los pacientes (46%). La presencia de síntomas generales tales como pérdida de peso, astenia y adinamia es también importante (40% y 37% respectivamente). La presencia de adenomegalias como parte de la infiltración leucémica, así como de cloromas ocupa una cuarta parte de nuestros pacientes, y éstos últimos como es sabido son un dato distintivo de las LAM, siendo su ubicación más común en la región periorbitaria. A éste respecto encontramos un paciente masculino de 10 años de edad, el cual se presentó con proptosis ocular izquierda de un mes de evolución como único dato clínico, el cual por TAC tenía tumor en la región retroocular bilateral, que resultó ser un sarcoma granulocítico por biopsia, con la presencia de antígeno común leucocitario BM1, que es un antígeno mieloide, sin infiltración a médula ósea, siendo sometido a Transplante Autólogo de Médula Osea, encontrándose actualmente vivo a 18 meses del diagnóstico y sin actividad tumoral.

La presencia de hepatomegalia y esplenomegalia fue del 11.4 y 20% respectivamente, llamando la atención la mayor frecuencia de esplenomegalia. No se encontró la presencia de hiperplasia gingival en ningún paciente, dato que se ha reportado hasta en el 8% de algunas series, ni la presencia de artralgias, más que en un paciente (2.8%), siendo encontrado hasta en el 18% en otras series (2).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio se encontró que la mayor parte de los pacientes presentaron anemia con una Hb con una mediana de 7.6 g%, con valores extremos de 3 a 11.5 g%, presentándose incluso algunos pacientes en Cor anémico.

La mayor parte de los pacientes se presentó con leucocitosis con una mediana de 16,700 leucocitos por mm³, sin embargo hubo un paciente que tuvo leucopenia sin haber recibido quimioterapia. La incidencia de hiperleucocitosis (14.3%) fue mucho menor que lo reportado en la literatura Norteamericana donde la encuentran en una cuarta parte de los pacientes (2). En la mayoría de los pacientes hubo plaquetopenia con una mediana de 50,000 plaquetas por mm³, lo que se manifestó por la alta incidencia de sangrado (46%).

No se presentó ningún paciente con síndrome de lisis tumoral, como es lo esperado en éste tipo de pacientes dadas las características biológicas de los blastos de linaje mieloide (9).

En cuanto a la determinación del inmunofenotipo es un procedimiento que se realiza de rutina en todos los pacientes con leucemia aguda en el Departamento de Oncología a partir de 1994, motivo por el cual no se encontró en todos los pacientes, siendo el CD13(My7) y el CD33(My9) los determinados de rutina para las leucemias agudas mieloides. La determinación de Glicoproteínas Ib, lib/IIIa o antígeno relacionado al Factor VIII ayudan al diagnóstico de LAM M7, que se puede confundir con la LAL L2, siendo de utilidad en el diagnóstico de uno de nuestros pacientes.

La realización de estudio citogenético en médula ósea es un procedimiento que no se realiza rutinariamente en nuestros pacientes, siendo actualmente un estudio que sirve para determinar grupos de riesgo de buen o mal pronóstico. Llama la atención que en los tres pacientes con M3 en que se realizó cariotipo no se encontrará la t 15;17, que se encuentra hasta en el 90% de las LAM M3 y que además es de buen pronóstico, por lo que ha medida que se vaya haciendo obligatorio el estudio citogenético obtendremos más información sobre el comportamiento de las leucemias en nuestra población (9).

En cuanto a las causas principales de muerte se encontró como causa principal la infección en poco más de la mitad de los pacientes (53%) secundario a mielosupresión por quimioterapia. Así mismo la CID que se puede presentar en cualquier tipo de leucemia mieloide, se encontró con una correlación estadísticamente significativa para la M3 siendo la segunda causa de muerte en nuestros pacientes y la hemorragia la tercer causa de muerte, por lo que las medidas de sostén son un punto muy importante en la sobrevida de éstos pacientes, así como también la necesidad de iniciar tratamiento profiláctico para prevenir CID, en todos los pacientes con M3 como se viene realizando en el Departamento de Oncología.

La sobrevida para nuestros pacientes es similar a lo reportado a la literatura mundial siendo del 46% para pacientes sin actividad tumoral a 64 meses y del 46 % para pacientes con actividad tumoral a 24 meses (17,18)

En cuanto a la identificación de factores de riesgo podemos concluir que se detectó que los menores de 2 años son un grupo de alto riesgo para mantener la remisión, así como los pacientes con M3 que tienen un riesgo de 3.8 veces más de fallecer que el resto

de los subtipos de LAM. El grupo de buen pronóstico para mantener la remisión fueron los pacientes con LAM M2 que mostraron un riesgo de 0.3 veces de fallecer en comparación con los otros subtipos, así como un menor riesgo para tener ingresos por neutropenia y fiebre.

Con todo lo anterior podemos concluir que ningún factor fue importante para lograr la inducción a la remisión, pero sí para mantenerla.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

- 1) Folio (No. de hoja) _____
- 2) Registro _____
- 3) Edad (años) _____
- 4) Sexo 0=masculino 1) Femenino _____
- 5) Antecedentes de importancia _____
- 0=ninguno
- 1=radiaciones
- 2=fármacos
- 3=cromosopatías
- 4=alteración hematológica
- 5=otras
- 6) Duración de sintomatología (en meses) _____
- 7) Signos y síntomas 0=si 1= no _____
- Fiebre _____
- Pálidez _____
- pérdida de peso _____
- dolor óseo _____
- sangrados _____
- linfadenopatía _____
- hiperplasia gingival _____
- infección _____
- cloromas _____
- 8) Laboratorio
- BHC: Hb _____
- Leucocitos _____
- Neutrófilos totales _____
- Plaquetas _____
- TP _____
- TPT _____
- Fibrinogéno _____
- Q.S. DHL _____
- Na _____
- K _____
- Ca _____
- Fósforo _____
- Acido úrico _____
- Creatinina _____
- 9) Diagnóstico 0=si 1=no
- Aspirado de médula ósea _____
- Mieloperoxidasa _____
- Sudán negro _____
- Inmunofenotipo _____
- Citogenética _____
- 10) Clasificación de la FAB
- 1= M1 4= M4 7=M7
- 2= M2 5= M5
- 3= M3 6= M6

11) Tratamiento

BIBLIOGRAFIA:

1. Cárdenas Cardos R. Leucemia Aguda no linfoblástica, en: Rivera Luna. Diagnóstico del niño con cáncer. 1994. Mosby. Pp 137-42.
2. R. Golub Todd, J. Weinstein Howard, and E. Grier Holcombe. Acute Myelogenous Leukemia, en A. Pizzo Philip and Poplack David G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third edition, Lippincott-Raven Philadelphia. 1997. 463-482.
3. Mejia Arangure JM; Fajardo-Gutiérrez A; Bernaldez-Ríos R; Farfan-Canto JM; Ortiz-Fernández A; Martínez García MD. Incidence trends of acute leukemia among the children of México City: 1982-1991. Arch Med Res (México). 1996 27(2) p223-7
4. Rivera Luna R., Leal Leal C., Cárdenas Cardos R., Martínez- Avalos A., et. Al. Survey of 4076 children with Cancer. Certain epidemiological aspects from a single institution. Bol Med Hosp Inf Mex 1996 ; 53 (12) : 598-604.
5. Bos JL, Verlan-de Vries M., van der Eb AJ et al: Mutations in N-ras predominate in acute myeloid leukemia. Blood 1987; 69:1237.
6. Yunis JJ, Bloomfield CD, Ensrud K: All patients with nonlymphocytic leukemia may have a cromosomal defect. N Engl J. Med 1981; 305:135-45.
7. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, et al: Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. Am. J. Med 1984; 76:827.
8. Le Beau MM, Larson RA, Bitter MA, et. al: Association of inv(16) (p13q22) with abnormal marrow eosinophils in acute myelomonocytic leukemia: A unique cytogenetic clinico-pathologic association. N. Engl J. Med 1983; 309:630.
9. Jeffrey E. Rubnitz, MD., Ph. D. And A. Thomas Look, M.D. Molecular Genetics of Childhood Leukemias. J. Pediatr Hematol Oncol 1998;(20): 1-11.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al: Proposals for the classification of acute leukemias. Br. J. Hematol 1976; 33:451.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. Ann Intern Med 1985; 103:62.
12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M et al: Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). Ann Intern Med 1985;103:450.
13. Head. Revised classification of acute myeloid leukemia. Debate-Round table. Leukemia 1996; 10: 1826-1831.
14. Grier HE Gelber RD, Camitta BM, et al: Prognostic factors in childhood acute myelogenous leukemia. J. Clin Oncol 1987; 5:1026.

15. Gralnick HR, Bagley J., Abrell E: Heparin treatment for the hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia. *Am J Med.* 1972. 52:167.
16. Drapkin RL, Gee TS, Dowlings MD, et. Al: Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer.* 1978. 41:2484.
17. C. A. Hurtwitz MD, K. G. Mounce PAF-CM and H. E. Grier, MD Treatment of patients with Acute Myelogenous Leukemia: Review of Clinical Trials of the Past Decade. *J. Pediatr Hematol Oncol* 1995; (17): 185-194.
18. J. Voormoor, J. Ritter, U. Creutzig, et al: Acute myelogenous leukemia in children under 2 years –experiences of the West German AML Studies BFM-78,-83 and –87. *Br. J. Cancer* 1992, Suppl. 63-67.
19. Douer D, Preston-Martín S, Chang E, et al : High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996, 87: 308.