



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Alteraciones moleculares al diagnóstico en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital de Mexico Federico Gómez del 2015 al 2020 y su relación con el desenlace clínico.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Liliana Gómez Cárdenas

TUTOR:

Dra. Elisa Dorantes Acosta



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tutor:



Dra. Elisa Dorantes Acosta
Oncóloga Peditra
Investigadora en Ciencias Médicas” D”
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedicatorias

A mis padres, Carmen y Gabriel, por guiarme en este camino llamado vida y crear a esa persona que soy el día de hoy, por todo su amor y apoyo incondicional en todo momento, por motivarme a seguir siempre hacia adelante sin importar si los resultados eran buenos o malos y por estar a mi lado siempre a pesar de estar lejos de casa.

A mi hermana Lorena, por ser esa pieza clave en este recorrido, por motivarme a lograr mis objetivos e impulsarme a ir creando otros más, por brindarme su apoyo en momentos difíciles o de cansancio, por estar en las buenas y en las malas, por confiar en mi en todo momento e impulsarme a seguir creciendo en todos los sentidos, por ser mi consejera, por ser mi compañera de viajes, y a pesar de que estamos a 4 horas de distancia darme ese pedacito de familia en cada visita.

A mi mejor amiga Daniela, gracias por estos 6 años de conocernos, por tu apoyo y amistad incondicional, por esos consejos que siempre me brindaste, por recordarme en todo momento que nunca me rindiera y estar ahí para mi cuando lo necesito a pesar de la distancia.

A esa persona especial, Luis, por enseñarme y descubrir esta persona que soy, por ser un ejemplo a seguir como persona y como médico, por tu apoyo moral y emocional en esos momentos difíciles y gracias por alimentarme en las guardias y postguardias.

Al Dr. Euler Chargoy, por ser un excelente guía y mostrarme que a pesar de las condiciones o adversidades de la vida todo es posible, a vivir la vida como si fuera el último día, y lo maravilloso e interesante que era la pediatría.

Y por supuesto a mi tutora de tesis, Dra. Elisa Dorantes, que logro lo imposible, terminar la tesis, gracias por confiar en mí, acompañarme y guiarme en este proyecto, y por forjar en mí nuevas aptitudes.

Contenido

1	Antecedentes	1
2	Marco teórico	3
3	Planteamiento del problema.....	8
4	Pregunta de investigación.....	9
5	Justificación.....	10
6	Hipótesis	11
7	Objetivos.....	12
7.1	Objetivo general.....	12
7.2	Objetivo específico	12
8	Metodología.....	13
8.1	Diseño.....	13
8.2	Población	13
8.3	Criterios	13
8.3.1	Criterios de inclusión.....	13
8.3.2	Criterios de exclusión	14
8.3.3	Criterios de eliminación	14
8.4	Tamaño de la muestra	14
8.5	Descripción del estudio.....	15
9	Plan de análisis estadístico	15
10	Descripción de Variables.....	16
11	Resultados.....	19
12	Discusión	23
13	Conclusiones.....	25
14	Cronograma de actividades.....	26
15	Bibliografía.....	27
16	Limitaciones del estudio	30
17	Anexos	31
17.1	Tablas y Gráficas.....	35
17.2	Consideraciones Éticas.....	40

1 Antecedentes

La leucemia aguda es la forma más común de cáncer infantil. La leucemia mieloide aguda (LMA) es el segundo tipo más frecuente de leucemia en la infancia, representando un 15- 20% de los casos.

A escala mundial presenta una incidencia de 1.6 casos por 100.000 niños, después de la infancia, hay una disminución de la incidencia de aproximadamente 0.12 casos por 100.000 por año, en la primera década de la vida presenta una incidencia de 0.4 por 100.000 niños.

En México no se cuenta con información precisa de esta enfermedad, la incidencia, la prevalencia y la mortalidad son datos que no se pueden considerar exactos, aunque se han realizado algunos estudios sobre la epidemiología de las LMA, reportando frecuencias de LMA que van del 13.1 al 17.2% de los casos de leucemia infantil. De acuerdo a la base de datos del INEGI, durante el 2017 se reportó una morbilidad por tumores de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados en la población de 0 a 19 años de edad de 73% [19] [20] [21].

Las alteraciones citogenéticas se observan en aproximadamente el 55% de los pacientes, sin embargo, el 20% de los casos pediátricos carecen de todos los marcadores y aproximadamente el 60% de los casos carecen de marcadores que apoyen al clónico en la estratificación del riesgo de recaída [4].

La estratificación del riesgo de la terapia para la LMA pediátrica ha sido el objetivo de múltiples estudios con el fin de maximizar el tratamiento para grupos de alto riesgo al tiempo que reduce la intensidad terapéutica para grupos de menor riesgo. Algunas alteraciones en el cariotipo han sido consideradas como los factores más importantes en predecir el riesgo de recaída, definiendo 3 grupos pronósticos, alto, intermedio y habitual.

A pesar de las importantes mejoras en el tratamiento durante las últimas décadas, la leucemia mieloide aguda pediátrica sigue presentando una tasa de supervivencia general baja,

principalmente debido a la falta de remisión completa de la enfermedad posterior al esquema de inducción inicial. La tasa de falla a la terapia de remisión de inducción primaria en la LMA pediátrica es del 10 al 15% [1].

Actualmente, aproximadamente el 95% de los niños con AML alcanzan la remisión, sin embargo, las tasas de recaída oscilan hasta el 30%, con tasas de supervivencia sin complicaciones a 5 años 50% a 55% y una tasa de supervivencia global del 70% [6] [16].

Desde principios de la década de 1980, el resultado del tratamiento ha mejorado notablemente para los niños con LMA, lo que se atribuye al aumento de participación en ensayos clínicos, el uso de una terapia más intensa (incluido el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [TCPH]) y una mejor atención de las complicaciones. Sin embargo, a pesar de estos importantes avances, la tasa de curación de la LMA infantil sigue siendo más baja que la de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil [16] [17].

Las causas más frecuentes de fracaso del tratamiento son las recaídas y la mortalidad relacionada con el tratamiento. El mayor desafío en el tratamiento de la LMA infantil es desarrollar estrategias para superar la resistencia a los medicamentos, reduciendo así la probabilidad de recaída y moderando los efectos adversos a corto y largo plazo del tratamiento, perfeccionando el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

2 Marco teórico

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a la mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o linfoide. Su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente [2].

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad neoplásica maligna que resulta de una proliferación clonal no controlada de células precursoras anormales de linaje mieloide que infiltra la médula ósea, produciendo un grado variable de citopenias y compromiso de diferentes órganos y/o sistemas [17]. Esta puede dividirse en 2 categorías: LMA de novo, la cual evoluciona sin una exposición citotóxica previa conocida; y LMA secundaria, que evoluciona posterior a la exposición previa a la terapia citotóxica o con antecedente de insuficiencia hematopoyética (síndrome mielodisplásico, insuficiencia medular) [8].

La incidencia de esta neoplasia en la infancia varía con el grupo de edad, con las tasas más altas observadas durante los primeros 2 años de vida, seguidas de una disminución hasta los 9 años. La proporción de AML a ALL en bebés es aproximadamente 1: 1; en niños de 1 a 10 años es de 1: 7, y en adolescentes de 15 a 19 años es de 1: 3. Por otra parte la leucemia promielocítica aguda es muy baja en niños menores de 3 años, luego aumenta de manera constante durante la adolescencia y finalmente alcanza una meseta durante la adultez temprana. Por el contrario, la leucemia megacarioblástica es común en niños menores de 3 años, alcanza un pico entre las edades de 2 y 3 años y disminuye a partir de entonces. Así mismo se ha demostrado que las tasas de incidencia son igual en ambos géneros, por otra parte, de acuerdo con la edad se ha observado que en los niños de 1 a 9 años y generalmente tienen un resultado más favorable en comparación con los menores de 1 o mayores de 10 años [8] [10] [11] [17].

La distribución de la LMA pediátrica varía considerablemente entre los grupos étnicos; en los EE.UU. se ha observado que su población asiática es la que tiene la mayor incidencia, seguida de la población de origen hispano ^[7].

Existe una amplia gama de defectos cromosómicos y genéticos hereditarios y síndromes de insuficiencia medular que predisponen al desarrollo de AML. Algunos de estos síndromes de predisposición más comunes incluyen trisomía 21, anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Shwachman-Diamond y síndrome de Kostmann. El síndrome de Down se asocia con 10 a 20 veces mayor riesgo de leucemia, así como una alta incidencia de desarrollo de enfermedades transitorias trastorno mieloproliferativo en los primeros 3 meses de vida que se asemeja a la AML, pero en la mayoría de los casos la enfermedad se resuelve espontáneamente. También se tiene factores de riesgo no genéticos como exposición a radiación ionizante, agentes alquilantes, benceno; el uso de alcohol, tabaco o drogas recreativas durante el embarazo también se ha asociado a dicha patología sin embargo la evidencia clínica no es significativa ^{[8] [11] [17]}.

La sospecha diagnóstica se basa en la presentación clínica de los pacientes y el examen de los frotis de sangre de médula ósea. La mayoría de los pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia de la médula ósea, como palidez, fatiga, sangrado, hematomas e infección; también muestran características comunes como anorexia, pérdida de peso y dolor óseo ^[17].

En ocasiones, las manifestaciones clínicas predominantes son el resultado de la aparición o los efectos de la infiltración mieloides extramedular, denominado de forma variable sarcomas granulocíticos, cloromas o mieloblastomas. Más del 50% de los niños con AML tienen hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatías; la hipertrofia gingival se observa en aproximadamente el 10% de los pacientes, lesiones cutáneas pueden manifestarse como pápulas, placas o nódulos de diferentes tamaños, solitarios o múltiples, de color rojizo a violáceo, y son más frecuentes en los lactantes (muffin de arándanos) presentes en 2% de los casos. La afectación al sistema nervioso central se puede presentar con cefalea, vómitos, fotofobia, papiledema, hemorragias retinianas o parálisis de pares craneales en la exploración inicial, sin embargo, la mayoría de los pacientes afectados cursa asintomático ^[17].

La mediana del recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico es de aproximadamente $20 \times 10^9 / L$ y es $< 50 \times 10^9 / L$ en aproximadamente el 70% de los pacientes. La concentración media de hemoglobina inicial es de aproximadamente 9 g / dl, la mediana del recuento plaquetario inicial es de aproximadamente $60 \times 10^9 / L$, sin embargo, el 15% de los niños tienen recuentos de plaquetas $< 10 \times 10^9 / L$. En la mayoría de los pacientes, un examen cuidadoso de los frotis de sangre periférica revela células leucémicas; sin embargo, el 10% de los niños no tienen blastos circulantes; prolongación de tiempos de protrombina, trombina y tromboplastina parcial, disminución de los niveles de fibrinógeno, observando un aumento de los productos de degradación de la fibrina circulante en aproximadamente el 5% de los niños. La presencia de hiperleucocitosis e infección se asocian con coagulación intravascular diseminada. En las radiografías de tórax se pueden observar masas mediastinales en aproximadamente el 2% de los pacientes [17].

El diagnóstico de LMA se confirma mediante un examen de la médula ósea a través de un aspirado de médula ósea que proporciona una evaluación cualitativa de las células leucémicas, o por una biopsia de la médula ósea que proporciona una evaluación cuantitativa de la celularidad de la médula ósea. Se realiza el diagnóstico de AML cuando el 20% o más de las células nucleadas de la médula ósea son blastos. En la mayoría de los pacientes, el linaje mieloide se puede determinar a partir de estudios morfológicos y citoquímicos. En todos los pacientes, es necesario un análisis inmunofenotípico para establecer el linaje. Los estudios de genética molecular y citogenética proporcionan elementos diagnósticos por la presencia de lesiones genéticas específicas, independientemente del recuento de blastos obtenidos mediante el examen de médula ósea, así como la clasificación de esta con el objetivo de establecer un pronóstico y plan terapéutico. El diagnóstico de leucemia del SNC generalmente se realiza mediante un examen microscópico del líquido cefalorraquídeo y generalmente se define como la presencia de al menos 5 / μL WBC con células blásticas leucémicas presentes [17].

Los dos sistemas más utilizados para la clasificación de subtipos de la leucemia mieloide aguda son el sistema de la Organización Mundial de la Salud y la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB), sin embargo, el conocimiento cada vez más profundo de la biología de la LMA, pusieron de manifiesto la necesidad de incorporar nuevos parámetros para una correcta agrupación. Con este objetivo nace la clasificación de la OMS en 2002, la cual

incorporó las observaciones en los campos de la morfología, el inmunofenotipo, la citogenética y las alteraciones moleculares. En 2008, la clasificación de la OMS fue modificada y se añadieron tres nuevas entidades: LMA con t(9;11) (p21.3;q23.3)/MLLT3-MLL; LMA con t(6;9)(p23;q34.1) /DEK-NUP214 y LMA con inv(3) (q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/RPN1-EVI1). También se incluyeron dos entidades provisionales: la LMA con mutación en el gen NPM1 y la LMA con mutación del gen CEBP α . En su actualización, de 2016, la OMS centró el enfoque en el significado de las alteraciones citogenéticas y moleculares, reconociendo como LMA a un gran número de recurrencias, anomalías citogenéticas balanceadas y entidades que por su rareza no eran formalmente reconocidas por clasificaciones anteriores. Esta vez, se reconocieron dos entidades provisionales: la LMA con BCR-ABL1 y la LMA con RUNX1 mutado [9] [14] [17].

La estratificación del riesgo de recaída de la enfermedad durante la terapia ha sido el objetivo de múltiples estudios, considerando el cariotipo como el factor pronóstico más importante, definiendo a 3 grupos pronósticos: favorable, intermedio y desfavorable en base a la identificación de determinadas alteraciones moleculares, mutaciones NPM1, FLT3-ITD, CKIT, NRAS y CEBPA. En base a la asociación de estas alteraciones, la European Leukemia Network (ELN) desarrolló un sistema pronóstico que subdividió al grupo intermedio en Intermedio I y II. Un grupo (clase I) comprende mutaciones que activan las vías de transducción de señales y, por tanto, aumentan la proliferación o supervivencia, o ambas, de las células progenitoras hematopoyéticas. Mutaciones que activan el receptor miembro de la familia de tirosina quinasa FLT316 o RAS17 se consideran mutaciones de clase I. El otro grupo de complementación (clase II) comprende mutaciones que afectan los factores de transcripción o componentes del complejo de coactivación transcripcional y causan diferenciación alterada. Las mutaciones en CEBPA, MLL, y posiblemente también NPM120 se incluyen en este grupo. Las mutaciones en estos genes tienen relevancia pronóstica ya que FLT3-ITD21-25 y MLL-PTD26, han sido asociado con mayor riesgo de recaída y menor supervivencia; mientras que un resultado más favorable es asociado con casos citogenéticamente normales de LMA con mutaciones en inv (16) (p13.1q22) / CFBF – MYH11, t (8; 21) (q22; q22) / RUNX1– RUNX1T1 o NPM1 sin FLT3-ITD concomitante. Lo que sugiere que existen factores genéticos o moleculares adicionales, mecanismos que median la resistencia primaria a la quimioterapia en LMA pediátrica y de adultos [14] [15] [16] [17].

El tratamiento de la LMA consta de dos fases generales: terapia de inducción de remisión y terapia de consolidación (o intensificación); ambas fases de la terapia incluyen la terapia dirigida al SNC y la consolidación también puede incluir el TCPH. Un protocolo estándar incluye citarabina (10 días), daunorrubicina (3 días) y etopósido (3 días), seguidos de 3 a 4 ciclos de combinaciones farmacológicas intensivas que consisten en citarabina a dosis alta sola o con otros agentes. A diferencia de leucemia linfoblástica aguda infantil, la recaída del sistema nervioso central es poco común y está bien controlada con una dosis única de citarabina intratecal con cada una de las drogas. La neutropenia prolongada es común con la terapia estándar y requiere cuidados de apoyo intensivos para minimizar la morbilidad por bacterias e infecciones por hongos. Las innovaciones terapéuticas utilizadas para mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo incluyen el uso durante la inducción de citarabina en dosis altas (1-3 g / m²/ dosis por 6 dosis), y el uso de idarrubicina o terapia dirigida con gemtuzumab conjugado con ozogamicina ^{[5] [7] [17]}.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez el tratamiento se realiza a base del protocolo NOPHO-AML93 modificado que consiste: inducción (AraC 200mgm²día en infusión continua días (1-4), 6-Mercaptopurina 75mgm²día en días (1-4), Etopósido 100mgm²día en infusión continua día (1-4), Doxorrubicina 75mgm² en infusión de 8 horas día (5) y quimioterapia intratecal con tres medicamentos en el día 1 de la inducción), Segunda inducción en pacientes con menos de 5% blastos en médula ósea día 16 o bien una segunda inducción para pacientes con blastos \geq de 5% en médula ósea de día 29; tercera inducción en pacientes que no respondan a segunda inducción, primera consolidación, segunda consolidación, tercera consolidación, Cuarta consolidación cuarta para pacientes con pobre respuesta a la primera inducción, con terapia intratecal en cada bloque de quimioterapia (6 en total). Teniendo como objetivo mejorar la sobrevida libre de enfermedad 5-años con al menos 50% en los pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda no-promileocítica ^[18],

3 Planteamiento del problema

A pesar de las importantes mejoras en el tratamiento durante las últimas décadas, la leucemia mieloide aguda pediátrica sigue presentando una tasa de supervivencia general baja, principalmente a la falta de remisión completa de la enfermedad posterior al esquema de inducción inicial, presentando una tasa de fracaso del 10 al 15%.

El cariotipo ha sido considerado como el factor pronóstico más importante para recaída de la enfermedad, logrando la estratificación en 3 grupos pronósticos, en base a la identificación de determinadas alteraciones moleculares al momento diagnóstico y al momento de la recaída, lo que impacta en la estratificación de riesgo y genera un pronóstico favorable o desfavorable en los pacientes, por lo que es necesario tener un panel de tamizaje amplio para detectarlas y ayudar a la correcta clasificación del paciente.

Actualmente, aproximadamente el 95% de los niños con AML alcanzan la remisión, con tasas de recaída de hasta el 30% y tasas de supervivencia sin complicaciones a 5 años del 50% al 55%. Dentro de las causas más frecuentes de fracaso al tratamiento son las recaídas y la mortalidad, por lo que el trabajo en conjunto de la clínica de leucemias y el laboratorio de biología molecular es fundamental en nuestra institución, obteniendo información necesaria para la comprensión del comportamiento y descripción de las alteraciones moleculares de la enfermedad, así perfeccionando el pronóstico y supervivencia de los pacientes ^[6].

4 **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la prevalencia de las alteraciones moleculares en niños con Leucemia mieloide aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2015-2020?

¿Qué relación tienen las alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda al momento diagnóstico y con el desenlace clínico?

5 Justificación

La leucemia es el cáncer más común en niños y adolescentes. En nuestro país la leucemia representa un 25 a 34 % de todos los cánceres en edad pediátrica, si bien no se cuenta con información confiable de esta enfermedad, se han realizado algunos estudios sobre la epidemiología de la leucemia mieloide aguda, reportando frecuencias de LMA que van del 13.1 al 17.2% de los casos de leucemia infantil.

A pesar de las importantes mejoras en el tratamiento durante las últimas décadas, la leucemia mieloide aguda pediátrica sigue siendo una enfermedad maligna potencialmente mortal, con tasas de recaída de hasta el 30% y tasas de supervivencia sin complicaciones a 5 años de 50% a 55%, con una tasa de supervivencia global del 70% en países desarrollados. Sin embargo, el panorama no es el mismo en México, en donde se observan mayores cifras de mortalidad temprana y menor supervivencia.

Por lo anterior, es fundamental el conocer a detalle la epidemiología de esta enfermedad; no obstante, en este caso, la epidemiología hospitalaria, para brindar la atención integral que se necesita.

Es por esto que la investigación planteada contribuirá a generar un nuevo conocimiento de nuestra población hospitalaria para entender este importante aspecto de información epidemiológica. Asimismo, el reconocimiento de nuevos subgrupos moleculares y su comportamiento durante la enfermedad nos llevara a la estratificación del tratamiento con la finalidad de mejorar la resistencia a los medicamentos, reduciendo la probabilidad de recaída y moderando los efectos adversos del mismo.

Por otro lado, mediante esta investigación se obtiene la estadística epidemiológica de las alteraciones moleculares observadas con mayor frecuencia y su relación con la supervivencia, utilizando como base, la población pediátrica con este padecimiento del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2015 al 2020.

6 Hipótesis

La prevalencia de las alteraciones moleculares en niños con Leucemia mieloide aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2015-2020 será similar a la literatura internacional, es decir en el 60% de la población con esta enfermedad.

Algunas alteraciones moleculares, como la inv16 y la t (8:21) conferirán mejor supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda en comparación con las otras alteraciones moleculares.

7 Objetivos

7.1 Objetivo general

Caracterizar cuales son las alteraciones moleculares más frecuentes y la sobrevida a 5 años en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, del Hospital Infantil de México durante el periodo 2015 al 2020.

Conocer la relación que tienen las alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda con su desenlace clínico

7.2 Objetivo específico

Conocer la relación que tienen las alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda con su desenlace clínico.

8 Metodología

8.1 Diseño

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, analítico, y retrospectivo. Se realizó revisión de expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda con determinación de transcritos por método de RT-qPCR con el kit Hemavision al momento diagnóstico comprendidos en el año 2015-2020.

8.2 Población

Pacientes con LMA pediátricos donde se determinen las alteraciones moleculares al diagnóstico atendidos en el HIMFG en el periodo comprendido entre los años 2015 al 2020.

8.3 Criterios

8.3.1 Criterios de inclusión

- Expediente de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda *de novo*, relacionado a tratamiento y secundario.
- Pacientes con edad 0 a 18 años
- Ambos sexos
- Determinación de transcritos por método de RT-qPCR con el kit Hemavision e inmunofenotipo compatible con leucemia mieloide aguda

- Que reciba atención por el servicio de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

8.3.2 Criterios de exclusión

- Expediente de pacientes mayores de 18 años
- Expedientes de pacientes que no tengan Leucemia mieloide aguda
- Expediente de paciente que no cuente con determinación de transcritos por método de RT-qPCR con el kit Hemavision e inmunofenotipo
- Expediente de pacientes con abandono de tratamiento
- Expediente incompleto

8.3.3 Criterios de eliminación

No aplica

8.4 Tamaño de la muestra

Se realizó in muestreo de casos consecutivos tipo no probabilístico, dado que se decidió incluir a todos los pacientes con criterios durante el periodo de tiempo definido.

8.5 Descripción del estudio

Se revisan los expedientes de los pacientes considerados inicialmente como probables casos; se excluyeron los casos no útiles para los objetivos de este estudio. Para cada caso se buscaron y definieron las siguientes variables: sexo, edad, diagnóstico, riesgo, diagnóstico, traslocación, inmunofenotipo. Se elaboró una base de datos digital a partir de la información recabada, y posteriormente se realizó el análisis bioestadístico y la discusión de los resultados obtenidos, contrastándolos con lo que se ha reportado por otros centros oncológicos a nivel internacional.

9 Plan de análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico con frecuencias y porcentajes, así como medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar).

10 Descripción de Variables

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable
Sexo	Femenino/Masculino	Independiente Cualitativa
Edad	Años cumplidos hasta la fecha actual, expresados en años, se revisarán de 0 a 19 años.	Independiente Cuantitativa discreta
Lugar de origen	Se obtendrá de los siguientes estados: Aguascalientes, Baja california, Baja california sur, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Ciudad de México, Coahuila, Colima, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana roo, San Luis potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Yucatán, Zacatecas.	Independiente Cualitativa nominal

Tipo de alteración molecular	Se obtendrá mediante determinación de transcritos por método de RT-qPCR con el kit Hemavision el valor de la afección en los cromosomas al momento diagnóstico y recaída de la enfermedad; las alteraciones moleculares son: t (8;21) RUNX1-RUNX1T1 , t(6;9) (DEK-NUP214) , t(7;12) (MNX-ETV6) , t(5;11) (NUP98-NSD1) , inv(16)(p13.3q24.3) (CBFA2T3-GLIS2) , t(1;22) , t(8;16). Mutaciones del: gen FLT3/TKD, gen KIT, gen NPM1, CEBPA, gen FLT3/LTD. Rearreglos 11q23 (KMT2A). Monosomía 7 o monosomía 5.	Independiente Cualitativa ordinal
Estado Actual	Vivo/Muerto	Dicotómica
Causa de muerte	Se valorará que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron directamente a la muerte: <ul style="list-style-type: none"> • Infección. • Patología Pulmonar. • Patología Cardíaca. • Otras Neoplasias. 	Cualitativa nominal
Paciente con recaída	Reaparecimiento de la enfermedad después de haber alcanzado la remisión completa. Recaída Medular: si se demuestra la presencia de $\geq 5\%$ blastos en un aspirado de médula ósea. Si en LCR se demuestra la presencia de glóbulos blancos $\geq 5/41$ y con la presencia de blastos en el cito-centrifugado	Cualitativa nominal
Paciente con remisión completa	Se obtendrá en presencia de menos de 5% de blastos en una médula ósea normocelular, y en sangre periférica por lo menos 1,000/mm ³ neutrófilos, 50,000/mm ³ . Plaquetas no transfundidas y hemoglobina ≥ 10 g/dl. LCR negativo (<5 glóbulos blancos/41 y sin la evidencia de blastos).	Cualitativa nominal

Conteo de Glóbulos Blancos	Se obtendrá cifra total de leucocitos, al momento de sospecha del diagnóstico expresada en microlitros de sangre.	Cuantitativa discreta
Numero de mieloblastos.	Médula ósea con presencia de células blásticas en 20% o mas, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares, y con la confirmación de diferenciación mieloide de dichos blastos: $\geq 3\%$ mieloperoxidasa, ó $>20\%$ positividad de esterasas no específicas con patrón monocítico.	Cuantitativa discreta
Tratamiento	<p>Inducción</p> <ul style="list-style-type: none"> • AraC • Mercaptopurina • Etopósido • Doxorrubicina • Mitoxantrona <p>Terapia intratecal</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX • Dexametasona • Ara-C <p>Consolidación</p> <ul style="list-style-type: none"> • AraC • Mitoxantrona • Etopósido 	Cualitativa ordinal
Tasa de Sobrevida a 5 Años	Se calculará con curvas de supervivencia de Kaplan Meyer obtendrá en paciente vivo después de 5 años del diagnóstico de leucemia.	Dependiente Cualitativa Ordinal

11 Resultados

Se realizó un análisis descriptivo y retrospectivo, mediante la revisión de 47 expedientes de pacientes con leucemia mieloide aguda y alteración citogenética entre los años 2015 y 2020. De los cuales 4 fueron eliminados por bifenotipo correspondiente a LLA, expediente incompleto y abandono del tratamiento.

De los 43 pacientes analizados, 19 (34.5 %) corresponden a mujeres y 24 (43.6 %) a hombres, con mayor número de casos diagnosticados en el año 2019 13 casos (23.6%), seguido del año 2020 con 8 casos (14.5 %).

En cuanto a la edad diagnóstico promedio 8.1 años, con una edad mínima de 11 meses y edad máxima de 16 años.

La edad diagnóstico promedio en mujeres fue 7.5 años, mientras que en hombres fue 8.5 años. En cuanto al grupo quinquenal de menores de 1 año 1.8%, 1 a 5 años 23.6%, 6 a 10 años 27.3%, y mayores de 10 años 25.5%.

La distribución de los casos de acuerdo con el estado de origen fue 23 (41.8%) casos del estado de México, 11 (20 %) casos de la ciudad de México, 3 (5.5%) casos de Guerrero, 2 (3.6%) casos de Veracruz, 2 (3.6%) casos de Tlaxcala, 1 (1.8%) caso de Oaxaca, 1 (1.8%) caso de Chiapas.

Para la clasificación FAB de los casos, 9 (16.4 %) correspondieron a M1, 8 (14.5%) a M2, 5 (9.1 %) a M3, 16 (29.1%) a M4, 2 (3.6%) a M5 y 3 (5.5%) a M6.

Las alteraciones moleculares estuvieron presentes en 20 (36.4%) de los casos, de los cuales más comunes fueron 8:21 con 8 (14.5%) casos, 15:17 con 5 (9.1%) casos, 6:9 con 1 (1.8%) caso, 9:11 con 1 (1.8%) caso, 1:19 con 1 (1.8%) caso, 16:21 con 1 (1.8%) caso, 10:11 con 1 (1.8%) caso y cariotipo complejo 2 (3.6%) casos; de los cuales 2 (3.5%) casos se asociaron

a FLT3 positivo y ninguno de ellos se asoció a síndrome de Down. Por otra parte 23 (41.8%) de los casos fueron negativos a traslocaciones.

Características	n	%	Mediana e intervalo
Total	43	100	
Femenino	19	44.2	
Masculino	24	55.8	
Edad (Años)			8.1 (0.11-16)
< 1 año	1	2.3	
1 a 5 años	13	30.2	
6 a 10 años	15	34.9	
>10 años	14	32.6	
Inmunofenotipo			
LMA 1	9	16.4	
LMA 2	8	14.5	
LMA 3	5	9.1	
LMA 4	16	29.1	
LMA 5	2	3.6	
LMA 6	3	5.5	
Cuenta de leucocitos 1 X10³/uL			56,717.44 (400-670,000)
Nivel de Hb mg/dl			8.41 (3.7-13.30)
Cuenta plaquetaria 1 X10³/uL			51,486.04 (6,000-275,000)

Tabla 1. Características de los pacientes en estudio al momento diagnóstico en leucemia mieloide aguda del 2015-2020.

Con respecto al nivel de hemoglobina promedio al momento diagnóstico fue 8.4 mg/dl, con rango mínimo de 3.70 mg/dl y máximo 13.30 mg/dl. El conteo de leucocitos promedio al momento diagnóstico fue 56,717.44, con rango mínimo de 400 y máximo 670,000. La cuenta plaquetaria promedio fue 51,486.04, con rango mínimo 6,000 y máximo 275,000.

Durante los 5 años de estudio se encontraron 26 casos (45.6%) vivos, 17 casos (29.8%) muertos.

Respecto a los casos que presentaron infiltración al sistema nerviosos central al diagnóstico fueron 6 casos (10.9%), 2 casos (3.6%) presentaron coagulación intravascular diseminada y 7 casos (12.7%) presentaron enfermedad extramedular al diagnóstico, dentro de las causas más comunes fueron, afección cutánea con 4 casos (7.3%), afección testicular en 1 caso (1.8%), cloroma retro ocular en 1 caso (1.8%), y sarcoma granulocítico en 1 caso (1.8%).

Se redujo la quimioterapia al 75% en 2 casos (3.6%) y al 50% en 1 caso (1.8%).

Características	n	%
Infiltración a SNC	43	100
Sin infiltración	37	86
Con infiltración	6	14
CID		
Sin criterios	41	95.3
Con criterios	2	4.7
Enfermedad extramedular		
Sin enfermedad	36	83.7
Con enfermedad	7	16.3

Tabla 2. Características de la población pediátrica en LMA 2015-2022

CID= coagulación intravascular diseminada

Al término de la inducción, 14 casos (25.5%) presentaron recaída y 6 casos (10.9%) no cuentan con reporte de aspirado de medula ósea. Posterior al segundo ciclo de quimioterapia 5 casos (9.1%) presentaron recaída, 10 casos (18.2%) no cuentan con reporte de aspirado de medula ósea y 4 casos (7.3%) no se realizó aspirado de medula ósea.

Características	n	%
Recaída posterior a inducción	43	100
Sin recaída	23	53.5
Con recaída	14	32.6
Sin reporte	6	14
Recaída posterior al 2do ciclo		
Sin recaída	24	43.6
Con recaída	5	11.6
Sin reporte	14	32.6

Tabla 3. Porcentaje de blastos posterior a la inducción y al segundo ciclo

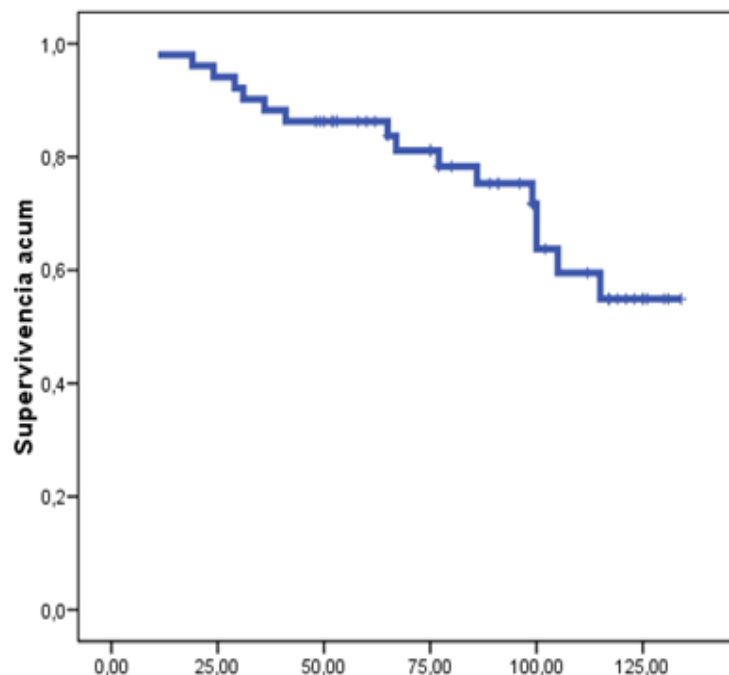
De acuerdo con el riesgo por la presencia de traslocaciones se encontraron 13 casos (30.2%) de bajo riesgo, 7 casos (16.3%) de alto riesgo y 23 casos (53.5%) negativos a traslocación al diagnóstico, los cuales se consideraron de riesgo intermedio.

De los 20 casos con presencia de traslocaciones, 3 casos con traslocaciones de bajo riesgo presentaron recaída posterior al primer ciclo de quimioterapia, mientras que 4 casos con alto riesgo presentaron recaída posterior al primer ciclo de quimioterapia.

Por otra parte, de los 23 casos negativos para traslocaciones, 10 casos (23,3%) fallecieron, de los casos 7 con traslocaciones de alto riesgo para recaída, 3 casos (6.9%) fallecieron dentro del primer año de diagnóstico, de los 13 casos con traslocaciones de bajo riesgo de recaída, 4 casos (9.3%) fallecieron.

De las 15 defunciones 1 carecía de certificado y nota de defunción en el expediente, de las 14 defunciones restantes la causa más común de muerte fue progresión de la enfermedad con 4 casos (7.3%), síndrome de dificultad respiratoria aguda con 3 casos (5.5%), infección fúngica invasiva con 2 casos (3.6%), neumonía complicada con 2 casos (3.6%), hemorragia intracraneal con 2 casos (3.6%) y muerte en casa con 1 caso (1.8%).

Se realizó la estimación de supervivencia por medio de las curvas de Kaplan-Meier a los pacientes estudiados con un tiempo de seguimiento de 5 años posteriores al diagnóstico, encontrando 16 eventos de recaída de la enfermedad con una sobrevida del 62.8%. Con respecto a la supervivencia global se presentaron 15 eventos de defunciones mostrando una sobrevida del 65.1%.



Gráfica 1. Supervivencia en pacientes pediátricos con LMA del 2015-2020

12 Discusión

La edad media de presentación de esta neoplasia en nuestro estudio fue 8.1 años, siendo más frecuente en mayores de 10 años en un 25.5%, en cuanto al género siendo más frecuente en mujeres, similar a lo observado en la literatura internacional teniendo las tasas más altas de incidencia dentro de los primeros 2 años y posterior a los 9 años. Así mismo a pesar de que no se ha demostrado una incidencia mayor en comparación del género, en nuestro estudio fue mayor en hombres.

Existe una amplia gama de defectos cromosómicos y genéticos hereditarios y síndromes de insuficiencia medular que predisponen al desarrollo de dicha patología, dentro de los cuales se incluye la trisomía 21, la cual se asocia con 10 a 20 veces mayor riesgo de leucemia, sin embargo, en nuestro estudio no se encontraron casos asociados al diagnóstico.

Por otra parte, si bien la presencia de enfermedad extramedular como los cloromas o infiltración al sistema nervioso central se han asociado a resultados favorables no siendo así el mismo resulta en la afectación cutánea, siendo esta última en nuestro estudio la principal afección extramedular en 9.3% de los casos, de los cuales 2 casos fallecieron durante el estudio y 2 casos permanecieron vivos.

La mediana del recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico fue $56,717.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, la media de hemoglobina fue 8.4 mg/dl y la media de plaquetas $51,486.04 \times 10^3/\mu\text{L}$, lo cual difiere con lo reportado en la literatura internacional.

En cuanto a la prevalencia de las traslocaciones en nuestra población estudiada estuvo presente en 20 casos (36.4%), asociándose en algunos casos al fallecimiento temprano, sin poder realizarse aspirado de médula ósea.

Con respecto a las traslocaciones presentes al momento diagnóstico mediante la determinación de transcritos por método de RT-qPCR con el kit Hemavision e inmunofenotipo, la más común fue

t 8:21 con 8 (14.5%) casos y 15:17 con 5 (9.1%) casos, las cuales pertenecen al grupo de bajo riesgo de recaída de los cuales solo 4 casos (41.8%) que fallecieron durante el estudio. En comparación con las traslocaciones de alto riesgo (t6:9, 9:11, t1:19, t16:21, t10:11, cariotipo complejo 2 y la presencia de FLT3) las cuales 3 casos (9.3%) fallecieron durante el primer año de estudio, lo cual tiene una significancia clínica ya que presentaron mayor mortalidad en estos pacientes, en cuanto a la presencia de recaída en los 4 casos restantes durante los 5 años de estudio solo 2 casos presentaron esta, lo cual no es significativamente clínico a lo esperado.

Sin embargo, llama la atención la presencia de recaída posterior al primer ciclo de quimioterapia en traslocaciones de bajo riesgo como t 8:21 en la cual se presentaron 5 casos (11.6%) de los 8 casos totales, no siendo el caso de t15:17 en la cual se presentó remisión de la enfermedad en los 5 casos totales (11.6%).

Si bien las alteraciones citogenéticas son fundamentales para el diagnóstico en la LMA y una herramienta fundamental para la estratificación del riesgo, se tendrá un 60% de pacientes con cariotipo normal, lo cual es cercana a lo observado en nuestra población de estudio, presentando un cariotipo normal en un 53.5 %, y dado su heterogeneidad se clasificaron con riesgo intermedio; por otra parte es esencial mencionar que si bien la presencia de estas traslocaciones por si solas nos confieren un factor pronóstico de recaída de la enfermedad y respuesta al tratamiento quimioterapéutico, tenemos que considerar la edad diagnóstica, así como la cuenta de leucocitos, plaquetas, la presencia de enfermedad extramedular y coagulación intravascular diseminada, importantes para la respuesta al tratamiento y sobrevida de los mismos.

La tasa de sobrevida observada en nuestra población con respecto a la supervivencia global a los 5 años es de 65.1%, semejante a lo mencionado a nivel mundial.

13 Conclusiones

A pesar de las importantes mejoras en el tratamiento durante las últimas décadas, la leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica sigue siendo una enfermedad maligna potencialmente mortal, Presentando en nuestra población de estudio una tasa de recaída incrementada de hasta el 62.8% y una tasa de supervivencia del 60%, esto asociado a la edad diagnóstica, así como a las traslocaciones, enfermedad extrapulmonar y cuenta leucocitaria.

Por lo que una mejor descripción del patrón de aberraciones moleculares en la LMA infantil es necesaria para perfeccionar el pronóstico, sin embargo, este representa un gran desafío debido a la heterogeneidad de la enfermedad, así como los diversos mecanismos de acción de las clonales que aún siguen sin estar claros.

La estratificación del riesgo de la terapia para la LMA pediátrica ha sido un objetivo del protocolo clínico con el fin de maximizar el tratamiento para grupos de alto riesgo al tiempo que reduce la intensidad terapéutica para grupos de menor riesgo. Se han utilizado marcadores moleculares y citogenéticos para definir estos grupos de riesgo antes de la terapia, sin embargo, aún se continúa careciendo de todos los marcadores, por lo que la estratificación no es lo suficientemente sólida para poder utilizarla de forma rutinaria; por otra parte su uso en conjunto con la enfermedad mínima residual y los recuentos de blastos al momento diagnóstico nos pueden orientar en el pronóstico y respuesta al tratamiento.

14 Cronograma de actividades

Alteraciones moleculares al diagnóstico en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2015 al 2020 y su relación con el desenlace clínico.

	2022																2023																							
Mes	ENE-FEB				MAR-ABR				MAY-JUN				JUL-AGOS				SEP-NOV				DIC-ENE				FEB-MAR				ABR-MAY				JUN							
Semanas	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Elaboración del protocolo	■	■	■	■	■	■	■	■																																
Captación de datos									■	■	■	■																												
Elaboración de la base de datos													■	■	■	■	■	■	■	■																				
Análisis estadístico																					■	■	■	■	■	■	■	■												
Estructura del informe																					■	■	■	■	■	■	■	■												
Autorización final																													■	■	■	■								
Entrega de informe																													■	■	■	■								
Exposición del proyecto																																	■							

15 Bibliografía

1. Marceau-Renaut A, Duployez N, Ducourneau B, Labopin M, Petit A, Rousseau A, Geffroy S, Bucci M, Cuccuini W, Fenneteau O, Ruminy P, Nelken B, Ducassou S, Gandemer V, Leblanc T, Michel G, Bertrand Y, Baruchel A, Leverger G, Preudhomme C, Lapillonne H. Molecular Profiling Defines Distinct Prognostic Subgroups in Childhood AML: A Report from the French ELAM02 study group. *HemaSphere*, 2018;2:1. <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000031>
2. Bolouri, H., Farrar, J. E., Triche, T., Jr, Ries, R. E., Lim, E. L., Alonzo, T. A., Ma, Y., Moore, R., Mungall, A. J., Marra, M. A., Zhang, J., Ma, X., Liu, Y., Liu, Y., Auvil, J. M. G., Davidsen, T. M., Gesuwan, P., Hermida, L. C., Salhia, B., ... Meshinchi, S. (2018). Erratum: The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nature Medicine*,24(4), 526.
3. McNeer, N. A., Philip, J., Geiger, H., Ries, R. E., Lavallée, V.-P., Walsh, M., Shah, M., Arora, K., Emde, A.-K., Robine, N., Alonzo, T. A., Kolb, E. A., Gamis, A. S., Smith, M., Gerhard, D. S., Guidry-Auvil, J., Meshinchi, S., & Kentsis, A. (2019). Genetic mechanisms of primary chemotherapy resistance in pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia*,33(8), 1934–1943.
4. L E Brodersen, T A Alonzo, A J Menssen, R B Gerbing, L Pardo, A P Voigt, S B Kahwash, B Hirsch, S Raimondi, A S Gamis, S Meshinchi, M R Loken, A recurrent immunophenotype at diagnosis independently identifies high risk pediatric acute myeloid leukemia: A report from children's oncology group, *Leukemia* accepted article preview 2 May 2016; doi: 10.1038/leu.2016.119.
5. Schlenk, R. F., Döhner, K., Krauter, J., Fröhling, S., Corbacioglu, A., Bullinger, L., Habdank, M., Späth, D., Morgan, M., Benner, A., Schlegelberger, B., Heil, G., Ganser, A., Döhner, H., & German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. (2008). Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*,358(18), 1909–1918.
6. Noort, S., Zimmermann, M., Reinhardt, D., Cuccuini, W., Pigazzi, M., Smith, J., Ries, R. E., Alonzo, T. A., Hirsch, B., Tomizawa, D., Locatelli, F., Gruber, T. A., Raimondi, S., Sonneveld, E., Cheuk, D. K., Dworzak, M., Stary, J., Abrahamsson, J., Arad-Cohen,

- N., ... Zwaan, C. M. (2018). Prognostic impact of t(16;21) (p11;q22) and t(16;21)(q24;q22) in pediatric AML: a retrospective study by the I-BFM Study Group. *Blood*, 132(15), 1584–1592.
7. von Neuhoff, C., Reinhardt, D., Sander, A., Zimmermann, M., Bradtke, J., Betts, D. R., Zemanova, Z., Stary, J., Bourquin, J.-P., Haas, O. A., Dworzak, M. N., & Creutzig, U. (2010). Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(16), 2682–2689.
 8. Tarlock, K., & Meshinchi, S. (2015). Pediatric acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications of genomic variants. *Pediatric Clinics of North America*, 62(1), 75–93.
 9. Creutzig, U., van den Heuvel-Eibrink, M. M., Gibson, B., Dworzak, M. N., Adachi, S., de Bont, E., Harbott, J., Hasle, H., Johnston, D., Kinoshita, A., Lehrnbecher, T., Leverger, G., Mejstrikova, E., Meshinchi, S., Pession, A., Raimondi, S. C., Sung, L., Stary, J., Zwaan, C. M., ... AML Committee of the International BFM Study Group. (2012). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 120(16), 3187–3205.
 10. Farrar, J. E., Schuback, H. L., Ries, R. E., Wai, D., Hampton, O. A., Trevino, L. R., Alonzo, T. A., Guidry Auvil, J. M., Davidsen, T. M., Gesuwan, P., Hermida, L., Muzny, D. M., Dewal, N., Rustagi, N., Lewis, L. R., Gamis, A. S., Wheeler, D. A., Smith, M. A., Gerhard, D. S., & Meshinchi, S. (2016). Genomic profiling of pediatric acute myeloid leukemia reveals a changing mutational landscape from disease diagnosis to relapse. *Cancer Research*, 76(8), 2197–2205.
 11. Ana María Amor Vigil, Lony Lorena Hernández Miranda. (2019). La biología molecular en el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda. 21.10.2021, de Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia Sitio web: <https://orcid.org/0000-0001-9182-2664>
 12. Arber, D. A., Borowitz, M. J., Cessna, M., Etzell, J., Foucar, K., Hasserjian, R. P., Rizzo, J. D., Theil, K., Wang, S. A., Smith, A. T., Rumble, R. B., Thomas, N. E., & Vardiman, J. W. (2017). Initial diagnostic workup of acute leukemia: Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of hematology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(10), 1342–1393.

13. Bolouri, H., Farrar, J. E., Triche, T., Jr, Ries, R. E., Lim, E. L., Alonzo, T. A., Ma, Y., Moore, R., Mungall, A. J., Marra, M. A., Zhang, J., Ma, X., Liu, Y., Liu, Y., Auvil, J. M. G., Davidsen, T. M., Gesuwan, P., Hermida, L. C., Salhia, B., ... Meshinchi, S. (2019). Publisher Correction: The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nature Medicine*, 25(3), 530.
14. Kim, H. (2020). Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Research*, 55(S1), S5–S13.
15. L E Brodersen, T A Alonzo, A J Menssen, R B Gerbing, L Pardo, A P Voigt, S B Kahwash, B Hirsch, S Raimondi, A S Gamis, S Meshinchi, M R Loken, A recurrent immunophenotype at diagnosis independently identifies high risk pediatric acute myeloid leukemia: A report from children's oncology group, *Leukemia* accepted article preview 2 May 2016; doi: 10.1038/leu.2016.119.
16. Elgarten, C. W., & Aplenc, R. (2020). Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(1), 57–66.
17. Pui, C.-H. (Ed.). (2013). *Childhood Leukemias* (3a ed.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511977633>
18. Dorantes, M, Medina, A. Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO-AML93 modificado en pacientes pediátricos del HIMFG con leucemia mieloide aguda. (2007)
19. Mejía-Aranguré, J. M., Carlos Núñez-Enríquez, J., Fajardo-Gutiérrez, A., Del Carmen Rodríguez-Zepeda, M., Martín-Trejo, J. A., Duarte-Rodríguez, D. A., Medina-Sansón, A., Flores-Lujano, J., Jiménez-Hernández, E., Nancy Núñez-Villegas, N., Luisa Pérez-Saldívar, M., Paredes-Aguilera, R., Cárdenas-Cardós, R., De, J., Flores-Chapa, D., Reyes-Zepeda, N. C., Luz, V., Amador-Sánchez, R., Torres-Nava, J. R., ... Médica De México, G. (s/f). Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. *Org.mx*. Recuperado el 24 de junio de 2022, de https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s2/GMM_152_2016_S2_66-77.pdf
20. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Hematol Méx.* 2018 ene;19(1):24-40.
21. Cruz, F. L. (s/f). *Leucemia mieloide aguda*. Medigraphic.com. Recuperado el 24 de junio de 2022, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re181d.pdf>

16 Limitaciones del estudio

- Limitaciones técnicas para la determinación de todos los transcritos
- Tamaño de muestra pequeño para hacer asociaciones con todos los transcritos



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Alteraciones moleculares al diagnóstico en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2015 al 2020 y su relación con el desenlace clínico

Cédula de recolección de datos

Número de expediente

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Nombre	
Género	
Edad	
Patología	

Estado de procedencia	
------------------------------	--

Variable	Criterios	Observaciones	
Fecha de nacimiento	Día/mes/año		
Sexo	Femenino		
	Masculino		
Edad			
Lugar de origen			
Fecha al momento diagnóstico	Día/mes/año		
Edad al momento del diagnóstico			
Fecha al momento diagnóstico			
Edad al momento del diagnóstico			
Clasificación FAB			
Alteración molecular			
Inmunofenotipo	Clasificación de OMS Síndrome de Down Neurofibromatosis tipo 1 Síndrome de Noonan	LMA con ciertas anomalías genéticas	
		LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	

Patología asociada		LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación	
		LMA no especificada de otra manera	
		Leucemia basófila aguda Panmielosis aguda con fibrosis	
		Sarcoma mielóide	
		Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down	
Sx. De Down			
Estado actual	Vivo () Muerto ()		
Patología asociada	Infección () Pulmonar () Cardíaca () Exacerbación de la enfermedad ()		
Causa de muerte	Otra causa		
Paciente con recaída	Si ()	No ()	
Paciente con remisión completa	Si ()	No ()	
Conteo de glóbulos blancos	Al momento de sospecha diagnóstico		
Porcentaje de blastos posterior a la inducción	Menos de 5% ()	Más de 5% ()	

Porcentaje de blastos posterior al 2do ciclo		
	Menos de 5% ()	Más de 5% ()
Tratamiento	Inducción	
Tratamiento	Mantenimiento	

17.1 Tablas y Gráficas

Sexo	Pacientes	Porcentaje
Femenino	19	44.2%
Masculino	24	55.8%

Tabla 4. Número de casos de acuerdo con el sexo.

Edad en años	Número de casos	Porcentaje
0.11	1	2.3%
1	2	4.7%
2	1	2.3%
3	2	4.7%
4	5	11.6%
5	3	7.0%
7	5	11.6%
8	5	11.6%
9	3	7.0%
10	2	4.7%
11	2	4.7%
12	4	9.3%
13	4	9.3%
15	1	2.3%
16	3	7.0%
Promedio	8.1 años	
Rango	0.11-16 años	

Tabla 5. Número de casos de acuerdo con la edad

Inmunofenotipo	Número de casos	Porcentaje
LMA M1	9	16.4%
LMA M2	8	14.5%
LMA M3	5	9.1%
LMA M4	16	29.1%
LMA M5	2	3.6%
LMA M6	3	5.5%

Tabla 6. Número de casos de acuerdo con inmunofenotipo

Niveles al momento diagnóstico	Media	Rango
Hemoglobina	8.41 mg/dl	3.7-13.30 mg/dl
Leucocitos	56,717.44 10 ³ /uL	400-670,000 10 ³ /uL
Plaquetas	51,486.04 10 ³ /uL	6,000-275,000 10 ³ /uL

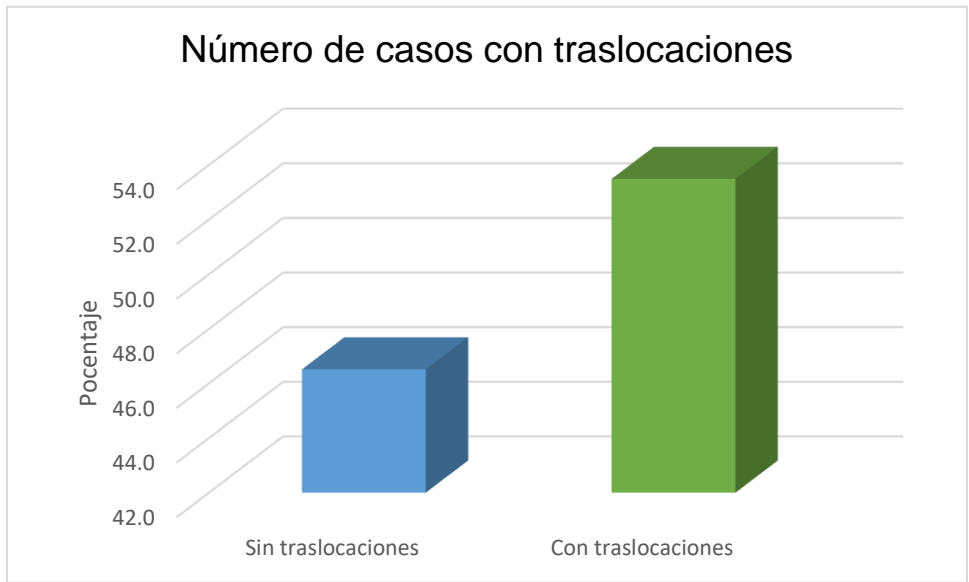
Tabla 7. Niveles de hemoglobina, leucocitos y plaquetas al momento diagnóstico

Traslocación	Número de casos	Porcentaje
t 8:21	7	16.2%
t 6:9 con FLT +	1	2.3%
t 10:11	1	2.3%
t 16:21	1	2.3%
Cariotipo complejo	2	4.7%
t 8:21 con FLT3 +	1	2.3%
t 9:11	1	2.3%
t 1:19	1	2.3%
t 15:17	5	11.6%
Negativo	23	53.4%

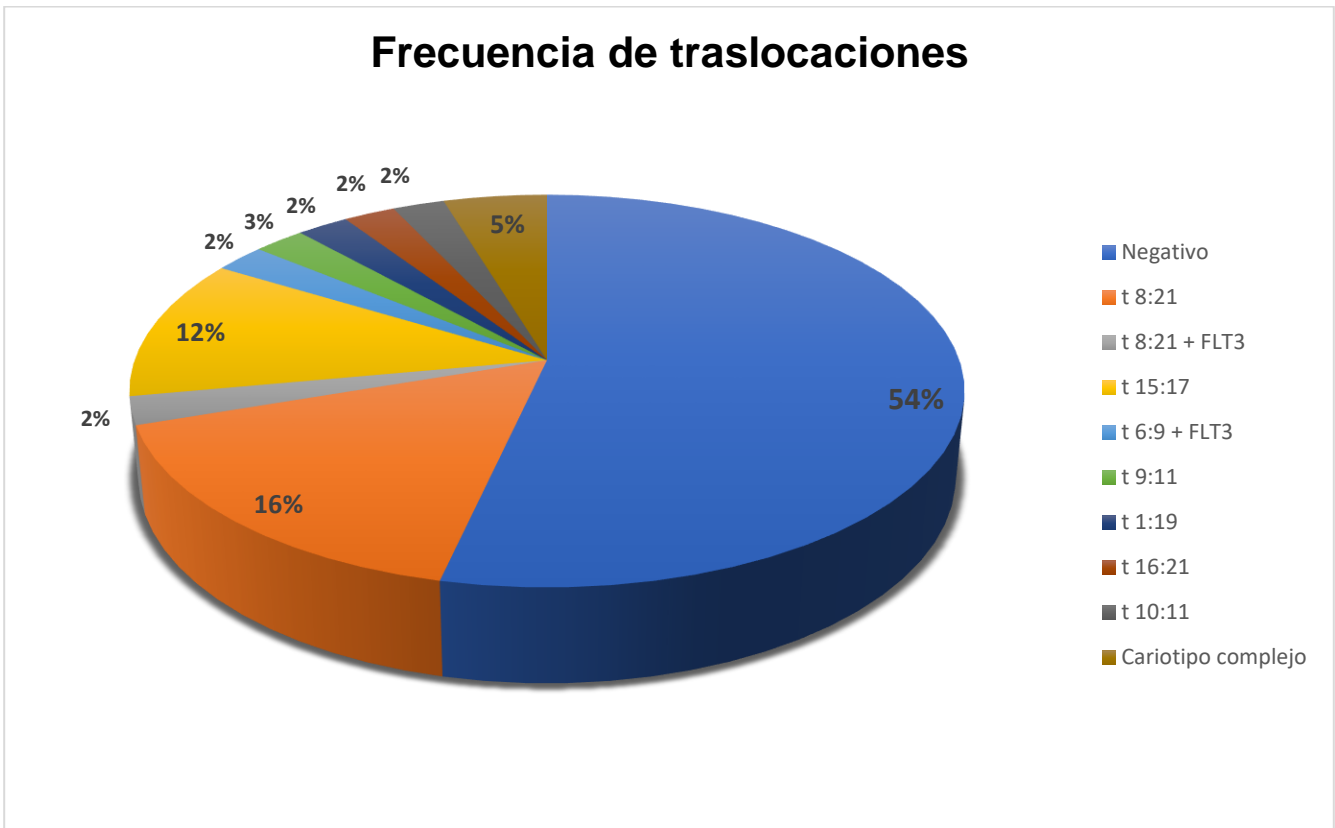
Tabla 8. Número de casos con traslocación positiva y negativa al momento diagnóstico

Estado	Numero de caso	Porcentaje
Vivo	26	60.5%
Finado	17	39.5%

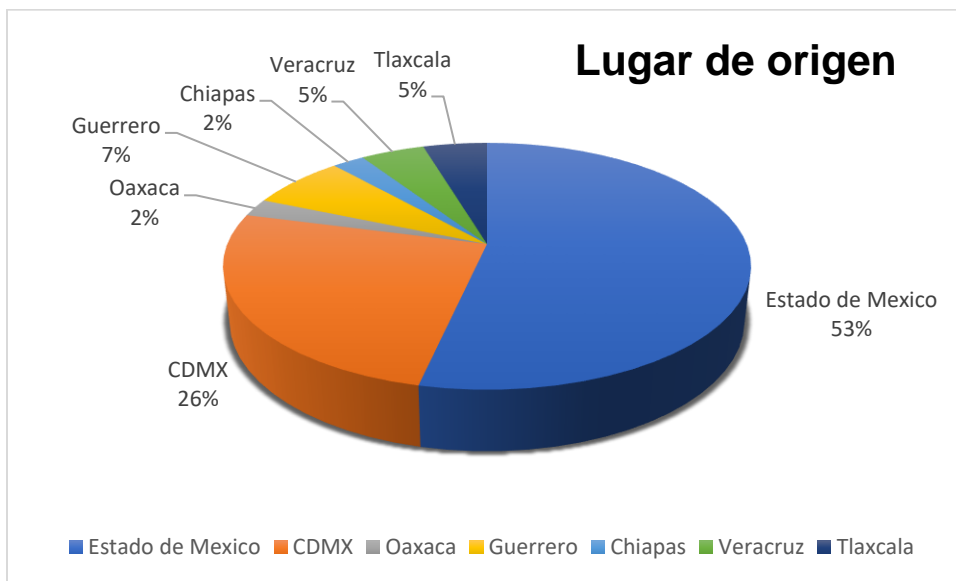
Tabla 9. Número de casos de acuerdo con el estado actual



Gráfica 2. Número de casos con traslocaciones



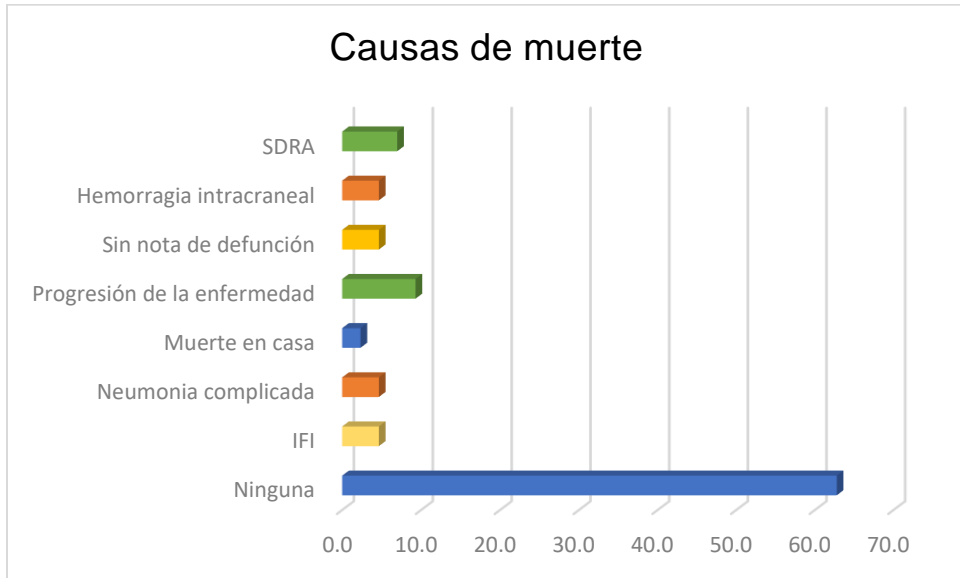
Gráfica 3. Número de casos de traslocaciones en niños con LMA



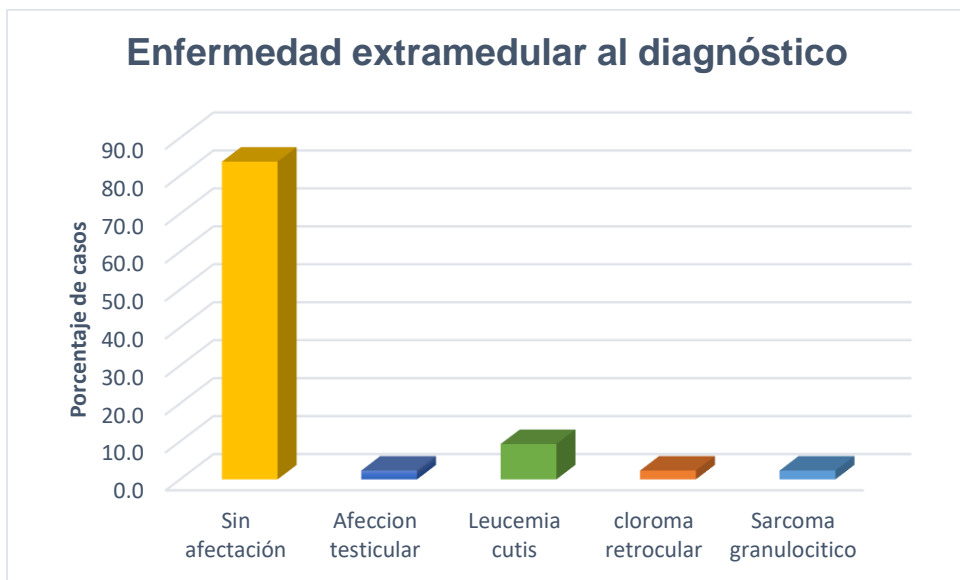
Gráfica 4. Número de casos de acuerdo con el lugar de origen



Gráfica 5. Número de casos de acuerdo con el estado actual de supervivencia



Gráfica 6. Número de casos de acuerdo con la causa de muerte



Gráfica 7. Número de casos con enfermedad extramedular al momento diagnóstico

17.2 Consideraciones Éticas

El presente protocolo de investigación toma en cuenta la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos como guía internacional, cuyos objetivos son promover el respeto de la dignidad humana y proteger los derechos humanos, velando por el respeto de la vida de los seres humanos y las libertades fundamentales, de conformidad con el derecho internacional relativo a los derechos humanos. De acuerdo al Título Segundo, Capítulo 1, Artículos del 13° a 22° de la Ley General de Salud, inherentes a la investigación en seres humanos, la presente investigación se desarrollará conforme a las siguientes bases: adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. Incorporados a la Norma Técnica número 314, para el registro y seguimiento en materia de Investigación en salud. De igual manera, basados en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, estipula que la investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, conforme a las bases establecidas en dicha Ley. Que el desarrollo de la investigación para la salud debe atender a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación. El presente protocolo en los contenidos éticos de la investigación toma en cuenta las categorías siguientes:

- a) Pertinencia metodológica y práctica.
- b) Distribución equitativa de los riesgos, beneficios y respeto a la autonomía.
- c) Información y el consentimiento informado.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud (LGS) en el artículo 17, se considera esta investigación como un estudio sin riesgo.