



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

11237



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**"LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA: RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO HIES-07"**



Que presenta y obtiene
El título de Especialidad
en Pediatría

Dra. MARIA DEL CARMEN MARTINEZ CHAVEZ.

0351223

Hermosillo, Sonora a septiembre de 2005



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 POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

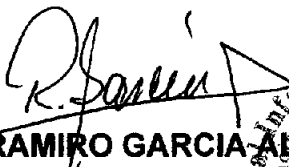
**“LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA: RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO HIES 07”**

TESIS:

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. MARIA DEL CARMEN MARTINEZ CHAVEZ.


DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ
Director de Enseñanza e Investigación
y Profesor titular del curso.


DR. LUIS E GARCIA LAFARGA
Director General del Hospital
Infantil del Estado de Sonora


Dr. Homero Rendón García
Asesor de Tesis


Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza
Asesor de Tesis



Hermosillo Sonora. Septiembre 2003.

AGRADECIMIENTOS

Con todo cariño y respeto dedico esta TESIS a mis queridos padres por haberme impulsado y animado, hasta llegar a lograr lo que tanto he anhelado.

A mis maestros:

Que con su profesionalismo han cultivado en mí, esos conocimientos que nos han llevado a lograr la meta y a trabajar con grandes ideales y decisión.

A mis asesores:

Quienes desinteresadamente me orientaron y apoyaron con sus valiosos conocimientos.

Así mismo, un profundo agradecimiento al **HIES**, por haberme permitido alimentarme en el campo de la ciencia.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
MARCO TEORICO.....	3
OBJETIVOS.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	23
RESULTADOS.....	25
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFIA.....	43

RESUMEN

TITULO: Leucemia Mieloblastica Aguda, respuesta al tratamiento con el protocolo del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) 07.

INTRODUCCION: La Leucemia Mieloblastica Aguda (LMA), es un grupo heterogéneo de malignidad de la médula ósea, caracterizado por la acumulación de células hematopóyéticas inmaduras (blastos) intra o extramedular. Ocupa el segundo lugar de las leucemias agudas en pediatría, constituyendo del 15 al 20%, se puede presentar a cualquier edad, pero es más frecuente después de los 4 años de edad. Se logra una remisión completa del 75 al 85% con una tasa de sobrevida libre de enfermedad del 35 al 50% después del tratamiento exclusivo con quimioterapia, y cuando se aplica trasplante de médula ósea aumenta el porcentaje de sobrevida del 50 al 60%.

OBJETIVOS: Conocer los resultados de tratamiento de los pacientes diagnosticados con LMA, manejados con el protocolo HIES 07, para definir la sobrevida y la mortalidad.

MATERIAL Y METODOS: Se revisaron los expedientes de niños con diagnóstico de LMA, tratados por el servicio de Oncología Pediátrica del HIES en el periodo comprendido de Enero de 1995 a Junio de 2003. Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal, en el que se incluyeron diferentes variables: Ficha de identificación completa, tiempo de evolución, cuadro clínico, estudio de laboratorio y gabinete incluyendo aspirado de médula ósea, inicio de tratamiento y estado actual del paciente. Los resultados fueron recabados en una cédula de recolección de datos para analizarlos en tablas sencillas de frecuencias.

RESULTADOS: La LMA ocupa el segundo lugar de las leucemias agudas en el HIES, con una frecuencia del 17%, no hubo diferencia significativa en cuanto a sexo, una relación hombre mujer 1:1.3, el grupo de edad en que predominó fue la adolescencia, los principales datos clínicos para sospechar de LMA: palidez, fiebre, pérdida de peso y ataque al estado general. Un 26% de los pacientes al momento del diagnóstico no presentaron infiltración a otros órganos. Las principales alteraciones hematológicas son anemia moderada, leucocitosis y plaquetopenia. En cuanto a la clasificación de la FAB predominaron los subtipos M1 y M2. No hubo diferencias significativas en respuesta al tratamiento entre los protocolos HIES 02 e HIES 07. De los 6 pacientes vivos se encuentran con una sobrevida de 10 a 83 meses con una media de 48 meses libres de enfermedad.

CONCLUSIONES: Es necesario implementar el trasplante de médula ósea en el HIES, para mejorar la sobrevida a largo plazo libre de enfermedad.

INTRODUCCION

La leucemia es una neoplasia de las células sanguíneas que afectan primeramente a los leucocitos.(2) Es el CANCER más frecuente de la niñez y representa aproximadamente una tercera parte de todos los cánceres en niños menores de 15 años de edad.
(2,3,4)

La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), es un grupo heterogéneo de malignidad de la médula ósea, caracterizado por la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) intramedular o extramedular. La Leucemia Mieloblástica Aguda ocupa el segundo lugar de las leucemias agudas en la edad pediátrica, constituyendo sólo el 15-20% de éstas; siendo más frecuentes en mayores de 4 años de edad, sin predominio de sexo o situación geográfica. Aunque no se conoce con exactitud la causa de la Leucemia Mieloblástica Aguda en el ser humano, se han establecido bien varios factores de riesgo congénitos y adquiridos conocidos. (2,3,4,5)
El cuadro clínico es muy variable, siendo más frecuente: fiebre, palidez, astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso, hemorragias activas, dolor óseo, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías (2,3,5)

La Leucemia Mieloblástica Aguda ha sido objeto de numerosas investigaciones porque es rápidamente fatal si se deja sin tratamiento. Citogenéticamente, es probablemente la enfermedad neoplásica más extensamente analizada, se han informado más de

5,000 casos de LMA con aberraciones cromosómicas clónales. Los datos citogenéticos han contribuido en forma significativa al mejor entendimiento de la heterogeneidad de la LMA tanto en el aspecto clínico como en lo inmunofenotípico e histopatológico. También ha sido demostrado que las aberraciones cromosómicas e inmunofenotípicas tienen presentación variable, por lo cual; constituyen marcadores tumorales de valor diagnóstico y pronóstico (4)

Los protocolos de tratamiento contemporáneos eficaces de LMA se acompañan de tasas de remisión completa desde un 70-80%, de aquellos pacientes que no entran en remisión, alrededor de la mitad tiene leucemia resistente y otros mueren de las complicaciones propias de la enfermedad o de su tratamiento. El tratamiento completo consta de varias etapas o periodos: Inducción a la remisión, profilaxis a sistema nervioso central, mantenimiento de la remisión, utilizándose diversos quimioterapéuticos. A pesar de progresos, la quimioterapéutica actual no cura a la mayoría de los pacientes con LMA. Para estos pacientes el tratamiento más efectivo puede ser el trasplante de médula ósea, ya que puede incrementar la sobrevida libre de enfermedad hasta 50 a 60% en comparación con los pacientes que sólo reciben quimioterapia estimándose de un 36 a 50%. En conclusión el trasplante hematopoyético es una opción terapéutica que se encuentra en evolución y para algunos pacientes con LMA, la aplicación de esta metodología es la única posibilidad de curación. (2,3,4,5,15)

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES HISTORICOS

La primera descripción de pacientes con leucemia fue publicada en 1827. En Alemania, Virchow, en el año de 1845 reporta una enfermedad distinta de las células blancas.⁽¹⁾ En 1847 se introduce por el mismo Virchow el término de leucemia quien la describe en dos tipos: esplénica asociada con esplenomegalia y linfática asociada a grandes nódulos linfáticos y células en la sangre. En 1878 Friedreich y Newman establecieron la existencia de Leucemia mielógena. En 1891 Ehrlich, introdujo los métodos de estadificación, permitiendo la diferenciación de leucocitos e identificación de células tipo leucemia.⁽¹⁾

Para 1913 la leucemia era clasificada en linfocítica y mielógenas ambas aguda y crónica. En 1917 se describió la prevalencia elevada de leucemia en niños de 1 a 5 años de edad.^(1,2)

El progreso en la descripción de la leucemia ha continuado en paralelo al desarrollo de nuevas tecnologías tales como tinciones especiales, microscopía electrónica, análisis cromosómicos, inmunofenotipo y biología molecular. Desde 1960 cuando se describe el cromosoma Philadelphia en adultos para la leucemia mieloide crónica, renacen nuevas técnicas de bandeado y parte para la descripción de amplificaciones del DNA para el diagnóstico y detección de células residuales de clonas leucémicas. En 1872

Borella y Sen demostraron que algunos niños con leucemia linfocítica presentaba un origen tímico. ^(1,2,3)

Actualmente la Leucemia se divide en aguda o crónica, linfoide o mieloide, morfológicamente es clasificada en tres subtipos linfoides y ocho mieloides. ^(2,3) Así también, al profundizar en su conocimiento se han integrado otras clasificaciones para completar su estudio: pronósticas, inmunohistoquímicas, Inmunofenotipo y citogenética.

Es así como en la historia se ilustra el progreso en la comprensión de la Leucemia, que ha sido paralelo a la aplicación continua de nuevas ideas y tecnología.

DEFINICION

La leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), es un grupo heterogéneo de malignidad de la médula ósea, caracterizado por la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) intramedular o extramedular. ⁽²⁾

EPIDEMIOLOGIA

La Leucemia Mieloblástica Aguda ocupa el segundo lugar de las leucemias agudas en la edad pediátrica, constituyendo solo del 15-20%. ^(3,5) Cada año se diagnostican en Estados Unidos aproximadamente 2,600 casos nuevos. ⁽⁵⁾ En contraste con la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), la incidencia anual de LMA es muy constante desde el nacimiento hasta los 10 primeros años de

vida, después presenta un aumento en la adolescencia y permanece constante hasta los 55 años de edad. La relación de casos de LLA con LMA, en niños menores de 15 años es de 4 a 1, más o menos lo contrario que en el adulto. Sin embargo es más probable que el recién nacido con leucemia tenga LMA que LLA. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente después de los cuatro años en el 80% de éstas. No se describe diferencia en cuanto distribución geográfica o predominio de sexo, ya que la relación hombre-mujer es 1:1. Esta neoplasia se puede presentar como una segunda neoplasia principalmente de tumores sólidos (6%), que son tratados con quimioterapia del grupo epipodofilotoxinas en combinación con radioterapia. Aproximadamente del 5-10% de los niños con LMA, cursan previamente con un Síndrome mielodisplásico, y al momento del diagnóstico pueden cursar con infiltración a otros órganos principalmente a sistema nervioso central o sarcomas granulocíticos (Cloromas). Entre el 75-85% de los niños con LMA logran una remisión completa luego de recibir la quimioterapia de inducción adecuada, presentando una tasa de supervivencia a 5 años libre de eventos entre el 35 al 50%, el resultado es mejor en quienes se realiza trasplante de médula ósea ya que se eleva la supervivencia por arriba del 50-60%. (2,3,4,5,8)

FACTORES PREDISPONENTES

Aunque no se conoce con exactitud la causa de la Leucemia Mieloblástica Aguda en el ser humano, se han establecido bien

varios factores de riesgo congénitos y adquiridos conocidos. Entre los factores que se asocian con mayor incidencia a LMA, está el tratamiento con sustancias alquilantes (Clorambucil, Citoxan, etc); drogas como la marihuana, incrementando hasta 10 veces más el riesgo en los hijos de madres que fumaron marihuana durante el embarazo; exposición prolongada a benceno y radiaciones.

Se ha observado un incremento importante de LMA asociado con síndrome de fragilidad cromosómica y deterioro de los mecanismos de reparación del DNA, como la anemia de Fanconi, Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Síndrome de Kostman, Anemia de Diamond Blackfan, Síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis; por lo que algunos autores mencionan a las anomalías cromosómicas como la vía común para desarrollar Leucemia Mieloblástica Aguda. ^(2,3,4,5)

Los niños con trisomía 21 (Síndrome de Down), son 14 veces más propensos a desarrollar leucemia que en niños en la población general. La relación de LLA con LMA en niños con Síndrome de Down sigue la distribución normal de la niñez, excepto durante los tres primeros años de vida, cuando es más frecuente que ocurra LMA, en especial M7. Los recién nacidos con síndrome de Down pueden manifestar un síndrome Mieloproliferativo transitorio (SMT). Este trastorno se parece a la LMA congénita pero mejora espontáneamente en el curso de 4-6 semanas. Los estudios retrospectivos indican que hasta 30% de los bebés con síndrome de Down y Síndrome Mieloproliferativo transitorio desarrollarán LMA antes de los 3 años de edad. ^(3,4,5) Resulta interesante constatar que

la mayoría de los niños con síndrome de Down y LMA pueden curarse(Cuadro 1.)

CUADRO 1.

FACTORES PRESISPONENTES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE LMA

GENETICOS:	DROGAS:	OTROS:
Sx. de Down	Benceno	Pesticidas
Anemia de Fanconi	Agentes Alquilante	Radiación ionizante
Sx. de Blomm	Nitro ureas	Sx. Mielodisplasicos
Sx. de Kostmann	Epipodofilotoxinas	
Anemia de Diamond Blackfan		
Sx. de Li Fraumeni		
Neurofibromatosis		

(5)

CARACTERISTICAS CLINICAS

Las características clínicas son muy variadas, pueden presentar escasos signos y síntomas o un tiempo de evolución previo al diagnóstico breve, se menciona que un 50% de los pacientes, manifiestan síntomas de seis a doce semanas previas al diagnóstico; siendo los más frecuentes: fatiga, palidez, fiebre, astenia, adinamia, dolor óseo, sangrado activo (petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis), hepatoesplenomegalia en un 60% de los casos, adenopatías aproximadamente en un 20%, principalmente en M4 y M5, infecciones recurrentes, masas tumorales localizadas (Cloromas), más comunes en M4 y M5 asociados a la traslocación t(8;21). ^(2,3,4,5)

En un 5-10%, se encuentra infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico y de éstos el 1% presenta síntomas como cefalea, vómito, fotofobia, papiledema; siendo más frecuentes en la clasificación M4 y M5. La infiltración a testículos no es común. ⁽⁵⁾

LABORATORIO

La biometría hemática, puede mostrar anemia en la mayoría de los casos de grado moderado; el recuento de leucocitos es variable, puede presentarse desde leucocitosis (aproximadamente una cuarta parte de los niños con LMA tienen cuantificación mayor a 100,000 células) y en ocasiones leucopenia. ^(2,3,4,5) Se puede encontrar pocos o ningún blasto a pesar de que la médula ósea sea hipercelular. La determinación de plaquetas en su mayoría con plaquetopenia con un rango entre 30,000 a 60,000mm³, los tiempos de coagulación pueden encontrarse alargados y existir trastornos en el fibrinogeno; principalmente en leucemias promielocíticas, con el riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada. ^(2,3,4)

Dentro de las alteraciones metabólicas tenemos: Hipercalemia, hiperuricemia, transaminasas hepáticas elevadas, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina elevadas siendo estas las más comunes.

METODOS DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza principalmente con la historia clínica, exploración física, así como datos sugestivos de laboratorio;

corroborándose el diagnóstico con el frotis de médula ósea, ante la presencia de blastos en un 25-30% de éstos, la tinción se realiza con método de Wright o Giemsa, para diferenciar los dos tipos característicos de células blásticas. ^(1,3) confirmado por histoquímica.

CLASIFICACION CELULAR

A partir del año de 1976, el grupo French-American- British (FAB), propuso un sistema de clasificación basado principalmente en las características morfológicas y histoquímicas de los blastos. El grupo FAB reconoce ocho subgrupos , los cuales se muestran en el siguiente cuadro: ⁽⁶⁾

Cuadro 2
CLASIFICACION DE FAB*

TIPO	NOMBRE	CRITERIO DE DIAGNOSTICO
M0	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA CON MINIMA DIFERENCIACION	>30% DE BLASTOS
M1	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA SIN MADURACION	>90% DE BLASTOS, 10% de las celulas monocitos o granulocitos madurando.
M2	LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA CON MADURACION	Blastos del 30-89%, > 10% son granulocitos madurando y <20% son monocitos.
M3	LEUCEMIA PROMIELOCTICA AGUDA (VARIANTE HIPERGRANULAR)	<20% promielocitos hipergranulares anormales, comunes bastones de Auer.
M3V	LEUCEMIA PROMIELOCTICA AGUDA (VARIANTE MICROGRANULAR)	Citoplasma fino granular en Promielocitos, el núcleo puede ser reniforme, a la microscopia electrónica se muestran multiples granulos primarios.
M4	LEUCEMIA MIELOMONOCITICA AGUDA	>30% blastos >20% pero <80% son monocitos, cuenta sanguínea de monocitos >5x10 ⁹ /L o niveles de lisoma elevados confirmados por histoquímica
M4Eo	LEUCEMIA MIELOMONOCITICA AGUDA VARIANTE EOSINOFILICA	Eosinofilos anormales con granulos eosinofilos especificos y granulos grandes basofílicos
M5a	LEUCEMIA MONOBLASTICA AGUDA	>80% de las celulas son monoblastos, promonocitos o monocitos. >80% de los monocitos son monoblastos.
M5b	LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA	>80% de las celulas son monoblastos, promonocitos o monocitos. <80% de los monocitos son monoblastos.
M6	ERITROLEUCEMIA	>30% son blastos pero mas del 50% de las celulas de la medula son eritroblastos.
M7	LEUCEMIA MEGACARIÓCITICA AGUDA	>30% de las celulas son megacarioblastos, mielofibrosis y vacuolas citoplasmáticas.

El reconocimiento de la LMA (M0) requiere de reactividad con el anticuerpo monoclonal CD13 o CD33 o bien con la expresión de la mieloperoxidasa, por inmunohistoquímica.

La identificación del subtipo M3 es fundamental porque el riesgo de complicaciones hemorrágicas mortales antes o durante la inducción es elevado y el tratamiento apropiado es diferente.

El diagnóstico del subtipo M7 puede ser difícil porque los blastos se pueden confundir con linfoblastos. Es característico que los blastos muestren ampollas citoplásmicas. ^(2,4,6)

Del 50-65% de los niños con LMA, están dentro de la clasificación de los subtipos M1, M2, M3, Cerca del 80% de los niños menores de 2 años de edad con LMA tienen un subtipo M4 o M5.

EVALUACION HISTOQUIMICA

Es crucial diferenciar los dos tipos de leucemia aguda. Se pueden realizar tinciones histoquímicas especiales en los especímenes de biopsia de médula ósea de todos los niños con leucemia aguda a fin de confirmar el diagnóstico. Las tinciones más empleadas comprenden la mieloperoxidasa, el PAS, el negro B de Sudan y la esterasa, donde el objetivo es evidenciar los componentes intracelulares de los blastos (granulos citoplasmáticos y bastones de Auer).

El uso de anticuerpos monoclonales para determinar los antígenos celulares de superficie de la LMA ayuda a reforzar el diagnóstico histológico. En el diagnóstico de la leucemia deben emplearse varios anticuerpos monoclonales" específicos según el linaje" que detectan los antígenos en las células de la LMA, junto con una batería de marcadores específicos del linaje de los linfocitos T y B que ayuden a distinguir la LMA de la LLA y las leucemias de linaje mixto o bifenotípicas o biclonales. Varias designaciones de racimo de las cuales en la actualidad se piensa que son relativamente específicas del linaje para la LMA comprenden CD33, CD13, CD14, CD41 (o antigluco proteína plaquetaria IIB/IIIA), CD15, CD11B, CD36 y antiglucoforina A. Los antígenos B-linfocitos asociados al linaje CD10, CD19, CD20, CD22 y CD24 pueden estar presentes en 10% a 20% las LMA, pero la inmunoglobulina monoclonal de superficie y las cadenas pesadas de inmunoglobulina citoplasmática suelen estar ausentes; de manera parecida, los antígenos T-linfocíticos específicos de linaje CD2, CD3, CD5 y CD7 están presentes en 20% a 40% de las LMA.

La expresión de antígenos linfoides asociados a las células de LMA es relativamente frecuente pero carece de significado pronóstico.
(2,3,4,5,6)

EVALUACION CITOGENETICA

En los niños con LMA deben realizarse análisis cromosómicos porque son importantes marcadores de diagnóstico y de pronóstico.

Se han identificado aberraciones cromosómicas clónales en los blastos de cerca del 75% de los niños con LMA y tienen utilidad para la definición de los subtipos con características particulares por ejemplo: t(8;21) con M2, t(15;17) con M3, inv 16 con M4 eosinofilia.

(2,3,4,5,8,9)

CUADRO 3.

ANALISIS INMUNOFENOTIPICO DE LA LMA						
MARCADOR	ANTICUERPO	M1/M2	M3	M4/M5	M6	M7
CD11b	Anti-MO1		+	+		
CD13	Anti-MY7		+	+	+	+
CD14	Anti-MO2,O4			+		
CD15	Anti-MY1	+	+	+		
CD33	Anti-MY9	+	+	+	+	+
CD34	Anti-MY10	+	+	+	+	+
CD41	Anti-gp IIb/IIIb					+
CD42	Anti-gp Ib					+

+ Expresado por >20% de blastos en 20-50% de los casos.

(3)

CUADRO 4.

ANORMALIDADES CRMOSOMICAS ASOCIADAS CON LMA	
ANORMALIDADES CROMOSOMICAS	SUBTIPO FAB
t(1;11)(q21;q23)	M4,M5
t(1,22)(p13,q13)	M7
Inv(3)(q21;q23) o t(3;3)(q21;q26)	M4,M5
t(6;9)(p23;q34)	M2
t(8;21)(q22-q36)	M2
t(6;11)(q27;q23)	M4,M5
t(9;11)(p22;p23)	M4,M5
t(9;22)(q34;q11)	M1,M2
t(10;11)(p22;q23)	M4,M5
t(11;17)(q23;q21)	M3
t(11;19)(q23;p13)	M4,M5
t(15;17)(q22;q21)	M3
Inv(16)(P13;22)	M4Eo

(3)

TRATAMIENTO

Durante los dos últimos decenios, ha aumentado la supervivencia a largo plazo de niños con LMA de 10 a 40%. (4,5,11)

Las horas iniciales de tratamiento tienen como propósito atender complicaciones que ponen en peligro la vida y que pueden ser fiebre, infección acompañados de neutropenia, hemorragia, leucostasis y síndrome de lisis tumoral. La mayor parte de las muertes tempranas en niños con LMA se debe a hemorragia intracraneal. (3,4,5.)

Los protocolos pediátricos contemporáneos eficaces de la LMA se acompañan de tasas de remisión completa de 75% a 90%. De aquellos pacientes que no entran en remisión, alrededor de la mitad tiene leucemia resistente y muere de las complicaciones propias de la enfermedad o de su tratamiento. A fin de alcanzar una remisión completa suele ser necesario inducir una profunda aplasia de la medula ósea (excepción hecha de la variante M3 LPA) (3,4,5,10,11,14)

Los dos fármacos más eficaces que se emplean para alcanzar la remisión en los niños con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) son la citarabina y una antraciclina. Los regímenes de tratamiento de inducción que se emplean con más frecuencia en pediatría usan la citarabina y una antraciclina en combinación con otros agentes como etopósido o tioguanina. Por ejemplo, el régimen CCG

DCTER utiliza citarabina, daunorrubicina, dexametasona, etoposido y tioguanina y se da en dos tratamientos de cuatro días cada uno separados por un intervalo de seis días. El grupo alemán de Berlín, Francfort y Munster (BFM) ha estudiado la citarabina y la daunorrubicina más etopósido (CDE) administrados en 8 días, y el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC) ha estudiado un régimen similar de ADE administrado durante 10 días. El MRC también ha estudiado la citarabina y la daunorrubicina dadas con tioguanina (DAT). En un estudio aleatorio en el cual se incluyeron niños y adultos y se comparó bien sea el etopósido o la tioguanina dados con citarabina y daunorrubicina (es decir, ADE frente a DAT) no se demostró diferencia alguna, en cuanto a la tasa de remisión o la supervivencia libre de enfermedad. ^(10,11,12)

La intensidad de tratamiento de inducción influye sobre el resultado global de la terapia. El estudio CCG 2891 demostró que el tratamiento de inducción intensivo en tiempo (cursos de 4 días de tratamiento separados por intervalos de solo 6 días) dio lugar a una mejor supervivencia libre de eventos que el tratamiento de inducción de tiempo estándar (cursos de 4 días de tratamiento separados por intervalos de dos o más semanas). El grupo MRC ha intensificado el tratamiento de inducción prolongando la duración del tratamiento con citarabina a 10 días. Otra forma de intensificar el tratamiento de inducción es mediante el uso de citarabina en dosis altas. Mientras que los estudios en adultos de edad mediana sugieren que la intensificación del tratamiento de inducción con citarabina en dosis alta tiene una ventaja cuando se lo compara con

el uso de la citarabina en dosis estándar, no se pudo observar un beneficio del uso de citarabina en dosis alta comparada con la dosis estándar en niños con una dosis de citarabina de 1 gm/m² administrada dos veces al día durante 7 días combinada con daunorrubicina y tioguanina. ^(4,10,11,12)

Se han realizado pocos estudios aleatorios para evaluar el efecto de los factores de crecimiento hematopoyéticos durante el tratamiento de inducción en pacientes pediátricos con LMA, por lo que los posibles beneficios de estos agentes en los niños con LMA tienen que extrapolarse de las experiencias obtenidas en adultos. El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos como el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) durante el tratamiento de inducción en la LMA se ha evaluado en numerosos estudios controlados con placebo con el propósito de reducir la toxicidad que se asocia con la mielo supresión prolongada. El tratamiento con factores hematopoyéticos de crecimiento suele comenzar al cabo de uno o dos días de terminada la terapia citotóxica y se continua hasta la recuperación de los granulocitos. Se ha observado una reducción de varios días en la duración de la neutropenia con el uso bien sea de G-CSF o de GM-CSF. La mayoría, pero no todos, de los estudios aleatorios mostró reducciones estadísticamente significativas en la duración de la hospitalización y el uso de antibióticos en pacientes que recibieron factores de crecimiento hematopoyéticos. No obstante, rara vez se

han observado efectos significativos sobre la mortalidad relacionada con el tratamiento o sobre la tasa global de supervivencia. ⁽¹³⁾

Se considera remisión completa a la ausencia de leucemia morfológicamente detectable en la médula ósea y en la sangre periférica, con función hematopoyética normal, demostrada por los parámetros de la biometría hemática dentro de los límites de la normalidad. ^(3,4.)

La leucemia promielocítica aguda (LPA), se trata de manera diferente que otros tipos de LMA. La aberración cromosómica característica que se asocia con la LPA es la t(15;17). Este desplazamiento conduce a la producción de la proteína de fusión PML-RARalpha. ⁽¹⁴⁾

Las células de leucemia de los pacientes con LPA tienen una especial sensibilidad a los efectos inductores de diferenciación del ácido retinoico todo-trans (ARTT).

La mayoría de los pacientes con LPA alcanza la remisión completa con el tratamiento con ARTT, aunque esta sustancia dada como farmacoterapia única en general no es curativa. En una serie de estudios clínicos aleatorios se ha definido el beneficio que conlleva combinar el ARTT con quimioterapia durante el tratamiento de inducción, así como la utilidad de emplear el ARTT como terapia de mantenimiento. ⁽¹⁴⁾ Con este tratamiento, las tasas de supervivencia

a dos años de los pacientes con LPA han mejorado de cerca de 40% a 50-80%.

Existe una variante poco frecuente de la LPA que se asocia con la t(11;17) y queda lugar a la producción de la proteína de fusión PLZR-RARalpha. Esta variante no responde bien al ARTT y su pronóstico es más desfavorable que el de la LPA con t(15;17).

Se ha identificado también al trióxido de arsénico como un agente activo en pacientes con LPA, un 70 a 90% de los pacientes alcanzan la remisión luego del tratamiento con esta sustancia. La información sobre el uso del trióxido de arsénico en niños es limitada, aunque los informes publicados sugieren que los niños con LPA muestran una respuesta similar a la de los adultos. ⁽¹⁴⁾

PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Antes de utilizar profilaxis para SNC, había recaídas aisladas a SNC en casi el 20% de niños con LMA. ⁽⁵⁾

La leucemia del sistema nervioso central que se identifica cuando se hace el diagnóstico no afecta de manera adversa al pronóstico. ^(3,4,5)

Todos los pacientes con LMA, deben recibir en forma profiláctica quimioterapia intratecal con triple droga metrotexate, hidrocortisona, arabinósido de citosina dosificada de acuerdo a su edad. ⁽⁵⁾

TRATAMIENTO POSREMISION

Durante los últimos 10 años se han investigado activamente la intensidad y la duración de la quimioterapia después de la remisión y también la participación del trasplante de médula ósea. Muchos de los estudios de LMA, valoraron si la quimioterapia combinada con mielosupresión moderada prolongaría la duración de la remisión. Las tasas de supervivencia sin leucemia fueron menores del 30% a los 5 años. ^(4,5,10,11) Debido a estos resultados desalentadores se exploraron otras propuestas, como quimioterapia de intensificación o consolidación y trasplante de médula ósea. ^(4,5,15)

El tratamiento de mantenimiento, se administra en combinación rotatoria de diversos agentes durante un periodo de dos años.

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA

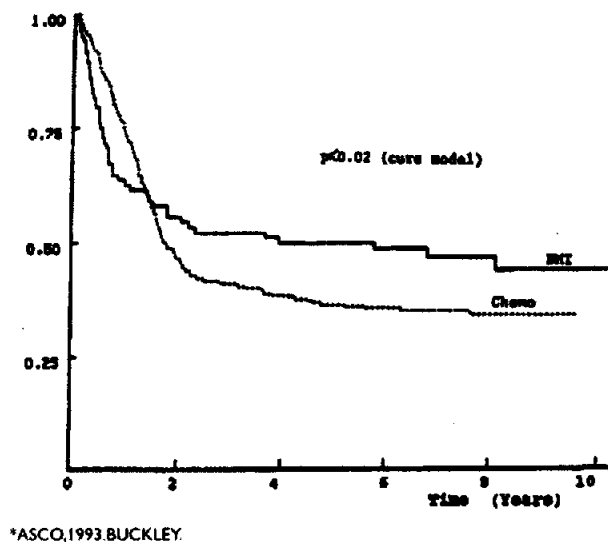
La pobre sobrevida de los niños con LMA ha planteado la necesidad de considerar otras opciones terapéuticas, entre éstas el trasplante de médula ósea.

A mediados de 1970, se valoró el trasplante de médula ósea alogénico. Los resultados fueron favorables comparados con la quimioterapia, con tasa de supervivencia sin leucemia de 50-65% a los cinco años. Alrededor del 25% de niños que logran una remisión tienen un donador familiar histocompatible y son candidatos para

este procedimiento. Casi todos los regímenes de preparación o condicionamiento para el trasplante de médula ósea en niños con LMA han incluido bisulfán o ciclofosfamida.(Figura 1)

Las muertes después del trasplante han sido resultado , en gran parte, de complicaciones de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, o de neumonitis intersticial difusa, más bien que de una recaída de la Leucemia. (4,5,15)

Figura 1
QUIMIOTERAPIA VS TRANSPLANTE MEDULA OSEA



TRATAMIENTO HIES-07

El tratamiento utilizado en el Hospital Infantil del Estado de Sonora para paciente con Leucemia Mieloblastica Aguda es el protocolo HIES-07, empleado desde 1995.

Consta de tres fases: Inducción a la remisión, profilaxis y mantenimiento.

La diferencia con el protocolo HIES-02, es la aplicación de etoposido, siendo este un agente quimioterapéutico que lleva más a aplasia celular.

FACTORES PRONOSTICOS

El factor pronóstico más constante en todos los estudios de LMA en niños es el recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico, un recuento superior a 100,000mm³ tienen mal pronóstico. Otros factores adicionales que se han asociado a mal pronóstico son la LMA secundaria y el cariotipo con Monosomía 7. Los niños con aberraciones cromosómicas en células leucémicas t (8,21) e inv 16 tienen elevada probabilidad de lograr la remisión y una menor probabilidad de recaídas; los desplazamientos de la banda cromosómica 11q23, es desfavorable. Los subtipos M4 y M5 que tienen recuentos de leucocitos superiores a 20,000mm³ y que requieren más de un ciclo para alcanzar la remisión, predicen una remisión de corta duración. (Cuadro 9).^(2,5)

CUADRO 9

Factores Pronósticos en Leucemia Mieloblástica Aguda		
Factores Adversos	Posibles Factores Adversos	Posibles Factores Favorables
Leucocitos >100,000mm/cm³	Esplenomegalia	Subtipo M1 con bastones de Auer
LMA secundaria o SMD previo	Subtipo M4 o M5	t(8;21)
Monosomía 7(7q)	> de un curso para completar respuesta	t(9;11)/M3 inv (16)/M4Eo

(5)

OBJETIVOS:

Conocer los resultados de tratamiento de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloblástica Aguda, manejados con el protocolo HIES-07 para definir la sobrevida y mortalidad.

Determinar el tiempo y número de pacientes en que se logro la remisión en las primeras cuatro semanas (fase de inducción).

Determinar el número de pacientes y causas de los casos que no lograron la remisión.

Comparar los resultados con el protocolo de LMA HIES 02.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de niños con diagnóstico de LMA tratados por el servicio de Oncología Pediátrica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido de enero de 1995 a junio del 2003.

El estudio realizado fue retrospectivo, descriptivo, observacional, y longitudinal, incluyendo diferentes variables: edad, sexo, lugar de origen, tiempo de evolución previo al diagnóstico, cuadro clínico, exploración física, estudios de laboratorio, revisándose la primera biometría hemática, incluyendo hemoglobina para ver el grado de anemia, leucocitos para detectar a los pacientes de mal pronóstico y plaquetas para analizar el grado de trombocitopenia, estudios de gabinete para detectar la presencia de masa mediastinal, se revisó la primera médula ósea para conocer el tipo morfológico más frecuente, así como citoquímico y citocentrífuga de LCR para descartar infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico, analizando los resultados de tratamiento correspondientes al protocolo HIES-07, incluyendo el tiempo en que se alcanzó la inducción a la remisión, la tasa de sobrevida libre de enfermedad y la mortalidad de los pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico de LMA, tratados con el protocolo HIES - 07 en el periodo comprendido de enero de 1995 a junio del 2003.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Pacientes referidos a otras instituciones.
- 2.-Pacientes con manejo inicial en otras instituciones.
- 3.- Pacientes que no completaron el tratamiento por alguna causa.

RESULTADOS

Se revisaron 22 expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda, en el periodo comprendido de enero de 1995 a junio del 2003 los cuales fueron tratados con el protocolo HIES-07.

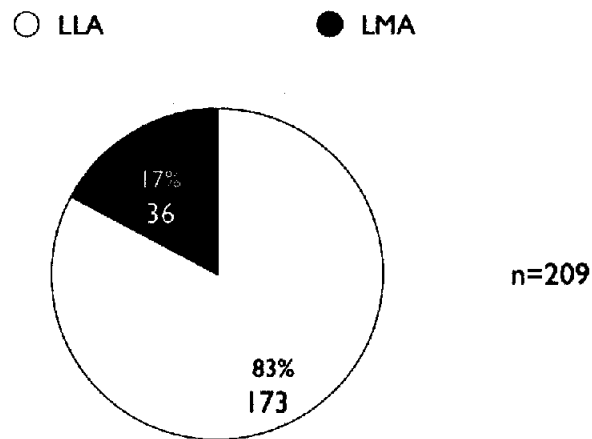
De los expedientes revisados se excluyeron tres pacientes; los cuales fueron transferidos a otra institución desde su ingreso.

El lugar de origen de nuestros pacientes fue en su mayoría del Estado de Sonora, un total de 18 pacientes; Caborca 2 casos, Cajeme 1 caso, Guaymas 4 casos, Hermosillo 8 casos, Magdalena 1 caso, Nacozari 1 caso, Nogales 1 caso y solo uno del estado de Guanajuato.

La LMA ocupa el segundo lugar de las leucemias agudas en el HIES con una frecuencia del 17%. (Grafica 1).

Grafica I

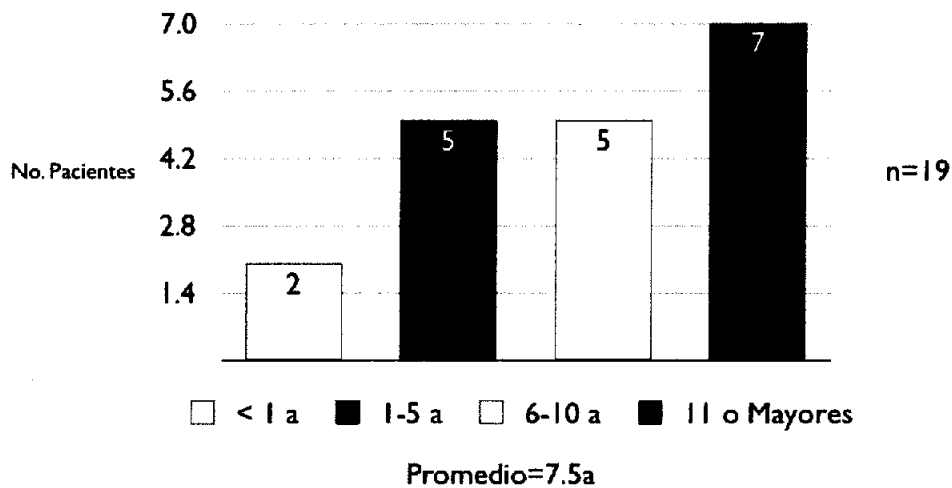
FRECUENCIA DE LEUCEMIAS AGUDAS EN EL HIES.



FUENTE: SERVICIO DE ONCOLOGIA

La edad de los pacientes se presentó desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, predominando durante la adolescencia con un total 7 pacientes mayores de 11 años, con un promedio de edad de 7.5 años (Gráfica 2).

Grafica 2
DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD.

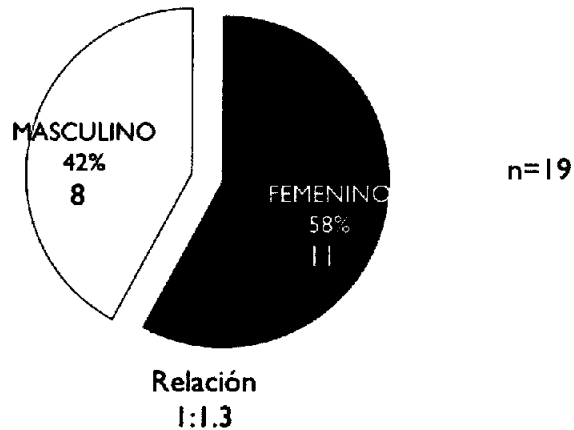


FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

En cuanto a sexo no existe una marcada diferencia de presentación considerándose 8 pacientes del sexo masculino, 11 del sexo femenino, con una relación 1:1.3 a favor de la mujer (Gráfica 3).

Grafica 3

DISTRIBUCION POR SEXO

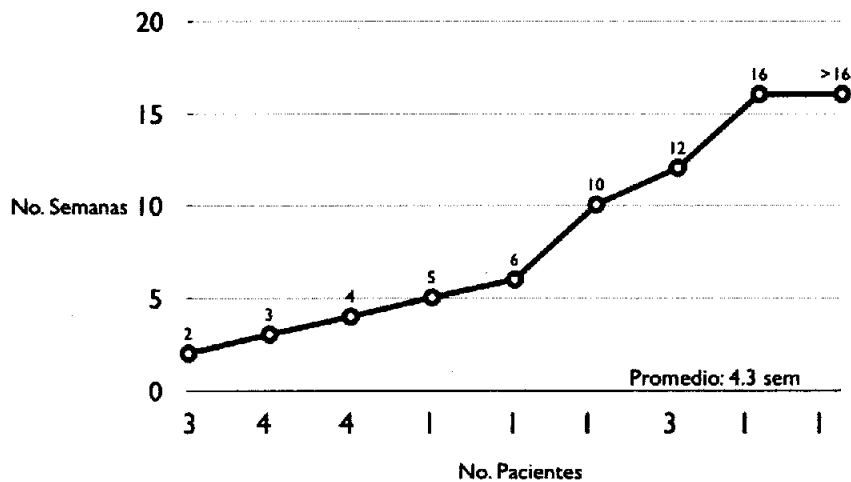


FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

Dentro de los antecedentes de importancia encontramos a tres pacientes con antecedentes familiares oncológicos, en dos pacientes contacto con fumigantes y un paciente con Síndrome de Down (Trisomía 21).

El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue variable desde 2 semanas hasta los 6 meses, con un promedio de 4.3 semanas. (Grafica 4).

Grafica 4
TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO
AL DIAGNOSTICO



FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

El cuadro clínico predominante fue palidez encontrada en todos los pacientes, fiebre 16 pacientes, astenia, adinamia, pérdida de peso en 9 pacientes, Hepatomegalia en 8 pacientes, adenopatías en 7 pacientes, hiporexia en 5 pacientes, esplenomegalia, equimosis petequias, artralgias en tres pacientes, infiltración submaxilar, adenías, diaforesis, vómito, exoftalmos en 2 pacientes, cloroma en un paciente. (Cuadro 5).

Cuadro 5 CUADRO CLINICO

n=19

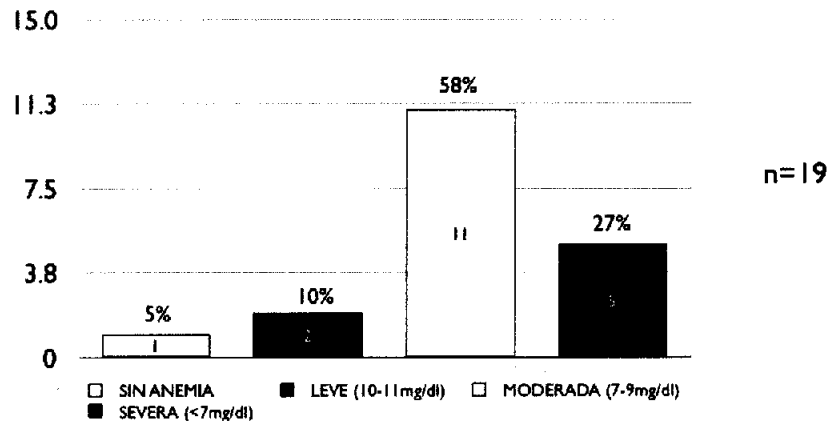
SIGNOS Y SINTOMAS	EXPLORACIÓN FÍSICA
➤ FIEBRE (13)	➤ PALIDEZ (19)
➤ ASTENIA (9)	➤ HEPATOMEGALIA (8)
➤ ADINAMIA (9)	➤ ADENOPATIAS (7)
➤ PERDIDA DE PESO (9)	➤ ESPLENOMEGALIA (3)
➤ HIPOREXIA (5)	➤ EQUIMOSIS (3)
➤ DIARREA (4)	➤ PETEQUIAS (3)
➤ ARTRALGIAS (3)	➤ INFILTRACIÓN SUBMAXILAR (2)
➤ SANGRADO (3)	➤ INFILTRACIÓN ENCIAS (2)
➤ MAREO (2)	➤ EXOFTALMOS (2)
➤ VOMITO (2)	➤ DOLOR OSEO (2)
➤ DIAFORESIS (2)	➤ ULCERAS EN CAVIDAD ORAL (2)
	➤ EDEMA MIEMBROS INFERIORES (2)
	➤ CLOROMA (1)
	➤ SIN INFILTRACION A ORGANOS (5)

FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

Laboratorialmente: Se revisó la primera biometría hemática, 18 casos reportaron algún grado de anemia: leve (10-11gr.), 2 casos, moderada (9-6gr), 11 casos y severa (menor a 6gr.), 5 casos; (Gráfica 5). Refiriéndose a la cantidad de leucocitos: Normales (5,000 a 10,000 mm³) 3 casos, leucopenia (menor a 5,000mm³) 7 casos, leucocitosis (mayor a 10,000mm³) en 9 pacientes, predominando la agrupación de 30,000 a 60,000mm³, sólo en un paciente se encontró por arriba de 100,000mm³. (Gráficas 6 y 7).

Grafica 5

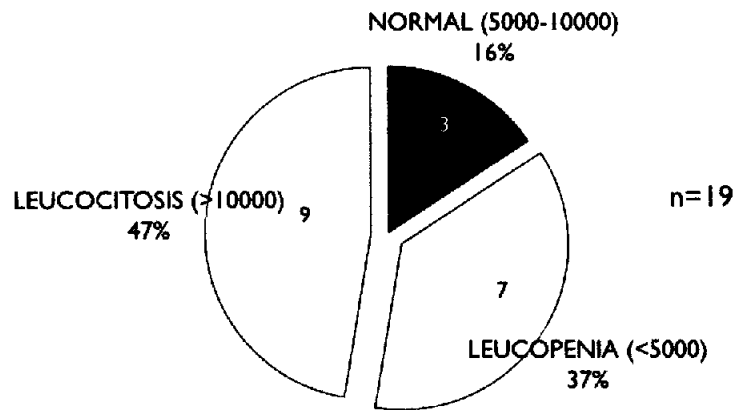
GRADO DE ANEMIA AL INGRESO



FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

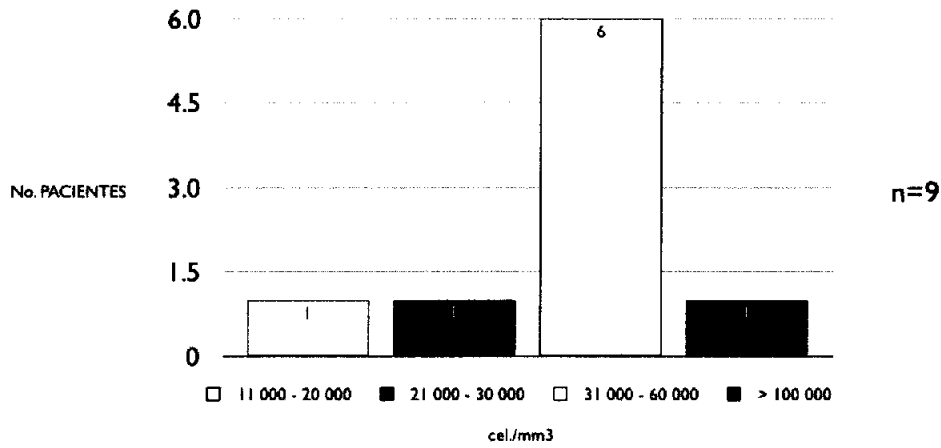
Grafica 6

CUENTA LEUCOCITARIA A SU INGRESO



FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

Grafica 7
GRADO DE LEUCOCITOSIS



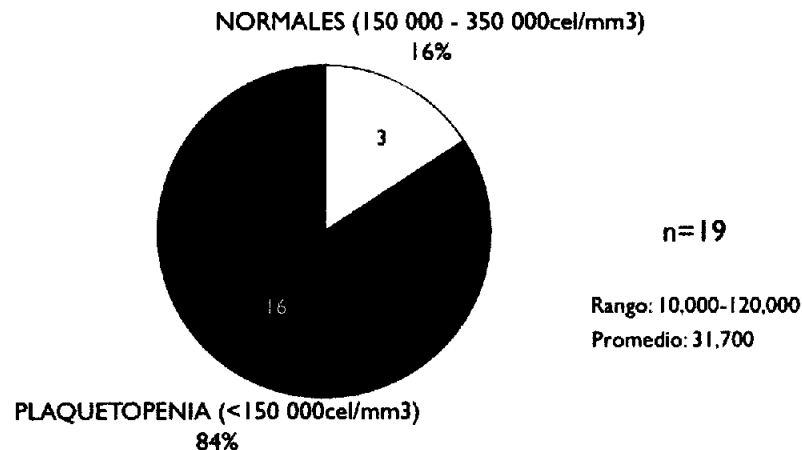
FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

En 7 casos se encontraron blastos en la primera determinación hematológica. En cuanto al recuento de plaquetas: Normal (150,000 a 350,000) 3 casos, Plaquetopenia (menor a 150,000) 16 casos.

(Grafica 8)

Grafica 8

DETERMINACION DE PLAQUETAS



FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

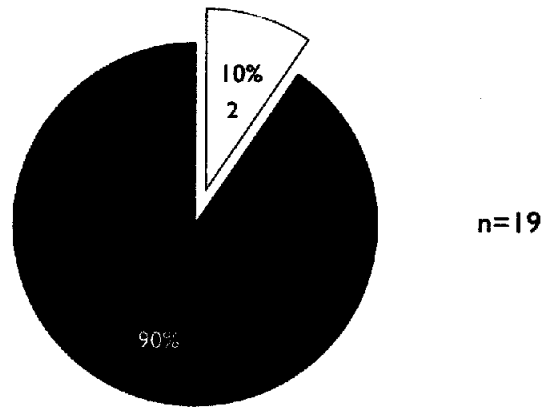
Sólo a dos pacientes se realizó estudio inmunofenotípico encontrando en uno de ellos marcadores positivos a CD10, CD19, CD20, CD22, CD33, CD43 y Anti HLA DR y en otro CD7, CD38, CD41 Y CD61. Clasificados como M2 y M7 respectivamente.

Radiológicamente: se realizó radiografía de tórax a todos los pacientes para corroborar la presencia de masa mediastinal, la cual fue negativo en todos.

Se realizó búsqueda intencionada al momento del diagnóstico de infiltración a órganos santuarios (Sistema Nervioso central y testículos); únicamente 2 casos presentaron infiltración exclusiva a sistema nervioso central (10%), no se reporta infiltración primaria a testículo. (Gráfica 9).

Grafica 9

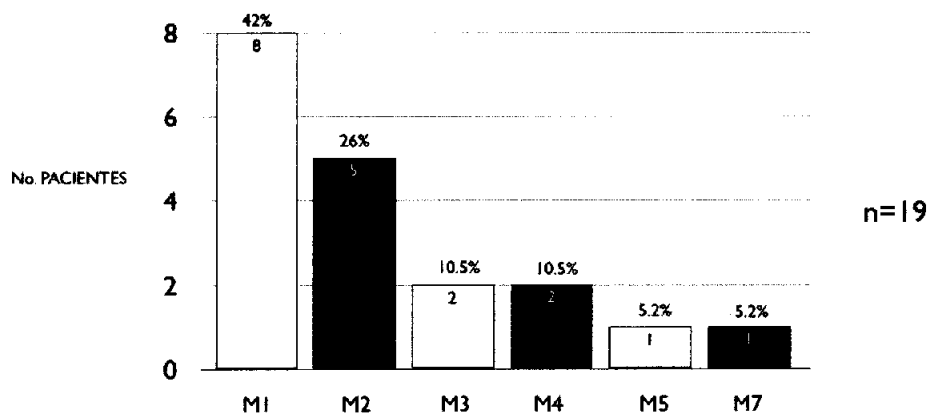
INFILTRACION A SNC AL DIAGNOSTICO



FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

Se revisaron las médulas óseas al momento del diagnóstico para la clasificación morfológica Francesa-Americano-Británica (FAB) en la que se reportaron de la siguiente manera: M1; 8 casos, M2; 5 casos, M3 y M4; 2 casos, M5 y M7; 1 caso. (Gráfica 10).

Grafica 10
NUMERO DE CASOS DE ACUERDO A LA
CLASIFICACION DE LA FAB



FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

Se realizó una correlación entre los factores pronósticos reportados en la literatura y la evolución de los pacientes, mostrándose en el cuadro No 6.

Cuadro 6
Factores Pronosticos

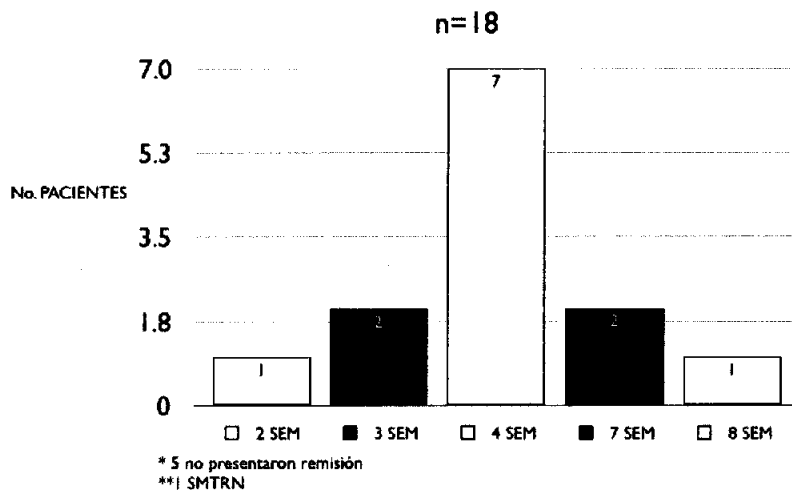
FACTORES PRONOSTICOS ADVERSOS	# PACIENTES	EVOLUCION
LEUCOCITOSIS > 100000cel/ml ³	1	Muerte en Actividad Tumoral
LMA SECUNDARIA O SMD ANTERIOR	1	Muerte en Actividad Tumoral
MONOSOMIA 7	---	---
POSIBLES FACTORES ADVERSOS		
ESPLENOMEGALIA	3	Muerte en Actividad Tumoral(2). Vivo con remision tardia.
M4 o M5	2(M4). 1(M5)	M4 Muerte en Actividad Tumoral(2). M5 Remision tardia.Muerte Hemorragia
MAS DE UN CICLO PARA COMPLETAR RESPUESTA	13	Vivos en remision completa (5) Muertos en Actividad Tumoral (6) Muertos en remision completa (2) Sepsis
FACTORES FAVORABLES		
M1 con Bastones de Auer	3	Vivos en remision completa y sin tx.
t(8;21) t(9;11) inv (16) M3?	2	Vivos en remision completa y sin tx.(1); vivo en remision completa y en tx(1)

*BFM: BERLIN-FRANKFURT-MUNSTER STUDY GROUP.

FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

De los 19 pacientes, 18 casos fueron evaluables para la respuesta al tratamiento en inducción a la remisión. Fue excluido un paciente con diagnóstico de Síndrome de Down más Síndrome transitorio del Recién Nacido, el cual no recibió tratamiento. De los pacientes que recibieron tratamiento con el protocolo HIES-07, en 13(%%) casos se logró la remisión completa; 10 de ellos la alcanzaron dentro de la segunda y cuarta semana y 3 más lo hicieron entre la semana siete y ocho. (Gráfica 11 y Cuadro 7).

Grafica II
NUMERO DE SEMANAS EN LLEGAR
A LA REMISION



FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

Los 5 pacientes que no alcanzaron la remisión fueron:

- 1.- Femenino de un año de edad, con un mes previo de evolución con diagnóstico de LMA (M2), falleciendo a las dos semanas de su ingreso por actividad tumoral más hemorragia masiva.

- 2.- Masculino de 5 meses de edad, con dos semanas de evolución, con diagnóstico LMA (M1), falleciendo a los 13 días de su ingreso, secundario a actividad tumoral más proceso séptico.

- 3.- Masculino de 11 años de edad, con un mes de evolución con diagnóstico de LMA (M4), con esplenomegalia, falleciendo dentro de las tres semanas por actividad tumoral más choque séptico.

4.- Masculino de 1 año // 3 meses de edad, con tres semanas de evolución, diagnóstico de LMA (M4), falleciendo por actividad tumoral más coagulación intravascular diseminada.

5.- Masculino de 10 años de edad, con 4 meses de evolución, con diagnóstico de LMA (M1), falleciendo por actividad tumoral más sepsis.

Estos resultados se compararon con los resultados de los pacientes tratados con Protocolo HIES-02 y otros Autores. (Cuadro 7 y 8).

Cuadro 7

RESULTADO DEL TRATAMIENTO EN INDUCCION A LA REMISION

	HIES-07		HIES-02	
	N=18*		N=15*	
	CASOS	%	CASOS	%
REMISION COMPLETA 4 SEM 0 <	10	56	7	46
REMISION COMPLETA >4 SEMANAS	3	17	4	27
TOTAL EN REMISION	13	73	11	73
TOTAL SIN REMISION	5	27	4	27

*Un paciente no recibió tratamiento

FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

Cuadro 8

RESULTADOS DE INDUCCION

REFERENCIA	TRATAMIENTO	DOSIS POR CURSO (MG/MT2)	# CASOS	REMISION %	MUERTE %	FALLA %
BUCKLEY 1989 CCG-251	CITARABINA DOXORRUBICINA	700 90	143	75	18	7
LAMPKAIN 1990 CCG-213	CITARABINA DAUNORRUBICINA ETOPOSIDO	500 60 300	263	76	5	19
WOODS 1991 CCG-2861	CITARABINA DAUNORRUBICINA ETOPOSIDO	800 80 40	143	76	13	10

*ASCO,1993, BUCKLEY, LAMPKAIN Y WOODS

RESULTADOS DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	
PROTOCOLO	SOBRE VIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (%)
Pediatric Oncology Group	20 a 5 anos
Childrens Cancer Group	20 a 5 anos
DFCI	45 a 10 anos
Berlin Frankfurt Munster	52 a 5 anos
ST. JUDE	43 trasplante
INST. NAC. PEDIATRIA (INP)	20 a 3 anos

(7)

De los pacientes que lograron la remisión completa tres presentaron recaída a médula ósea.

Analizando los resultados del tratamiento al final de 24 meses, de 19 pacientes resultaron evaluables 16, ya que de 3 pacientes, 1 por STMRN descrito previamente, 1 se trasladó al IMSS y otro abandonó el tratamiento.

En cuanto a la mortalidad, fallecieron 10 (62%): 4 en la inducción a la remisión; por () septicemia y () actividad tumoral; 3 en remisión completa por otras causas: 1 caso por hemorragia intracraneal y 2 por sepsis; 3 casos por recaída a medula ósea. (Cuadro 9).

Cuadro 9
RESULTADOS DE TRATAMIENTO

	1986-1993 n=15 HIES-02		1995-2003 N=16 HIES-07	
	# CASOS	%	# CASOS	%
MUERTOS	---	53	10	62
INDUCCION	4 [▲]	27	4 [*]	25
REMISION COMPLETA	8	---	3 ^{**}	18
RECAIDA	4 ^{▲▲}	27	3 ^{***}	18
VIVOS	7	47	6	38
REMISION COMPLETA CONTINUA	7	47	6	38
SOBREVIDA EN MESES	0.5-79m Prom. 21m		10-83m Prom. 48m	

*Act. Tumoral, Sepsis.

**Hemorragia Intracraneal, Pulmonar, Sepsis.

***Medula Osea

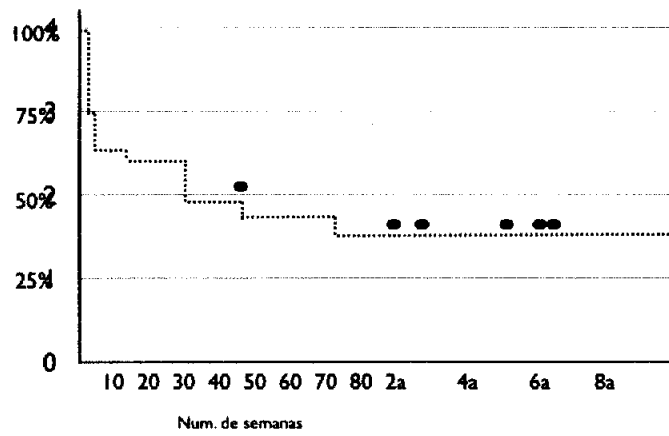
▲ Actividad Tumoral, Sepsis, Hemorragia Intracraneana.

▲▲ Medula Osea(3), Extramedular(1).

FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

Los pacientes vivos 6 (38%) todos se encuentran en remisión completa continua, 5 de ellos sin tratamiento, con una supervivencia de 10 a 83 meses con una media de 48 meses hasta el corte de este estudio. Uno se encuentra en tratamiento actualmente con 10 meses en remisión completa continua hasta el corte de este estudio. (Figura 2).

Figura 2
SOBREVIDA



FUENTE: ARCHIVO CLINICO Y BIOESTADISTICA HIES

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), es un grupo heterogéneo de malignidad de la medula ósea, caracterizado por la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) intramedular o extramedular.^(2,3,5)

En nuestro estudio, encontramos que la LMA tiene una frecuencia en el HIES del 17%, ocupando el Segundo lugar de las leucemias agudas; con una presentación por grupo de edad desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, con un incremento en la frecuencia durante la adolescencia; sin diferencia significativa en cuanto sexo con una relación hombre mujer de 1:1.3; al igual a lo reportado en la literatura.^(2,3,4,5)

Tanto el tiempo de evolución como la sintomatología encontrada en este estudio es muy parecido a lo reportado en otros estudios.^(3,4,5)

La infiltración a sistema nervioso central en el momento del diagnóstico; se encontró en un 10%, el mismo a lo reportado en estudios internacionales, y es mas frecuente que las leucemias linfoblásticas agudas donde solo el 1% muestran infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico.

De acuerdo a la calcificación de la FAB la mayoría de los pacientes se encontraron en los subtipos M1 y M2. Estudios realizados

mencionan la relación de la LMA subtipo M7 con el Síndrome de Down reportado en uno de nuestros pacientes.

En cuanto a los factores pronósticos corroboramos la relación de hiperleucocitosis mayor a 100,000 m³, antecedente de Síndrome mielodisplásico anterior como factores de mal pronóstico ya que se reportaron en dos casos y ambos murieron en actividad tumoral, así mismo la aplicación de más de un ciclo para alcanzar la remisión, los subtipos M4 y M5, esplenomegalia al momento del diagnóstico, al igual a como se reporta en otras revisiones solo son considerados como posibles factores adversos. ⁽⁵⁾

Siendo la Leucemia Mieloblástica, una de las enfermedades oncológicas más citogenéticamente estudiadas, observamos en nuestro estudio la necesidad de realizar a todos los pacientes con LMA biología molecular ya que es un estudio útil para reconocer los subgrupos desfavorables de la enfermedad lo que permite realizar esfuerzos para mejorar el tratamiento.

La inducción a la remisión se logró en 10 pacientes (73%), alcanzándose en 7 casos dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, similar a lo logrado por otros autores con diferentes protocolos de tratamiento. ^(11,12,16)

En cuanto a la mortalidad, las causas de muerte, continúan siendo complicaciones propias de la enfermedad o secundarias al

tratamiento como son: Hemorragias masivas o infecciones agregadas.

Al comparar la respuesta al tratamiento con el protocolo HIES 02 no observamos diferencias significativas. (18)

En lo referente a la sobrevida podemos considerar nuestros resultados como buenos ya que es muy parecido a lo reportado por otros autores estudio publicado en ASCO (Buckley:1989, Lampkin:1990,Woods:1991), INP, en pacientes que solo son tratados con quimioterapia.

Varios estudios reportan el incremento de la sobrevida libre de enfermedad con quimioterapia más la aplicación de transplante de medula ósea hasta un 50 a 60%; considerándose este ultimo una opción terapéutica que se encuentra en evolución; pero para algunos pacientes con LMA la realización de este es la única posibilidad de curación. (4,5,15)

Analizando los resultados obtenidos en nuestro estudio, y al observar que no encontramos cambios significativos en la respuesta al tratamiento , con el protocolo utilizado previamente en el Hospital Infantil del Estado de Sonora:HIES02, asi como con otros protocolos Internacionales y el aumento en la tasa de supervivencia libre de enfermedad cuando se aplica trasplante de médula ósea; nuestra propuesta es lograr implementar en el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda, el trasplante de médula ósea aunado a la quimioterapia.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Ching-Hou Pui: Childhood Leukemias, Cambridge University Press. St Jude Children's Research Hospital Memphis, Tennessee.
- 2.- Moossa A.R., Schimpff: Acute Myelogenous Leukemia, Comprehensive text book of oncology; 2a. Edición 1991, editorial Williams & Wilkins, capítulo 145, pág: 1486-1498.
- 3.- Holcombe E. Grier, Howard J. Weinstein: Management of common cancers of childhood, cap. 20, 1997, pág: 483-492.
- 4.- Labardini-Méndez: Leucemia Mieloblástica : De la biología molecular al tratamiento, Gac. Méd. Méx. Vol. 137 No. 1, 2001, pág: 31-51
- 5.- Ebb D, Howard J. Weinstein.: Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Mielógena Aguda; Pediatric Hematology-Oncology Unit, Massachusetts General, Hospital, Boston.
- 6.- Eys Jan, Pullen J., Head D. : The French-American-British (FAB) Classification of Leukemia. Cancer, Vol 57, pág:1046-1051, 1986.
- 7.- Rivera Luna: Oncología Pediátrica, Conceptos básicos y clínicos. Bases conceptuales del tratamiento en el cáncer infantil, 1ª ed., 2002, Cap. 14, pág: 253-275.
- 8.- Martínez J., García J., Conde: Chromosomal Rearrangements in Childhood Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes, Journal of Pediatric Hematology-Oncology, Vol 91-102, March-April 1999, pág 91-102.
- 9.- Betts D., Greiner J, Feldges A, Niggli: A further case of t (11;20), (p15, q11-21) translocation in on Acute Myeloid Leukemia (FAB M2). Journal of Pediatric Hematology-Oncology, Vol 20, January-February 1998, pág. 91-93.

10.- Zwanam. Gertjon J.L. kospers, Pieters. Cellular drugs resistance in childhood acute myeloid leukemia in related to chromosomal abnormalites; Blood, Vol 100, No. 9, Nov. 2002, pág: 3352-3360.

11.' William G. Woods: Acute Myeloid Leucemia in Children, ASCO, Mayo 1993, pág:95-111.

12.- Bishop, Mathews, Young. et al.: A rabdomized study of high dose cytarabine in induction in Acute Myeloid Leukemia, Blood 87 (5), 1996, pág: 1710-1717.

13.- Ozer H., Armitage, Bennet, et al.: Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : Journal of Clinical Oncology 18 (20), 2000, pág: 3558-3585.

14.- Melnick, Lincht: Desconstructing a disease: RaRa, its fusion partners, and their roles in pathogenesis of Acute Myeloid Leukemia; Blood 93 (10) 1999, pág: 3167-3215.

15.- Vázquez E, Merez, Ayametzi-Ouchi, Salas García, Ibarra, Juárez Villegas: Transplante de médula ósea tratada in vitro con mefosfamida en un paciente con LMA; Bol. Med. Hosp. Inf Mex, Vol 56-Numero 12, diciembre 1999, pág: 659-662.

16.- Melendez Torres: Generalidades y resultados del tratamiento en niños con LMA, manejados con protocolo HIES02, 1994, HIES 95 T 109 pags 1-32.