



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“CURSO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA  
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, EXPERIENCIA DE 14 AÑOS:  
1996 - 2009.”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA  
DRA. KENY RUTH GARCIA MENDEZ  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGÍA PEDIATRICA**

**TUTORES DE TESIS  
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA  
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO  
MAESTRA EN CIENCIAS LUISA DÍAZ GARCÍA**

**MÉXICO D.F**

**2011**



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.

**CURSO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE  
AGUDA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA,  
EXPERIENCIA DE 14 AÑOS: 1996 - 2009.**



**DR. JOSE N. REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA  
TUTOR DE TESIS**



**DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO  
MÉDICO ADSCRITO DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA  
CO TUTORA DE TESIS**



**M. en C. LUISA DÍAZ GARCÍA  
TUTORA METODOLÓGICA**

## AGRADECIMIENTOS:

*A los niños del servicio de Hematología;*  
que han sido la inspiración para  
este viaje y el motivo para crecer.

*A Dios y la Virgen María;*  
Por darme la fortaleza necesaria al caminar.

*A mis maestros:*  
Dr. Rogelio Paredes; Dra. Catalina Taboada;  
Dra. Norma López; Dra. Angélica Monsivais;  
Dra. Angeles Del Campo; Dra. Lourdes Gonzales;  
Dra. Gladys de Reyes, Dr. Armando Estrada,  
por ser ejemplo en mi formación.

*A mi madre y hermanos;*  
Por ser el pilar de mi vida,  
motivarme a volar y estar a mi lado  
en cada proyecto.

*A mi compañero de alma;*  
por no soltar mi mano en el camino recorrido.

*A mis amigos;*  
por su apoyo, confianza y cariño en estos años.

## **INDICE**

## **Páginas**

Resumen	3
Marco teórico	5-14
Justificación	15
Planteamiento del problema	16
Objetivos	17
Material y métodos	
Tamaño de la muestra	17
Criterios de inclusión	18
Criterio de exclusión	18
Definición operacional de las variables	18-19
Consideraciones éticas	19
Resultados	20-32
Discusión	33-35
Conclusiones	36
Bibliografía	37-38
Anexos	39-41

## “CURSO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, EXPERIENCIA DE 14 AÑOS: 1996 - 2009.”

**García Méndez, Keny\*\*\*\*; Paredes Aguilera, Rogelio;\* López Santiago, Norma\*\*; Díaz García, Luisa\*\*\***

\*Jefe de Servicio Hematología, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*Medico Adscrito al servicio de Hematología, Instituto Nacional de pediatría.

\*\*\*Maestra en ciencias, Departamento de Investigación, Instituto Nacional e Pediatría.

\*\*\*\*Médico residente de V año Hematología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

La leucemia aguda mieloide (LAM), es un grupo de enfermedades malignas hematopoyéticas caracterizados por proliferación clonal incontrolada, falla en la diferenciación e incremento en la proliferación de células no funcionales, que escapan a la muerte celular programada. Ocupa el segundo lugar de todas las neoplasias en la edad pediátrica con un 15-20% de incidencia; siendo mayor durante el primer año de vida y la pubertad. Se han intentado clasificar las LMA en grupos de diferente pronóstico, en base a la clínica, morfología y citogenética, con la finalidad de ajustar los tratamientos y lograr mejores resultados con menor toxicidad. Es importante señalar que aunque la supervivencia libre de enfermedad a 5 años ha aumentado en los últimos 10 años, aún falta mejorar la expectativa de vida.

**Objetivo:** Describir el curso clínico de los niños mexicanos con Leucemia Aguda Mieloide tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1 de Enero 1996 a 1 de diciembre de 2009; que incluyen las características por grupos morfológicos y citogenéticos que influyen en el pronóstico, mortalidad, y supervivencia de los mismos.

**Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se revisaron expedientes clínico de pacientes con diagnóstico de LAM a cargo del servicio de Hematología desde el año 1996 hasta 2009; los datos se extrajeron con un instrumento de recolección diseñado ex profeso para cubrir los objetivos de este estudio e incluyendo características clínicas y de laboratorio al diagnóstico, el tratamiento programado y la aparición de evento adverso (falla, muerte, recaída, abandono) así como las características de cada evento. Posteriormente, los datos se capturaron y analizaron en el programa estadístico SPSS versión 19.0. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias simples; media, moda; se realizó un análisis bivariado ocupando la prueba de  $X^2$  y modelo de regresión de Cox para las variables pronósticas. La supervivencia se obtuvo con curvas de Kaplan y Meyer.

**Resultados:** La población total fue de 124 pacientes; de los cuales se excluyeron: 47 y solo 58 pacientes fueron aptos para el estudio. La distribución por sexo con predominio femenino en un 51.7% Vrs. 48.3% con una relación 1.07:1; Los tipos morfológicos por clasificación FAB más frecuentes fueron LAM M2: 20(33.9%), LAM M7: 11(18.6%), LAM M4 10 (18.3%); LAM M1: 7(11.9%); LAM M5 (8.5%). El grupo con mayor número de casos fueron los mayores de 10 años de edad con 24 (40.7%)y su relación FAB fue LAM M2 (29.2%), LAM M7 (25%) y LAM M4 los subgrupos más frecuentes; en el grupo entre los 2 y 10 años con 22 pacientes (37.3%) y los subtipos LAM M2 y M4 con 47.6% y 23.8% respectivamente. En cuanto a la presentación clínica, la mayoría debutó con síntomas constitucionales: síndrome anémico 51 pacientes (87.9%), manifestaciones hemorrágicas 31 (53.4%), Fiebre 33 (56.9%) y síndrome infiltrativo 40 (69%). Se reportó que 11 pacientes (19%), tuvo infiltración extramedular siendo SNC el lugar más frecuente (54.5%) asociado a los subtipos LAM M2 y M4. Las translocaciones predominantes fueron: t(8;21)(q22;q22)AML/MGTO en el 23.8%; inv16 (p13;q13) en segundo lugar y la Del 5(q34)Del-7 en tercer lugar. Al relacionar causas de mortalidad y factores de riesgo, en términos globales, se encontró que el 53.4% de la población cursó con cuentas de leucocitos entre 25,000 y 100,000  $xmm^3$  y solo 10 pacientes (17.2%) con cuentas mayores a 100,000  $xmm^3$ ; con respecto a la cuenta de plaquetas el 77.6% presentó valores mayores a 10,000 $xmm^3$ , el síndrome febril asociado a sepsis lo presentó el 56.9%. La supervivencia sin fenómeno adverso, demostró un índice del 45% a partir del mes 60 de remisión. Los eventos de recaída temprana (antes de los 18 meses de remisión) se muestran arriba del 50% aumentando la posibilidad de muerte; las recaídas tardías en remisión o luego del cese, tienen mejor supervivencia y los eventos son porcentualmente menores; la muerte en inducción y falla a tratamiento disminuyen la sobrevida hasta el 75%.

**Conclusiones:** El estudio revela que la muerte se asocian a pacientes con infección grave dentro de las primeras dos semanas del diagnóstico, carga tumoral alta, infiltración extramedular. La mayor tasa de eventos adversos se presenta antes de los 18 meses de la remisión, y la curva de supervivencia posterior a la suspensión de quimioterapia se mantiene sin modificación después de los 60 meses. Es importante resaltar que las características al diagnóstico, son herramientas útiles para determinar grupo de riesgo e inferir en la supervivencia sin fenómeno adverso y que a pesar que a lo largo de los años la Supervivencia sin fenómenos adversos ha mejorado para las LAM al identificar grupos de riesgo, aún hay un porcentaje de niños que no responden a la terapia inicial.

## CLINICAL COURSE OF PAEDIATRIC PATIENTS WITH MIELOIDE ACUTE LEUKAEMIA ATTENDED IN THE NATIONAL INSTITUTE OF PEDIATRICS, 14 YEARS EXPERIENCE: 1996 - 2009.

**García Méndez, Keny\*\*\*\*; Paredes Aguilera, Rogelio;\* López Santiago, Norma\*\*; Díaz García, Luisa\*\*\***

\*, Head in chief of Hematology service Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* , Medical Attendance attached to the service of Hematology, Instituto Nacional de pediatría.

\*\*\*Master in Research science, Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\*\* Medical Attendance of 5th year Pediatric Hematology Instituto Nacional de Pediatría.

Acute myelogenous leukemia (AML), is a group of malignant diseases hematopoietic characterized by failure, uncontrolled clonal proliferation in differentiation and increase in the proliferation of non-functional cells, which are beyond the programmed cell death. It occupies the second place of all malignancies in the pediatric age with 15-20% of incidence; being greater during the first year of life and puberty. It have tried to classify the AML in groups of different prognosis, on the basis of the clinic, morphology and cytogenetic, in order to adjust the treatments and achieve better results with lower toxicity. It is important to note that although survival free of disease for 5 years it has increased in the last 10 years, still needed to improve life expectancy.

**Objectives:** Describe the clinical course of Mexican children with acute myeloid leukemia treated in the service of Hematology of the National Institute of Pediatrics in the period from 1 January 1996 to December 1, 2009; It included features by morphological groups and cytogenetic influencing prognosis, mortality, and survival of the same.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted. Reviewed clinical records of patients with diagnosis of LAM in charge of the Haematology service since 1996 through 2009; data were extracted with a harvesting tool designed ex profeso for the objectives of this study and including clinical features and laboratory diagnosis, scheduled treatment and the occurrence of adverse events (failure, death, relapse, abandonment) as well as the characteristics of each event. Subsequently, data is captured and analyzed in the statistical program SPSS version 19.0. For the analysis of qualitative variables were used simple frequencies; media, fashion, analyzed bivariado occupying the X 2 test and Cox regression for variables pronostical. Survival was obtained with curves of Kaplan and Meyer. Results: The total population was of 124 patients; of which were excluded: 47 and only 58 patients were eligible for the study. The distribution by sex with a female predominance with a 51.7 % Vrs. 48.3% with a relationship 1.07: 1; The most common morphological types by FAB classification were LAM M2: 20(33.9%), LAM M7: 11(18.6%), LAM M4 10 (18.3%); LAM M1: 7(11.9%); LAM M5 (8.5%). The group with largest number of cases were over the age of 10 years old with 24 (40.7%)y its FAB relationship was LAM M2 (29.2%), LAM M4 and M7 (25%) most common subgroups; in the group between 2 and 10 years with 22 patients (37.3%) and LAM M2 and M4 subtypes with 47.6% and 23.8% respectively. On the clinical presentation, most debuted with constitutional symptoms: anemic syndrome 51 patients (87.9%), hemorrhagic manifestations 31 (53.4%), fever 33 (56.9%) and 40 infiltrative syndrome (69%). It reported that 11 patients (19%), had extramedullary infiltration being CNS place more frequency (54.5%) associated to the LAM M2 and M4 subtypes. The predominant translocations were: t(8;21) (q22; q22) AML/MGTO in the 23.8 %; inv16 (p13; q13) in second place and Del-5 (q34) of Del-7 in the third place. Related causes of mortality and risk factors, in global terms, was found that the 53.4% of the population studied with accounts of white blood cells between 25,000 and 100,000 xmm<sup>3</sup> and only 10 patients (17.2%) with more than 100,000 x accounts mm<sup>3</sup>; with respect to the account of platelets the 77.6% had greater than 10,000xmm<sup>3</sup>, febrile syndrome associated with sepsis showed 56,9%. Free Survival without adverse phenomenon, showed a rate of 45 % from the month 60 of remission. The events of early relapse (before 18 months) are displayed above the 50%, increasing the possibility of death; late relapses in remission or after the cease, have better survival and the events are percentage lower; death in induction and fault treatment decreases the survival up to 75%.

**Conclusions:** The study reveals that death is associated with patients with serious infection within the first two weeks of the diagnosis, high tumor burden, extramedullary infiltration. The highest rate of adverse events occurs before 18 months of remission, and the curve subsequent to the suspension of chemotherapy survival remains unchanged after 60 months. It is important to emphasize that the characteristics to the diagnosis, are useful tools for determined risk group and infer survival without adverse phenomenon, and despite the fact that over the years the survival without adverse phenomena has improved for the LAM to identify groups at risk. There are still a percentage of children who do not respond to initial therapy.

## MARCO TEORICO:

La leucemia aguda mieloide (LAM), es un grupo heterogéneo de enfermedades malignas hematopoyéticas que se caracterizan por una proliferación clonal incontrolada, con falla en la diferenciación e incremento en la proliferación de células no funcionales, denominadas mieloblastos, que escapan a la muerte celular programada; esto se traduce en anemia, trombocitopenia, cuenta de neutrófilos normal o bajo dependiendo del recuento total de leucocitos. El diagnóstico se establece con la presencia de más de 30% de blastos en medula ósea establecido por la FAB y recientemente, con más de 20% por la OMS <sup>(1,2,3)</sup> Durante la última década, la incidencia de LAM se ha incrementado considerablemente tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Entre 1990 y 1995 se diagnosticaron 3,250 pacientes pediátricos cada año en E.U. de estos, 500 se reportaron como LAM, el pico de incidencia es aproximadamente 4/millón a los 9 años de edad, seguido por un incremento durante la adolescencia 9/millón, incrementándose progresivamente con la edad. <sup>(6)</sup> La edad de mayor incidencia de cáncer se encuentra entre los 4 y 9 años de edad, siendo la 2ª causa de mortalidad en países industrializados. En 1977, la República Mexicana ocupaba el 4º lugar entre los 5 y 14 años de edad; en la actualidad es la 2ª causa de mortalidad. La LAM durante la infancia, se distribuye igual entre las razas, se presenta con igual frecuencia en el sexo femenino y masculino para todos los grupos de edad. Constituye del 15% al 20% de los casos de leucemia aguda en niños y adolescentes. <sup>(1,6)</sup> Un estudio multicéntrico, realizado en Hospitales de la Ciudad de México, reportó una incidencia de LAM de 5.6% de todos los tipos de cáncer, con mayor frecuencia en el sexo masculino con una proporción de 1.2:1. <sup>(11)</sup> La incidencia es relativamente constante en la niñez y la adolescencia, excepto por un ligero pico en el primer año de edad y otro en la adolescencia. La relación de LAM y LAL es de aproximadamente 1:1 en lactantes, de 1:7 entre 1 y 10 años y 1:3 entre 15 y 19 años. Los subtipos específicos de LAM varían dependiendo de las distintas poblaciones, y el sarcoma granulocítico y LAM con t (8; 21), parece ser más común en individuos afroamericanos y en niños de raza negra de África y Turquía. <sup>(1)</sup>

En México, la proporción de casos de LAM se ha calculado de 5.6 casos/millón de habitantes y se ha mantenido estable. En el Instituto Nacional de Pediatría, se registraron 4,076 casos con cáncer en el periodo de 1980 a 1995, de los cuales 1,427 (35%) se diagnosticaron como leucemia aguda, de estos 1,169 (81.9%) correspondían a LAL y 258 (18%) a LAM. <sup>(7)</sup>

La LAM comprende una gran variedad de subtipos, por lo que la Asociación Franco-Americana-Británica (FAB) propuso la siguiente clasificación en 1975: que incluía de M1 a M6, y posteriormente agregó M0 y M7

M0	Leucemia indiferenciada 30% de blastos, sin gránulos azurófilos, sin bastones de Auer.
M1	Mieloblástica Aguda con diferenciación mínima. >90% de mieloblastos. > 3% positivas para mieloperoxidasa o Sudan negro. <10% de granulocitos o monocitos en proceso de maduración.
M2	Mieloblástica Aguda con maduración. 30-89% de blastos. > 10% de células granulocíticas < 20% de células monocíticas.
M3	Promielocítica Aguda tipo hipergranular. >30% de blastos >10% de componente granulocítico <20% de componente monocítico Promielocitos anormales con granulación densa y presencia de bastones de Auer.
M4	Mielomonocítica Aguda. >30% de blastos >20% pero <80% de células monocíticas
M4eo	Mielomonocítica Aguda variedad Eosinofílica. >30% de blastos. >20% y <80% de componente monocítico. Eosinófilos anormales positivos para cloroacetato y PAS >5% de eosinófilos.
M5a	Monocítica Aguda sin diferenciación. >80% de monoblastos <20% de células granulocíticas
M5b	Monocítica Aguda con diferenciación. <80% de monoblastos <20% de células granulocíticas
M6	Eritroide Aguda >50% de células precursoras o maduras de glóbulos rojos >30% de blastos.
M7	Megacariocítica Aguda >30% de megacarioblastos o blastos pleomórficos. (5,6)

En 2002, la Organización Mundial de la salud (OMS) propuso un sistema de clasificación nuevo, que incorporó la información citogenética, inmunohistoquímica, citometría de flujo, lo cual permite obtener una mayor eficacia clínica y terapéutica.

Los 5 subtipos de LAM según la OMS son: (27)

---

<b>LAM con anomalías genéticas características</b>	LAM con translocación [t (8; 21)]; [inv (16)] o translocación [t (15; 17)]. Los pacientes con este tipo de LMA generalmente presentan una elevada tasa de remisión y un mejor pronóstico comparado con otros tipos de LAM.
<b>LAM con displasia multilinaje</b>	Pacientes que han sufrido previamente un síndrome mielodisplásico (SMD) o mieloproliferativo (SMP) y este ha derivado en una LMA. Este tipo de LAM tiene una mayor incidencia en pacientes de edad avanzada y suele presentar un peor pronóstico.
<b>LAM y SMD asociados al tratamiento</b>	Incluye a los pacientes que han sido sometidos a quimioterapia o radiaciones, y posteriormente desarrollaron LAM o SMD. Estas leucemias pueden ser caracterizadas por anomalías cromosómicas específicas y suelen presentar un mal pronóstico.
<b>LAM no categorizada</b>	Incluye subtipos de LAM que no pueden ser incluidos en ninguna de las categorías anteriores.
<b>Leucemias agudas de linaje ambiguo</b>	También conocido como fenotipo mixto o leucemia aguda bifenotípica) las células leucémicas no pueden ser clasificadas como mieloides o linfoides, o bien ambos tipos de células están presentes.

---

En esta clasificación, los pacientes con t (8; 21), inv (16), t (15; 17) y aquellos con desplazamientos *MLL*, fueron clasificados como "LAM con anomalías citogenéticas recidivantes". Este sistema de clasificación, disminuyó el requisito del porcentaje de blastos en médula ósea para el diagnóstico de LAM de 30% propuesto por la FAB, a 20%; ya que se hizo una aclaración en la que, los pacientes con anomalías citogenéticas recidivantes no necesitaban cumplir con los requisitos mínimos del número de blastos para considerárseles como LMA (25, 26).

En 2008, la OMS amplió el número de anomalías citogenéticas ligadas a la clasificación, y por primera vez incluyó mutaciones genéticas específicas (mutaciones *CEBPA* y *NPM*) en su sistema de clasificación. Las aberraciones genéticas específicas predisponen a las células a adquirir cambios que establecen un fenotipo maligno. El aumento de la capacidad proliferativa, la optimización de la supervivencia y la pérdida de diferenciación son características típicas de las células leucémicas; por ello cambios genéticos que producen mutaciones o la expresión constitutiva de proteínas con capacidad de orquestar una combinación de incremento en la capacidad de proliferación, mayor supervivencia celular y menor diferenciación son hallazgos frecuentes en las células leucémicas. (12)

Tirosin quinasas activadas, tales como BCR-ABL, c-kit, PTPN 11, K-ras, NF1 y FLT3, confieren señales de proliferación y de supervivencia a las células leucémicas <sup>(13)</sup>. La alteración en las proteínas involucradas en la regulación de la transcripción, tales como el factor de unión del núcleo (CBF), el receptor alfa del ácido retinoico (RAR- $\alpha$ ), el aumento de CCAAT de la unión de  $\alpha$ -proteína (C/EBP- $\alpha$ ), la MML, y las proteínas HOX, dan lugar a una diferenciación deteriorada. Se ha propuesto que el fenotipo leucémico requiere la presencia de ambos tipos de mutación en una misma célula. <sup>(14)</sup> El origen clonal se ha demostrado por análisis citogenéticos encontrando anormalidades en 70% de los niños con nuevo diagnóstico de LMA, con cariotipo normal una vez que se alcanza la remisión en el aspirado de médula ósea, durante la recaída la clona anormal reaparece. El evento de transformación leucémica puede ocurrir en cualquier punto de la hematopoyesis desde la célula madre pluripotencial hasta precursores de la serie mieloide. <sup>(15,16)</sup>

Es difícil definir la etiología de la LAM, algunos factores de riesgo han sido identificados como los descritos por Nathan y Orkin; se dividen en: factores ambientales dentro de los que se mencionan la radiación ionizante, agentes alquilantes, epipodofilotoxinas, solventes orgánicos como el benceno; condiciones hereditarias como el síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, neutropenia congénita severa (síndrome de Kostmann), síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Diamond-Blackfan, neurofibromatosis tipo I, síndrome de Li-Fraumeni, anemia Aplásica y hemoglobinuria paroxística nocturna. La exposición materna a marihuana y humo de cigarro durante el embarazo se ha asociado con el incremento del riesgo de LAM. <sup>(6)</sup>

La predisposición familiar se ha observado en individuos con mutaciones del gen AML1, se han asociado otras alteraciones genéticas o polimorfismos. Recientes estudios fármaco-genéticos, sugieren que individuos con determinados alelos de una enzima metabolizante de fármacos, presentan una mayor susceptibilidad al desarrollo de determinadas enfermedades malignas. La exposición intraútero a inhibidores de la topoisomerasa II, podrían contribuir a la etiología de leucemias infantiles. En la edad pediátrica son más frecuentes los casos secundarios a los tratamientos con dosis acumulativas altas de inhibidores de la topoisomerasa II, especialmente epipodofilotoxinas (VM-26 y VP-16), por ser más corto el período de latencia, estas se caracterizan por ser morfológicamente mielomonocíticas o monocíticas y presentan una alteración en la banda 23 del cromosoma 11 (alteraciones 11q23), con reordenamientos del gen MLL, condicionando un mal pronóstico. <sup>(1,8)</sup>

Actualmente, se conoce que alteraciones genéticas (mutación puntual, translocación, delección), van a dar lugar a una amplificación del gen, pérdida de genes supresores o producción de

proteínas anormales y, como consecuencia, el desarrollo de un clon leucémico con diferentes características en función del gen afectado y el tipo de alteración producida.<sup>(8)</sup>

En el 50% de los casos con LAM ocurre una translocación del gen MLL y en 80% de las variantes monoblásticas. Cerca de 5-10% de las leucemias mieloides en niños se presentan como síndromes mielodisplásicos o síndromes mieloproliferativos. En los años 70 la supervivencia a 5 años en este tipo de pacientes era del 15%. Actualmente en México, y gracias a los avances en su diagnóstico y tratamiento, el periodo de supervivencia a 5 años se ha incrementado significativamente, sin embargo continúa siendo bajo (40 - 50%). Pui y col. reportan en los últimos 10 años, a pesar de estrategias con terapia intensificada, que el rango de supervivencia global a 5 años alcanzado es de 60%.

Más del 60% de las LAM, presentan anomalías cromosómicas clonales; los subtipos M4 y M5 son más frecuentes en niños menores de 2 años de edad y cerca de la mitad de los pacientes pediátricos con esta morfología presentan translocación en el gen MLL en la banda cromosómica 11q23. El subtipo M7 es más frecuente en niños menores de 3 años de edad, en particular en los que padecen Síndrome de Down y se asocian a mielofibrosis en médula ósea. La afección a SNC al diagnóstico va de 5-30%, los factores asociados a esta incluyen carga tumoral alta, leucemia con componente monocítico y edad de presentación temprana. <sup>(9,10)</sup>

### **CITOGENETICA:**

El análisis citogenético identifica anomalías asociadas con un pronóstico favorable con la t (8; 21)(q22; q22); inv (16)(p13q22) y t (15; 17)(q22; q12).

- Las alteraciones en t (8; 21): origina una proteína de fusión (AML-ETO), al unirse el gen AML1 del cromosoma 21 con el gen ETO del cromosoma 8; y se asocia a LAM M2. Se considera un factor de pronóstico favorable, este puede detectarse durante años en pacientes que mantienen la remisión completa. <sup>(6)</sup>
- Alteraciones del cromosoma 16: en las leucemias con inv (16), el gen de la *CBFβ* en la banda del cromosoma 16q22 se fusiona con el gen *MYH11* en la banda del cromosoma 16p13. El desplazamiento de inv (16) se relaciona con el subtipo M4 variedad eosinofílica de FAB.
- La t (15; 17): es producto de la fusión génica entre el gen PML ubicado en 15q22, con el RARα (receptor α del ácido retinoico) que se ubica en el 17q12, esta alteración se encuentra en 8% del total de los niños con LMA y en 90% de los casos de leucemia promielocítica aguda (M3 y M3v), no se identifica por citogenética convencional, es necesario aplicar estudios más sensibles como RT-PCR o FISH. <sup>(9)</sup>

Anomalías citogenéticas asociadas a mal pronóstico: 11q23, t (6,9), t (11; 17), t (9; 22); Del -7/ Del -5; Inv (3) ó t (3).

- Alteraciones en la banda 22 (brazo largo) del cromosoma 11: 11q23 (gen MLL), se encuentra en 70% de los niños con leucemias M4 o M5, también en LAL en niños menores de un año y en leucemias secundarias a tratamientos con inhibidores de la topoisomerasa II, fundamentalmente las epipodofilotoxinas. Se consideran de mal pronóstico tanto en el niño como en el adulto. <sup>(3)</sup>
- Alteración t (11; 17): PLZF/RARa, estos individuos, no presentan la misma respuesta favorable al tratamiento con ATRA y requieren inhibidores de la histona desacetilasa. <sup>(2)</sup>
- Monosomía/ deleción del cromosoma 5 y 7: se pueden encontrar en cualquier subtipo FAB, principalmente en aquellas LMA que fueron precedidas de síndrome mielodisplásico. <sup>(4)</sup>
- La t (9; 22): Asociada al gen BCR/ABL, se puede presentar en los subtipos M1 y M2, es poco común, esta desaparece durante la remisión de la enfermedad. <sup>(10)</sup>
- Cariotipos complejos: se caracterizan por múltiples alteraciones combinadas, cuando el número de las mismas es igual o mayor de 3 se denomina cariotipo complejo. <sup>(8)</sup>

Recientes estudios mencionan nuevos factores pronósticos adversos; como la mutación en el gen FLT3 (13q12): receptor tirosin quinasa tipo 3; es la alteración genética más prevalente en LAM, con una expresión hasta en un 90%. Produce una activación constante del dominio tirosin quinasa y constituye un potente predictor de respuesta. <sup>(28)</sup>

### **INMUNOFENOTIPO:**

Los mieloblastos expresan CD34 y HLA-DR, los cuales se pierden en el estado de premyelocito. La expresión de CD13 se expresa sobre la superficie de las células pluripotenciales comisionadas a la estirpe granulocito/monocito, incrementándose con la maduración granulocítica y disminuyendo con el desarrollo monocítico. CD14 se expresa con intensidad en monocitos y de manera débil en macrófagos. El CD15 se detecta inicialmente en promonocitos y mielocitos tempranos, las cuales se incrementan a medida que los monocitos y los granulocitos maduran.

El CD33 es expresado por las células pluripotenciales que dan lugar a colonias hematopoyéticas mezcladas, la expresión de este, decrece lentamente con la maduración mieloide, pero es evidente en todos los estadios de desarrollo monocítico.

La mieloperoxidasa (MPO) y la lactoferrina (LF), dos marcadores intracelulares, son útiles para identificar la maduración mieloide. La MPO es un componente de los gránulos azurófilos primarios y específico para estirpes mieloide y monocítica, es el marcador de mayor utilidad en el diagnóstico y la clasificación de las LMA. La LF, es una enzima que se halla en los gránulos secundarios inespecíficos. Los mieloblastos tardíos y los premyelocitos contienen MPO, pero no LF. El CD117, es un producto del protooncogén c-kit y pertenece a la familia de los receptores de los factores de crecimiento, con actividad tirosin cinasa, se encuentra sobre una pequeña proporción (<4%) de las células progenitoras en la médula ósea normal. Se puede expresar en 85% de los casos de LMA.

En las M6, el estudio fenotípico es de gran ayuda en las variantes fenotípicas maduras con expresión de CD71 (receptor de la transferrina) y/o glicoforina A. Las variantes tempranas o inmaduras son inclasificables fenotípicamente.

El diagnóstico las M7 requiere la demostración de >30% de blastos de línea megacariocítica entre la celularidad no eritroide. La confirmación de la línea celular no es posible mediante citología convencional o por citoquímica, y se basa en el estudio inmunofenotípico donde los megacariocitos leucémicos expresarían CD61 (GpIIIa) de membrana o citoplásmico, CD41 (GpIIb/IIIa) o CD42 (complejo GpIb/V/IX). (9)

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA:**

La mayoría de los pacientes presentan síntomas constitucionales que incluyen fiebre, palidez, fatiga, anorexia, pérdida de peso y/o aparición de signos hemorrágicos cutáneos. Otras características pueden ser dolor óseo, inflamación de las mucosas de vías respiratorias superiores y dolor abdominal. La duración de los síntomas pueden variar de días a semanas, las manifestaciones infecciosas pueden ser las características preliminares. (1)

Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen aumento de hígado, bazo y ganglios linfáticos infiltrados. La hipertrofia gingival se observa en aproximadamente 10% de los niños. Los nódulos subcutáneos y la infiltración cutánea son comunes en 1 a 2 % de todos los casos en los casos pediátricos. (9)

Alrededor de un 30% de los niños presentan signos de infiltración extramedular, los órganos más frecuentemente afectados son la piel, SNC y tejido celular subcutáneo y/o hueso adyacente. La infiltración cutánea se caracteriza por la aparición de lesiones máculo-papulosas

o nódulos de consistencia gomosa de color salmón o violáceo, afectando con mayor frecuencia niños menores de 1 año con subtipo FAB M5. Los mieloblastomas, también conocidos como sarcomas granulocíticos o cloromas, son tumores sólidos constituidos compuestos por mieloblastos, que pueden localizarse en diferentes sitios, incluido el SNC, el más característico es la región periorbitaria, asociados al subtipo M2. En menos de 3% de los casos se presenta mieloblastomas como único signo de la enfermedad con ausencia o muy bajo porcentaje de blastos en médula ósea. La infiltración de SNC, más frecuente en pacientes con LMA M4 o M5, puede ser asintomática o presentarse con datos de hipertensión intracraneal o afectación de los pares craneales, esta última en ausencia de otra patología que lo explique, se considera siempre un signo de infiltración a SNC aunque no se encuentren blastos en LCR. <sup>(10)</sup>

También es frecuente encontrar alteraciones de la hemostasia con o sin coagulopatía de consumo, en cualquiera de los subtipos, pero especialmente la M3. La CID ocurre en un 75-90% de los casos de LAM M3 en el momento del diagnóstico o inmediatamente después que comienza la quimioterapia de inducción; esta complicación se observa en un 1-5% de los casos de LAM M2 y M4 <sup>(8, 27)</sup>. Pacientes con hiperleucocitosis importante ( $>200,000/\text{mm}^3$ ), son susceptibles de presentar complicaciones muy graves: se produce hemorragia, trombosis o infartos en SNC; leucostasis pulmonar ; factores que ponen en riesgo la vida, así como las alteraciones que acompañan al síndrome de lisis tumoral y otros órganos.

### **GRUPOS PRONÓSTICOS:**

Al igual que la LAL, se han intentado clasificar las LMA en grupos de diferente pronóstico con la finalidad de ajustar los tratamientos y lograr mejores resultados con menor toxicidad. <sup>(19)</sup>

En 1990, Creutzinger et.al. separaron dos grupos de riesgo en LMA pediátrica, basándose exclusivamente en criterios morfológicos. Se consideró de bajo riesgo la M1 con bastones de Auer; M2 con menos de  $20,000$  leucocitos/ $\text{mm}^3$  al diagnóstico, M3 y M4Eo. Como resultado de posteriores análisis, en 1999, añaden la respuesta precoz al tratamiento (blastos en médula ósea el día 15 de la inducción), como dato de valor pronóstico; así como también los parámetros citogenéticos descritos previamente. <sup>(20, 21)</sup>. Estudios del Children Cancer Group (CCG) con más de 400 niños con LMA excluyendo la promielocítica y los niños con síndrome de Down, al analizar los factores que influyen en el pronóstico encuentran la ausencia de hepatomegalia, cifra de plaquetas mayor a  $20,000/\text{mm}^3$ , menos de 15% de blastos en médula ósea a los 14 días de iniciar el tratamiento intensivo y alteraciones en el cromosoma 16 como datos de valor significativo de bajo riesgo. <sup>(22)</sup> El Pediatric Oncology Group (POG), define como

variables de buen pronóstico el sexo femenino, t(8;21), inv (16), cariotipo normal, tras el análisis de un grupo de 560 pacientes incluidos en el estudio y tras eliminar a los niños con Síndrome de Down y leucemia promielocítica. (23) El análisis de 629 niños con LMA y alteraciones citogenéticas, incluidos en el protocolo MRC del Reino Unido señaló como factores de buen pronóstico, con valor independiente a la t (8; 21), t (15; 17) y la inv (16) y de mal pronóstico la monosomía 7. (23)

En el protocolo SHOP-2001 en la que se separan las leucemias promielocíticas como entidad que requiere un tratamiento distinto, consideraron de bajo riesgo a los pacientes con síndrome de Down, y aquellos en los que concurren las siguientes características: leucocitos  $<100,000/\text{mm}^3$ , respuesta precoz al tratamiento, y una de estas tres alteraciones cromosómicas PML-RAR $\alpha$ , t (15; 17) en M3; t (8; 21) o inv (16). Los pacientes con monosomía 5 ó 7 son clasificados como de muy alto riesgo. (24)

La meta del tratamiento de los pacientes con LMA es la erradicación de la enfermedad, permitiendo al paciente, al mismo tiempo disfrutar de una vida normal. Esto se vuelve complejo, dado que desde el diagnóstico los pacientes presentan un alto riesgo de complicaciones mortales derivadas de la propia enfermedad y del tratamiento intensivo.

Desde la introducción del tratamiento con arabinósido de citosina (Ara C) y antraciclinas en el año de 1960, la probabilidad de supervivencia a largo plazo paso del 10 al 40%, y en el momento actual no se ha logrado una curación por arriba del 50% de los niños, a pesar de haberse incluido el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) como parte del tratamiento. (16) Así, los pilares siguen siendo las antraciclinas, Ara C y TCPH, siempre acompañados de un enérgico tratamiento de soporte y prevención de las complicaciones en las diferentes fases del mismo.

Las primeras medidas terapéuticas se orientan a evitar complicaciones: el síndrome de lisis tumoral. Existe una susceptibilidad muy importante a presentar leucostasis, especialmente cuando la cifra de leucocitos excede los  $200,000/\text{mm}^3$ , pudiendo ser necesarias medidas especiales para reducir rápidamente la cifra de blastos, como la leucoféresis y la administración de hidroxiurea. (1)

La mayoría de las muertes precoces son consecuencia de infecciones (sepsis) o hemorragias graves secundarias a coagulopatías o a leucostasis. Entre las medidas de soporte más importantes se incluyen: la ubicación del paciente en área aislada, la utilización de terapia antimicrobiana para prevención de infecciones, terapia antifúngica, garantizar un aporte nutricional adecuado y administración de hemoderivados con la finalidad de reducir los riesgos

hemorrágicos o la anemia severa. El tratamiento antineoplásico es corto y se compone de ciclos de quimioterapia intensiva, con posterior consolidación con TCPH. <sup>(8)</sup>

La mejoría alcanzada con el tratamiento representa un incremento en las tasas de remisión, resultando en disminución de las recaídas. La mayoría de las muertes ocurre en los primeros días del diagnóstico resultando en hemorragia intracraneal secundaria a coagulopatía o leucostasis a nivel de SNC. El tratamiento de infiltración a SNC con quimioterapia intratecal sola o combinada con radiación intracraneal ha logrado prolongar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con LMA. Sin embargo el pronóstico es muy pobre en pacientes que fallan a la terapia de primera línea o quienes presentan recaída, el TCPH en estos pacientes, es la mejor opción de supervivencia, alcanzando rangos de 30-40% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años con TCPH alogénico o autólogo. Existen indicaciones para TCPH; Así, los niños con síndrome de Down y con la t (15;17) no necesitan un trasplante de células madre, salvo que la leucemia reaparezca. Los niños con subtipos de LAM que tienen riesgos más bajos de recurrencia (y, por lo tanto, más probabilidades de cura) generalmente pueden ser tratados con quimioterapia sola.

La LAM con ciertos cambios genéticos (por ejemplo, anomalías cromosómicas conocidas como inv 16 y t [8; 21] o con cambios moleculares conocidos como NPM1) no tiene indicación de trasplante, salvo que haya recaída. <sup>(16)</sup>

La supervivencia del paciente con Leucemia Mieloide depende de factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico, así como las estrategias terapéuticas que se pueden ofrecer de acuerdo a la experiencia institucional. La supervivencia, se ha clasificado para fines estadísticos en supervivencia sin progresión de la enfermedad y supervivencia sin fenómeno adverso.

La supervivencia sin progresión de la enfermedad se define como: el evento a partir de la fecha del final del tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo. La supervivencia sin fenómenos adversos: como al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de la enfermedad, por cualquier método terapéutico y la aparición de un evento: muerte, y/o recaída. Ambos se expresan en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos convencionales (días, semanas, meses o años), pero se prefiere utilizar resultados obtenidos en períodos largos, de preferencia meses o años.

**JUSTIFICACION:**

La Leucemia Aguda Mieloide (LAM), representan cerca de 20% de los casos de leucemia aguda en menores de 15 años, por lo que resulta relevante conocer el comportamiento de la misma en niños mexicanos.

En el servicio de Hematología se cuenta con un total de 258 pacientes con diagnóstico de LAM, datos descritos en estudios previos realizados hasta diciembre de 1995; pero no se cuenta con datos actualizados que describan a través del tiempo, el número total de pacientes hasta la fecha y cuáles son los factores que pueden influir en una evolución favorable o desfavorable de la enfermedad; y de acuerdo a los resultados obtenidos analizar si se requiere hacer alguna modificación en el protocolo utilizado actualmente, ya que la misión del Instituto Nacional de Pediatría contempla el desarrollo de modelos de atención a la infancia y adolescencia a través de la investigación científica básica, clínica y epidemiológica, aplicada a las necesidades priorizadas de la población; y la visión establece, el aplicar estos modelos de atención que impacten en los indicadores básicos de salud y que propicie el ataque oportuno a los factores causales de los problemas emergentes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Las leucemias agudas constituyen aproximadamente el 40% de todas las neoplasias en la edad pediátrica y de estas la Leucemia Aguda Mieloide ocupa el segundo lugar con un 15-20%. Encontrando una incidencia mayor durante el primer año de vida y la pubertad. Es importante hacer notar que aunque la supervivencia libre de enfermedad a 5 años tiene un mejor pronóstico con la terapéutica utilizada en la actualidad, aún no se han logrado incrementar las expectativas de vida de una forma notable, ya que son neoplasias muy agresivas, y en muchas ocasiones ofrecen resistencia a la quimioterapia utilizada. Se considera necesario conocer las características y evolución de los pacientes y su respuesta al tratamiento, para formar grupos de riesgo e inferir por medio de ellos, factores que influirán en la supervivencia de este grupo de pacientes.

La importancia de este estudio reside en la necesidad de conocer los datos clínicos y paraclínicos del paciente afectado que asiste a la consulta del servicio de hematología de este instituto, lo que nos permitirá en el momento del diagnóstico, ofrecer un tratamiento oportuno, con el objetivo de mejorar la supervivencia, y más importante aún, su calidad de vida.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Describir el curso clínico de los niños mexicanos con Leucemia Aguda Mieloide tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1 de Enero 1996 a 1 de diciembre de 2009.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Describir las características clínicas y paraclínicas presentes al momento del diagnóstico según los tipos morfológicos de LAM, de acuerdo a la clasificación FAB.
2. Describir los tipos morfológicos más frecuentes encontrados en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Describir las características inmunogenéticas al momento del diagnóstico de pacientes con Leucemia Aguda Mieloide.
4. Identificar las principales causas de mortalidad en este grupo de pacientes.
5. Identificar los factores pronósticos con mayor impacto en la evolución de la enfermedad.
6. Conocer cuál es la supervivencia global que se presenta, según la clasificación morfológica.

## **MATERIALES Y METODOS:**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Cohorte con características: observacional y retrospectivo.

Se acudió al servicio de archivo para la revisión de expediente clínico del paciente con diagnóstico de Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) a cargo del servicio de Hematología desde el año 1996 hasta 2009. Del total de expedientes clínicos con diagnóstico de LAM, se extrajeron los datos usando un instrumento de recolección diseñado ex profeso para cubrir los objetivos de este estudio e incluyendo características clínicas y de laboratorio al diagnóstico, el tratamiento programado y la aparición de evento adverso ( falla, muerte, recaída, abandono) así como las características de cada evento; los expedientes que no contaban con al menos el 80% de la información en estas variables no se incluyeron.

Posteriormente, los datos se capturaron y analizaron en el programa estadístico SPSS versión 19.0. Para el análisis de las variables cualitativas se buscaron las frecuencias simples de las variables: sexo, inmunofenotipo, clasificación FAB, cariotipo, sitio de recaída, remisión, cese electivo de quimioterapia.

En el caso de nuestras variables cuantitativas edad, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, tiempo de recaída. Se busco su distribución: media, moda.

Se realizó un análisis bivariado ocupando la prueba de  $X^2$  en la variable categórica morfología, comparándola con las características clínicas: hepatomegalia, esplenomegalia (síndrome infiltrativo), infiltración extramedular, síndrome anémico, inmunofenotipo, cariotipo, mortalidad, mortalidad por etapas, recaída y cese de quimioterapia.

Se realizó un modelo de regresión de Cox para las variables pronosticas y la supervivencia se obtuvo con curvas de Kaplan y Meyer.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con Leucemia Aguda Mieloblástica, diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría, por el servicio de Hematología durante el periodo del 1 Enero 1996 a 31 diciembre 2009.
- b) Pacientes de 0 a 18 años, de cualquier sexo en control en el servicio de Hematología por LAM.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- a) Pacientes que hayan recibido tratamiento previo al diagnostico.
- b) Falta de seguimiento del tratamiento, documentada en expediente por un período de 18 meses y/o con evolución desconocida de la enfermedad.
- c) Cambio de institución en el momento del tratamiento.
- d) Pacientes con diagnostico de LAM M3 y Síndrome Mieloproliferativo transitorio del recién nacido; ya que difieren en el protocolo de tratamiento utilizado.
- e) Expedientes clínicos que tengan menos del 80% de los datos necesarios para el estudio e interfieran con dar respuesta a los objetivos planteados.

#### **DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES:**

**Sexo:** se define como la asignación de género masculino o femenino de acuerdo a las características fenotípicas. Variable cualitativa, dicotómica.

**Edad:** es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio, medido en meses. Variable cuantitativa continúa.

**Clasificación FAB:** describe los subtipos de LAM con base en morfología y heterogeneidad de los mieloblastos en MO: desde M0 hasta M7. Variable cualitativa nominal.

**Cariotipo:** análisis citogenético que permite conocer afecciones cromosómicas (numéricas y estructurales) e identificación de genes que participan en el desarrollo de leucemias, sirve para estratificar riesgo, y las posibilidades de respuesta a tratamiento. Variable cualitativa.

**Hemoglobina:** (HB). Proteína transportadora de oxígeno. Cuantitativa, Medición: gr/dL

**Leucocitos:** Conjunto heterogéneo de células encargadas de la respuesta inmune. Cuantitativa. Medición: K/uL

**Plaquetas:** Fragmentos celulares formados a partir de megacariocitos. Cuantitativa. Medición: k/uL

**Mortalidad:** Ausencia de signos vitales demostrables clínicamente. Cualitativa nominal.

**Sitio de recaída extramedular:** presencia de blastos o manifestación de enfermedad en un sitio diferente a médula ósea SNC, testículo, otro. Variable cualitativa.

**Síndrome anémico:** Presencia de 2 o más de los siguientes signos y/o síntomas: astenia, adinamia, taquicardia, anemia. Cualitativa nominal.

#### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

En virtud de que el estudio fue retrospectivo el grupo de investigación resguardó la confidencialidad y anonimato de los datos y solamente fueron utilizados con fines de investigación, así también se respetaron las siguientes normas:

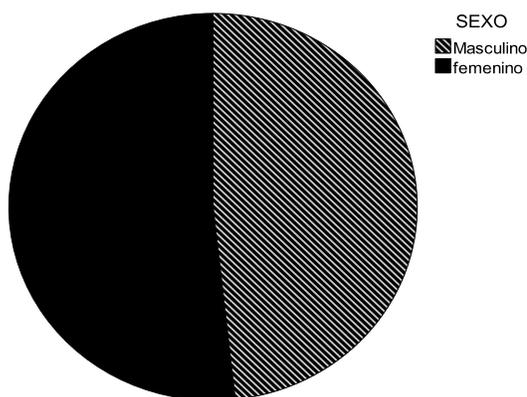
- El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación de México (julio de 1984) y para la seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos Capítulo I: art. 13, 14, 15, 17, 18 y 20.
- NOM 168-SSA-I Helsinki 1962) por la OMS.
- El Consejo de Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.
- Juramento Hipocrático.

## RESULTADOS

En total, se revisaron 124 expedientes con el diagnóstico de Leucemia Aguda Mieloide del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre los años 1995-2009; de los cuales se excluyeron: 47 por el diagnóstico de LAM M3; 4 con diagnóstico de Síndrome Mieloproliferativo transitorio del recién nacido; 6 con diagnóstico de Leucemia bifenotípica que recibieron esquema de tratamiento para Leucemia Aguda Linfoblástica; 1 recibió tratamiento en otra institución, 1 con LAM secundaria, 1 se excluyó del estudio por abandono en el primer mes de remisión y regresó en recaída a medula ósea y 6 sin datos del expediente completos necesarios para el estudio. Finalmente 58 pacientes fueron aptos para el estudio.

La distribución por sexo de los pacientes con Leucemia Aguda Mieloide demuestra un predominio femenino en un 51.7% Vrs. 48.3% masculino, con una relación 1.07:1

**GRAFICO 1: DISTRIBUCION DE POBLACION POR SEXO**



Sexo	Fr	%
Masculino	28	48.3
Femenino	30	51.7
Total	58	100.0

**Tabla 1: Distribución por sexo.**

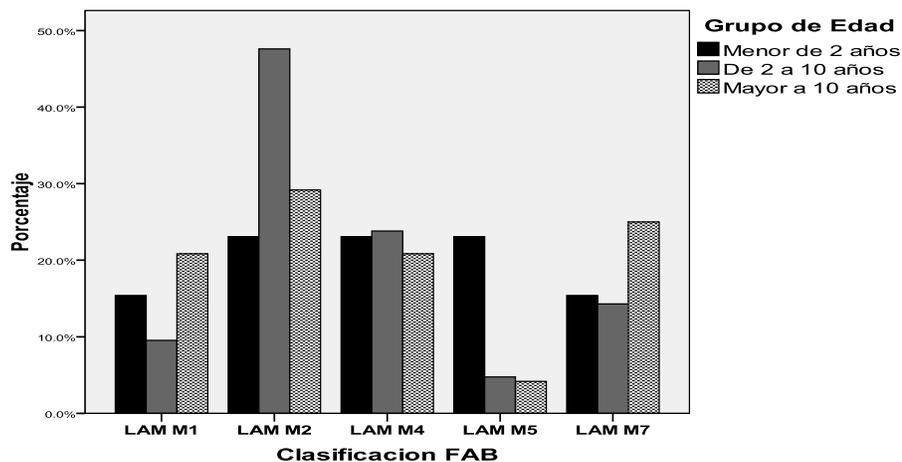
La edad promedio de la población estudiada es de 8.01 años; con una mediana de 8.5 años (DS 4.82), encontrando una edad mínima de 1 mes y máxima de 15 años al diagnóstico.

\* Para cada subgrupo morfológico se dividió grupo de edad; el mayor número de pacientes se encuentra en los mayores de 10 años con 24 (40.7%), seguido del grupo entre los 2 y 10 años con 22 (37.3%). La distribución por género de la clasificación FAB; en mayor frecuencia LAM M2 sin diferencia significativa de género (17.2% para cada uno); sin embargo LAM M4 y M7 con predominio en el sexo femenino (13.8 % y 10.3% vrs.8.6% respectivamente); y LAM M5 con predominio en el sexo masculino 4 (6.9%) vrs Femenino 1 (1.7 %). Los valores son estadísticamente significativos:  $X^2=2.62$ ;  $p=0.037$ .

SEXO	CLASIFICACION FAB					TOTAL
	LAM M1	LAM M2	LAM M4	LAM M5	LAM M7	
<b>Masculino</b>	4	10	5	4	5	28
<b>% del Total</b>	6.9%	17.2%	8.6%	6.9%	8.6%	48.3%
<b>Femenino</b>	5	10	8	1	6	30
<b>% del Total</b>	8.6%	17.2%	13.8%	1.7%	10.3%	51.7%
<b>TOTAL</b>	9	20	13	5	11	58
<b>% del Total</b>	15.5%	34.5%	22.4%	8.6%	19.0%	100.0%

**Tabla 2: Distribución Morfología FAB por Género.**

\* El subgrupo más frecuente para cada grupo de edad fue: entre los 2 y 10 años LAM M2 y LAM M4 con 10 (47.6%) y 5(23.8%) casos respectivamente; el grupo de mayores de 10 años en primer lugar LAM M2 7 (29.2%), luego LAM M7 con 6 (25%) y LAM M4 con 5(20.8%). Por último en el grupo de menores de 2 años se presentó con igual distribución LAM M2 , M4 y M5 con 3(23.1%). Este ultimo sin significancia estadística. ( $X^2= 7.56$ ;  $p=0.1$ )



**GRAFICO 2: Distribución por grupo de edad y relación con clasificación FAB**

En cuanto a la presentación clínica, la mayoría debutó con síntomas constitucionales; los que cursaron con síndrome anémico fueron 51 pacientes (87.9%), manifestaciones hemorrágicas 31 (53.4%), Fiebre 33 (56.9%) y síndrome infiltrativo, manifestado con visceromegalia, aumento de ganglios, dolor óseo e hiperplasia gingival fueron 40 (69%).

Manifestación Clínica/ Presentación	SI	NO	TOTAL
<b>Sd. Anémico</b>	51 87.9%	7 12.1%	58 100%
<b>Sd. Hemorrágico</b>	31 53.4%	27 46.6%	58 100%
<b>Sd. Febril</b>	33 56.9%	25 43.1%	58 100%
<b>Sd. Infiltrativo</b>	40 69.0%	18 31%	58 100%
<b>Infiltración Extramedular</b>	11 19%	47 81%	58 100%

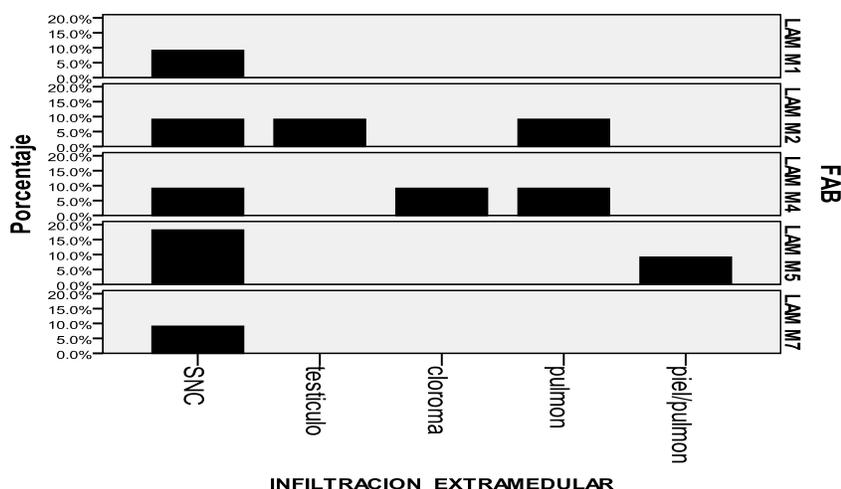
**Tabla 3: Manifestaciones de presentación clínica en la población estudio.**

Sin embargo, un reducido número de pacientes, 11(19%), tuvieron infiltración extramedular siendo el lugar más frecuente de infiltración SNC con una frecuencia de 54.5%, seguido por infiltración pulmonar con un 18.2%, y finalmente piel, testículo y cloromas en un 9.1%.

Infiltración extramedular	Frecuencia	% parcial	% válido del total
<b>SNC</b>	6	10.3	54.5
<b>testículo</b>	1	1.7	9.1
<b>cloroma</b>	1	1.7	9.1
<b>pulmón</b>	2	3.4	18.2
<b>piel/pulmón</b>	1	1.7	9.1
<b>Total</b>	11	19	100.0
<b>Pacientes sin infiltración</b>	47	81	
<b>Total de población</b>	<b>59</b>	<b>100.0</b>	

**Tabla 4: Sitios de infiltración extrapulmonar en LAM**

La distribución entre el subtipo de LAM y el sitio de infiltración extramedular dio como resultado que LAM M2 y M4 se presentaran con mayor número de sitios de infiltración siendo SNC, testículo y pulmón los afectados, representando el 33.3% de el subgrupo y el 9.1% de todas las LAM; sin embargo LAM M5 fue el que con más alta frecuencia de infiltración en SNC 18.2% de de todas las LAM y es el único subgrupo FAB con un caso de infiltración a piel. Estadísticamente con una  $X^2$  de 11 y  $p>0.05$  (0.93) por asociación lineal, lo cual no es estadísticamente significativo.



**Gráfico 3: Relación morfología LAM y tipo de infiltración extramedular.**

Los parámetros de laboratorio que sobresalen en el diagnóstico fueron: valor de Hemoglobina con valores medios de 7.26g/dl y una DS de 2.61. La cuenta leucocitaria con valores desde 1,300 a 275,900 x mm<sup>3</sup>; con una media de 49,272 x mm<sup>3</sup> y una DS de 62,071.92 x mm<sup>3</sup>. El valor de neutrófilos totales con una media de 5,457 x mm<sup>3</sup> y una DS de 7,213. La cuenta plaquetaria al diagnóstico entre 5,000 y 313,000 x mm<sup>3</sup>; con una media de 51,762 x mm<sup>3</sup> DS 67,156. El porcentaje de blastos para el diagnóstico: en médula ósea osciló entre el 28% y 100% de células, con una media de 69.07% y una DS de 22.41; en sangre periférica el valor promedio de blastos fue de 47% y una DS de 30.27

VARIABLE / VALOR	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DSt.
HB	2.2	12.8	7.266	7.20	2.6114
LEUCOCITOS	1300	275,900	49272.88	27,000	62071.92
NT	0	28,000	5457.44	1900.00	7213.017
PLAQUETAS	5000	313,000	51762.71	25,000.00	67156.36
%BLAST FSP	0	100	47.08	49.00	30.279
BLASTOS MO	28	100	69.07	77.00	22.416

**Tabla 5: Valores de laboratorio al diagnóstico en pacientes con LAM.**

Los tipos morfológicos más frecuentes, encontrados en el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría fueron: En primer lugar LAM M2: 20 casos (33.9%), seguido por LAM M7: 11 casos (18.6%), LAM M4 con 10 (18.3%); LAM M1: 7 casos (11.9%); LAM M5 se

presentó en 5 pacientes (8.5%) y finalmente LAM M4 variedad eosinofílica y LAM M1 bifenotípica en un 5.1% y 3.4% respectivamente. No se encontró ningún caso de LAM M6.

Clasificación FAB	Frecuencia	Porcentaje
LAM M1 bifenotípica	2	3.4
LAM M1	7	11.9
LAM M2	20	33.9
LAM M4 eosinofílica	3	5.1
LAM M4	10	18.3
LAM M5	5	8.5
LAM M7	11	18.9
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>	<b>100.0</b>

Tabla 6: Frecuencia de subtipos morfológicos por clasificación Franco-Americo-Británico (FAB).

Las características inmunogenéticas al momento del diagnóstico fueron:

- Se realizó técnica de RT-PCR a un total de 44 pacientes (75.9%); de los cuales 10(22.7%) fueron positivos y 34 (77.3%) resultaron negativos para alguna translocación. Los que resultaron positivos a translocaciones por este método: la t (8;21) predominó en un 50%, seguido de la inv16 en el 20% de los casos. La t (9:11)(q22;q23); Del 5q y Dup 15(q21;qTerm) en un 10% para cada caso.

RT-PCR	Frecuencia	% parcial	% válido
t (8:21)	5	8.6	50
inv 16	2	3.4	20
t(9:11)(q22;q23)	1	1.7	10
Del 5q	1	1.7	10
Dup 15(q21;qterm)	1	1.7	10
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>17.1</b>	<b>100.0</b>

Tabla 7: Distribución de translocaciones por método de RT-CR en pacientes con LAM

- La determinación por cariotipo se aplicó a el mismo número de pacientes (75.9%); de ellos, 21 (47.7%) resultó positivo y 23 (52.3%) negativo a translocación. Las translocaciones predominantes en este grupo de pacientes fueron:

En primer lugar la t(8;21)(q22;q22)AML/MGTO en 5 casos (23.8% ). En segundo lugar: inv16 (p13;q13); t(9:22)(q34;q11) e hipodiploidía de 28 a 40 cromosomas; Del 5(q34)Del-7 ; y la combinación de la t(8:21)/Del5(q34)Del-7 con la misma frecuencia de 2 casos (9.5% cada uno). En un menor porcentaje (4.8%) se encontraron las siguientes translocaciones: Rearreglo 17q; Dup21 (AML/TX3); inv 3 (q21;q26); Del 6(q22)con hipodiploidía de 28 a 40 cromosomas; t(9:22)(q34;q11) con hiperdiploidía mayor a 50 cromosomas; t(4:11)(q34;q23) y por ultimo trisomía 21/t(2;3).

CARIOTIPO	Frecuencia	% parcial	% valido
t(8;21)(q22;q22)AML/MGTO	5	8.5	23.8
inv16 (p13q13)	2	3.4	9.5
t(9;22)(q34;q11) Hipodiploidía 28-40cr	2	3.4	9.5
Del 5(q34) Del-7	2	3.4	9.5
Rearreglo 17q	1	1.7	4.8
Dup21 (q22.1;q22.3)AML/TX3	1	1.7	4.8
Dup 15(q21q)term/Hiperdiploidía	1	1.7	4.8
inv3 (q21;q26)	1	1.7	4.8
Del 6 (q22)/ Hipodiploidía 28-40cr	1	1.7	4.8
t(8;21)/ Del 5 (q34)/ Del -7	2	3.4	9.5
t (9:22)(q34,q11)/Hiperdiploidía mayor a 50	1	1.7	4.8
t(4:11)(qq34;q23)	1	1.7	4.8
trisomía 21/ t(2:3)	1	1.7	4.8
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>36.2</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 8: Distribución de translocaciones por método de cariotipo en pacientes con LAM.**

Al identificar las causas de mortalidad para cada grupo morfológico, se toman en cuenta factores de riesgo que influyen en la evolución de la enfermedad, como la cantidad de leucocitos, plaquetas y presencia de sepsis al momento del diagnóstico. En términos globales, se encontraron 17 pacientes (29.3%) con leucocitos menores a 25,000xmm<sup>3</sup>; 31 (53.4%) entre 25,000 y 100,000 xmm<sup>3</sup> y 10 pacientes (17.2%) con cuentas mayores a 100,000 x mm<sup>3</sup>; con respecto a la cuenta de plaquetas: 13 pacientes (22.4%) menores a 10,000xmm<sup>3</sup> y 45 (77.6%) con cuentas arriba de este valor. Los pacientes que se presentaron con síndrome febril asociado a sepsis fueron 33(56.9%); no así el resto 25 (43.1%).

## ANALISIS BIVARIADO:

Para la comparación de las variables categóricas, buscando la existencia de una relación estadística; se aplicó la prueba de análisis  $\chi^2$ . Todas las variables de tiempo utilizadas en este análisis se representan en meses, incluyendo el análisis de supervivencia.

Durante el periodo de **Inducción a la Remisión** los pacientes con cuenta leucocitaria menor a 25,000 xmm<sup>3</sup> al momento del diagnostico fueron 17 (29.3%); los que tenían cuentas entre 25,000 y 100,000 x mm<sup>3</sup> fueron 31 (53.4%) y cuentas mayores a 100,000 fueron 10 (17.2). Fallecieron 4 pacientes (6.9 %), 2 para las primeras categorías menores a 100,000 x mm<sup>3</sup>. En cuanto a la cuenta plaquetaria se encontraron 13 pacientes (22.4%) que presentaron valor menores de 10,000 x mm<sup>3</sup> y 45 (77.6%) con más de 10,000 xmm<sup>3</sup>: La relación muerte en IR y cuenta plaquetaria menor a 10,000 x mm<sup>3</sup> fue de 1 paciente (1.7%) y 3 (5.2%) murieron con cuentas mayores a 10,000 x mm<sup>3</sup>. Los que murieron por sepsis, en las primeras dos semanas durante la fase de IR fueron 2 pacientes (6.1%); igual porcentaje se reporta en los que cursaron con proceso séptico luego de 2 semanas del diagnostico.

Los pacientes con **Falla a Tratamiento** fueron 11 (19%); de los cuales, 9 (29%) se encontraron con cuentas leucocitarias entre 25,000 y 100,000 x mm<sup>3</sup>, y 1 (5.9%) en los valores extremos de éste. La relación con el valor plaquetario: 4(6.9%) con valores menores a 10.000 x mm<sup>3</sup> y 7 (12.1%) con cuentas arriba del valor mencionado. El valor sin diferencia estadística significativa ( $X^2=8.98$  y  $p>0.05$ ) para estos grupos analizados.

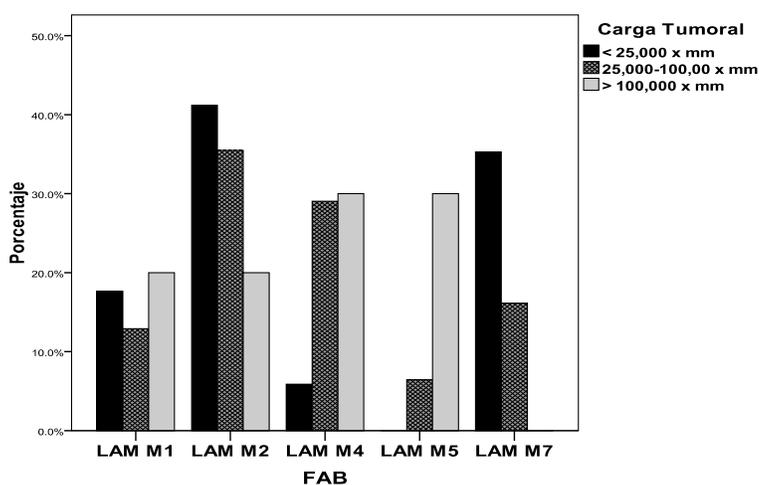
Carga de Leucocitos	Muerte inducción	Falla Tx	RCC	RMO	R-SNC	R- post CEQtx	CEQTx	Total
<25,000 x mm	2	1	1	6	1	1	5	17
%	3.4%	1.7%	1.7%	12.1%	1.7%	1.7%	8.6%	29.3%
25,000-100,000 x mm	2	9	1	7	1	2	9	31
%	3.4%	15.5%	1.7%	15.5%	1.7%	3.4%	15.5%	53.4%
>100,000 x mm	0	1	0	4	0	0	5	10
%	.0%	1.7%	.0%	6.9%	.0%	.0%	8.6%	17.2%
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>58</b>
%	6.9%	19.0%	3.4%	29.3%	3.4%	5.2%	34.5%	100.0%

Cuenta de Plaquetas	Muerte inducción	Falla Tx	RCC	RMO	R-SNC	R- post CEQtx	CEQTx	TOTAL
Menor a 10,000 x mm	1	4	1	3	1	2	1	13
%	1.7%	6.9%	1.7%	5.2%	1.7%	3.4%	1.7%	22.4%
Mayor a 10,000 x mm	3	7	1	14	1	1	18	45
%	5.2%	12.1%	1.7%	24.1%	1.7%	1.7%	31.0%	77.6%
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>58</b>
<b>%</b>	<b>6.9%</b>	<b>19.0%</b>	<b>3.4%</b>	<b>29.3%</b>	<b>3.4%</b>	<b>5.2%</b>	<b>32.8%</b>	<b>100.0%</b>

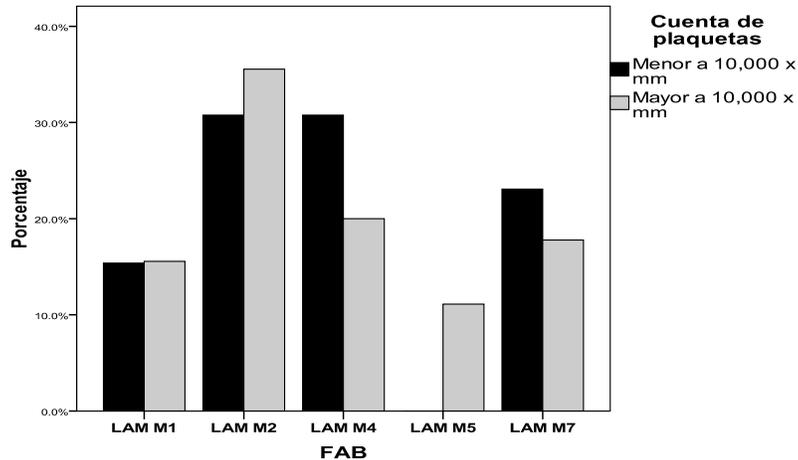
**Tabla 9: Relación de parámetros de laboratorio al diagnóstico y fase de muerte en pacientes con LAM. Se excluyen los datos de pacientes que fallecieron en otras fases de tratamiento. (RCC: Remisión completa continua; RMO: Recaída a Médula Ósea; R-SNC: Recaída a sistema nervioso central; R-post CEQTx: Recaída posterior a cese de quimioterapia; CEQTx: Cese electivo de quimioterapia).**

El subtipo morfológico que presentó cuentas leucocitarias intermedias con mayor frecuencia, fue LAM M2 con 11 pacientes (35.5%), seguida por LAM M4 con 9 pacientes (29%); y finalmente LAM M7 con 5 (16.1%). Las cuentas leucocitarias bajas fueron vistas también en LAM M2 con 7 pacientes (41.2%), LAM M7 en segundo lugar con 6 (35.3%); la distribución en los sujetos con carga tumoral alta no fue significativa, ya que LAM M4, M5 comparten el 30% para su grupo. ( $X^2$  de 15.4 y  $p= 0.9$ )

Los que presentaron cuentas plaquetarias mayores a  $10,000\text{ x mm}^3$  fueron M2, M4 y M7 con 16 (35.6%), 9(20.0%) y 8(17.8%) pacientes respectivamente. De los que debutaron con valores menores a  $10.000\text{ x mm}^3$ , M2 y M4 comparten la misma frecuencia de pacientes 4 (30.8%) y en segundo lugar LAM M7 con 3 pacientes (23.1%). El valor obtenido sin embargo, con diferencia estadísticamente significativa ( $X^2 =2.18$  y  $p<0.05$ )

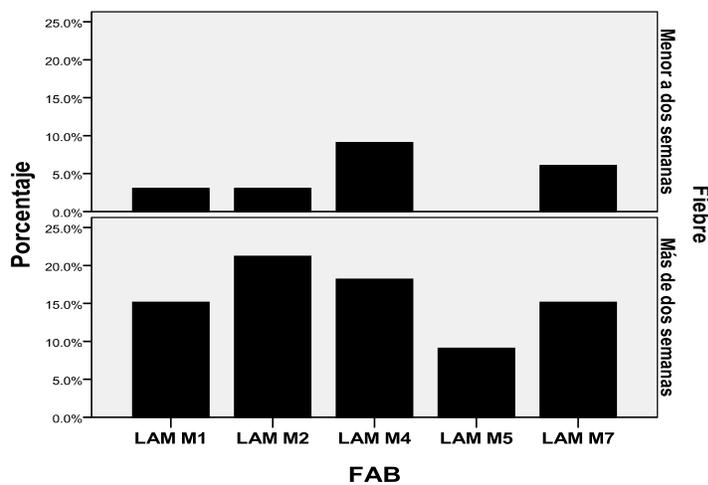


**GRAFICO 4: Presentación FAB y cuenta de leucocitos al diagnóstico**



**GRAFICO 5: Presentación FAB y cuenta de plaquetas al diagnostico**

El subtipo que con mayor frecuencia se reportó en pacientes que desarrollaron sepsis en las primeras dos semanas fue M4 con 3 pacientes (42.9%) y M7 con 2 (28.6%); sin embargo, de los que presentaron sepsis mas allá de la segunda semana LAM M2 obtuvo 7 pacientes (26.9%), seguido de M4 con 5 (23.1%) y LAM M1 y M7 con 5 (19.2%) respectivamente. El análisis no tuvo significancia estadística ( $X^2$  2.26 y  $p=0.36$ )



**Grafico 6: Presentación FAB y presentación de fiebre al diagnostico.**

En relación al pronóstico por clasificación FAB se encontró, que el estado actual de los pacientes incluidos en el estudio es: vivos 22 (37.9%) y fallecidos 36 (62.1%). La condición actual de los pacientes con vida, el 90.9% ( $n=20$ ), se encuentran en vigilancia de enfermedad;

el 9.1%(n= 2) fueron dados de alta. (Ver tabla 10). La correlación de variables de riesgo, como grupo de edad demuestra que la mayoría de muertes se presentaron entre los 2 y 10 años (n=16; 27.6%); seguido con poca diferencia por los mayores de 10 años (n=14; 24.1%); por el contrario el mayor número de pacientes con vida al momento de estudio pertenecen al grupo de edad mayores de 10 años (n=10;17.2%), y en segundo lugar mos menores de 2 años con 7 pacientes (12.1%). El análisis con  $\chi^2=3.32$ ;  $p=0.1$

CONDICIÓN	Fr	%	% por categoría
Vivo en vigilancia	20	34.5	90.9
Vivo alta	2	3.4	9.1
Total	22	37.9	100.0
Fallecidos	36	62.1	
Pacientes	58	100.0	

Tabla 10: Descripción estado actual de pacientes con LAM vivos hasta el momento del estudio.

La relación morfológica con la misma variable demostró que LAM M4, es el que más porcentaje presenta: 7 (31.8%) de los casos en vigilancia seguida de LAM M2 y M5 (n=4; 18.2%) Estadísticamente no significativo con  $X^2$  de 4.25 y  $p=0.13$ ) para este grupo. Los pacientes que se presentaron con mayor mortalidad se relacionaron a los subtipos LAM M2 y M7 con una frecuencia de 15(41.7%) y 8 (22.2%) seguido por LAM M4 y M1 con 16.7% para este grupo con diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=10.7$  y  $p <0.05$ ).

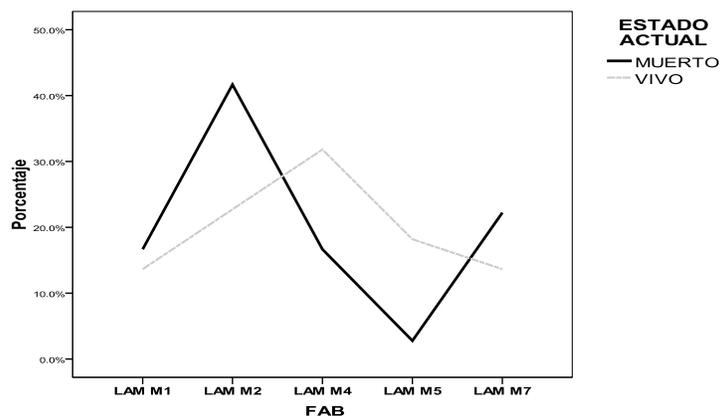


Gráfico 7: Relación morfológica FAB y estado actual.

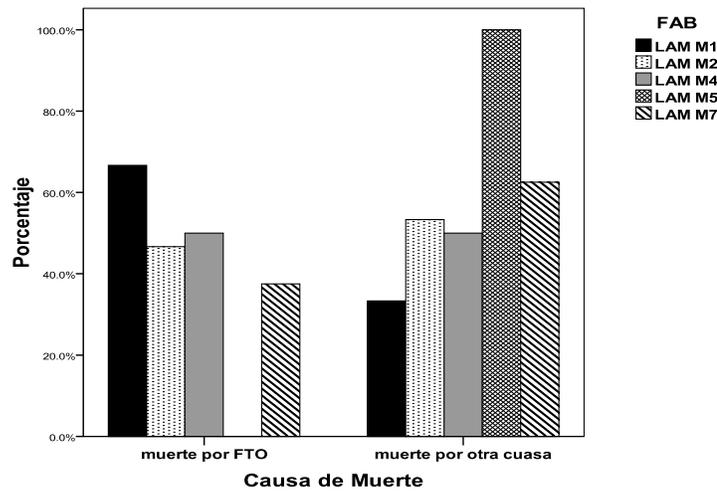
Dentro de los factores de riesgo se tomó en cuenta el estudio citogenético, demostrando que al igual que los estudios descritos por Hann y Gibbson: la t (8;21) e Inv16 fueron las más frecuentes y su relación, tanto para cariotipo como RT-PCR, es hasta del 60% en el grupo de baja mortalidad y condición actual, ya que los 5 pacientes con la t(8;21) el 60% se encuentra con vida; con la inv16 el 50%.". Por otro lado la Del-5(q34); Del-7; Inv3 son las translocaciones que solo se presentan en los pacientes en el grupo de mortalidad alta. ( $\chi^2=3.2$ ;  $p=0.48$ ); se demostró que el 100% de este grupo falleció. La relación FAB con la t (8; 21) fue para los casos de LAM M2 en el 80%; inv16 para LAM M4 en el 50% de los casos; Del-5/Del-7 distribuido en todas excepto LAM M7, esto no demostró significancia estadística con valor de  $\chi^2 19$ ;  $p=0.1$

Dx FAB						
Citogenética	LAM M1	LAM M2	LAM M4	LAM M5	LAM M7	Total
t(8;21)	0	4	1	0	0	5
% Total	.0%	18.2%	4.5%	.0%	.0%	22.7%
inv16	0	1	1	0	0	2
% Total	.0%	4.5%	4.5%	.0%	.0%	9.1%
Del-5/Del-7	0	0	0	1	0	1
% Total	.0%	.0%	.0%	4.5%	.0%	4.5%
t(8;21)/del-5/del-7	1	1	1	0	0	3
% Total	4.5%	4.5%	4.5%	.0%	.0%	13.6%
Otras	2	2	3	1	3	11
% Total	9.1%	9.1%	13.6%	4.5%	13.6%	50.0%
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>22</b>
% del Total	13.6%	36.4%	27.3%	9.1%	13.6%	100.0%

**Tabla 11: Relación citogenética y Clasificación FAB.**

Las causas de mortalidad en estos grupos pronósticos se detallan como: mortalidad por falla a tratamiento y muerte por sepsis en mayor frecuencia con LAM M2 en 57.1% y 41.3% para cada uno. Para el grupo de LAM M7 la mortalidad secundaria a sepsis en el 33.3% de los casos, en el análisis bivariado, se encuentra diferencia estadísticamente significativa. ( $\chi^2=14.9$ ;  $p=0.021$ ). De los subtipos de buen pronóstico, la mortalidad para LAM M5 fue secundaria a sepsis en un

paciente. Para LAM M4 no hay diferencia estadística significativa de los 6 pacientes reportados; ya que se distribuyen de igual forma las causas de muerte.

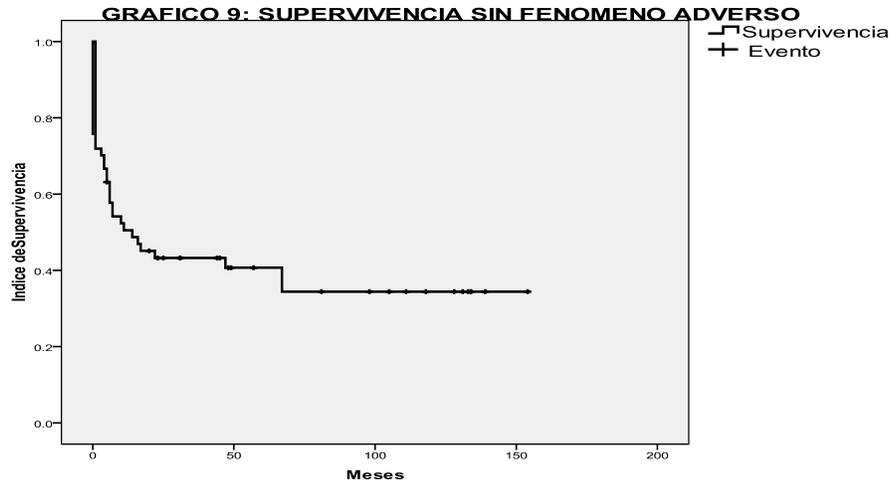


**Grafico 8: Relación morfología FAB y causa de muerte.**

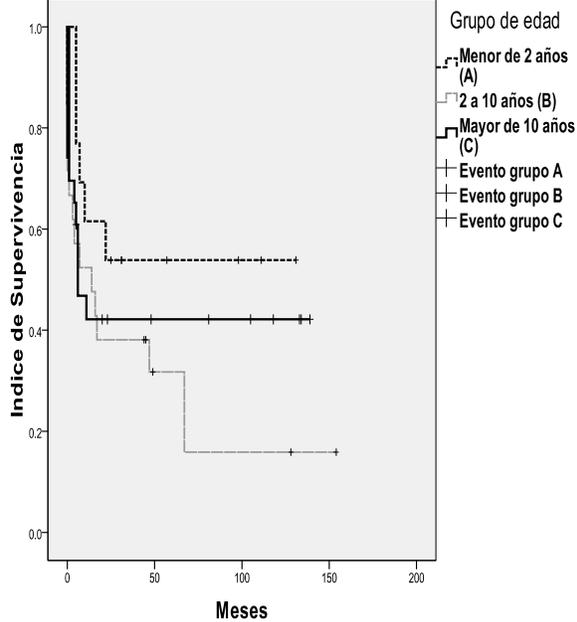
La supervivencia sin fenómeno adverso, conocida como supervivencia libre de evento; demuestra que, de los pacientes expuestos a riesgo los que cursaron sin evento durante el periodo de observación llegó a un índice del 45% a partir del mes 60 de remisión. Los eventos de recaída temprana (antes de los 18 meses de remisión) se muestran arriba del 50% aumentando la posibilidad de muerte; las recaídas tardías en remisión o luego del cese, tienen mejor supervivencia y los eventos son porcentualmente menores; la muerte en inducción y falla a tratamiento disminuyen la supervivencia hasta el 75%.

La correlación de los factores de riesgo y la supervivencia demuestra en cuanto al sexo: el género femenino con 50% de supervivencia y masculino el 18% sin diferencia en cuanto al tiempo de evento inicial. La edad: el grupo de edad con menor índice de supervivencia son los que se encuentran en el rango de los 2 a 10 años hasta en un 18%, el grupo de adolescentes presenta hasta el 40% y los menores de 2 años con mejor pronóstico con el 70%. La carga citogenética por su parte, las translocaciones: Del-5(q34), Del-7 sin supervivencia, ya que mueren durante el periodo inicial ya sea Falla o muerte en inducción; en cambio la t(8;21) e Inv16 con supervivencia entre el 70 y 80%. Por último la clasificación FAB, LAM M4 con mejor supervivencia con el 55% aún en fases tempranas de remisión (antes de los 18 meses) y los eventos posteriores no modifican la supervivencia posterior al mes 24 de remisión. La supervivencia para LAM M1, M2 y M7 fueron en igual proporción del 30%, con la diferencia que

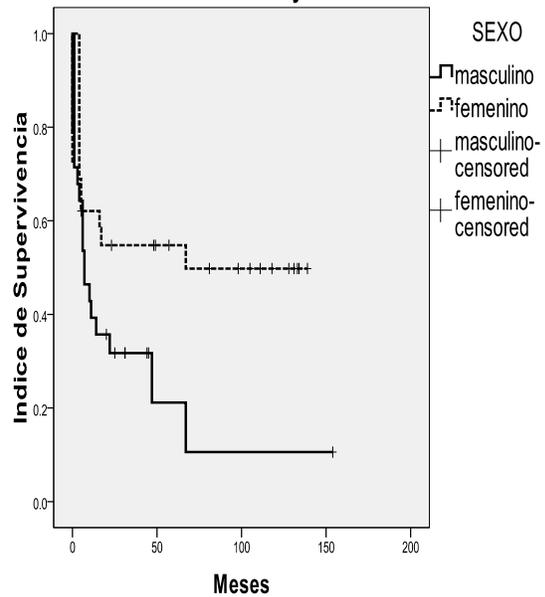
no se modifica el pronóstico y el valor de supervivencia en LAM M1 a partir del mes 30 de RCC, en LAM M7 el mes 50 y LAM M2 entre el mes 60 y 70.



**GRAFICO 10: Relacion de supervivencia sin fenomeno advers...**



**GRAFICA 11: Relacion de Supervivencia sin fenomeno adverso y sexo**



## DISCUSION:

La Leucemia Aguda Mieloide representa hasta el 15-20% de las leucemias en la infancia; encontrando una incidencia mayor durante el primer año de vida y la pubertad. Los datos encontrados son similares a los reportados en Europa y EEUU, por Sierrasesúmaga y Nathan-Orkin, ya que el número total de pacientes encontrados, tomando en cuenta los que fueron excluidos del estudio, corresponden aproximadamente el 15 a 20% del total de leucemias diagnosticadas por año en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría durante los años 1996 a 2009. La frecuencia por sexo se reporta en una relación de 1.07:1 con predominio femenino lo cual es comparable con lo informado por el Pediatric Oncology Group (POG), diferente de lo reportado en el estudio realizado por Fajardo en el año 2005, donde el sexo masculino predominó con una relación 1.2:1

Los datos aquí presentados reflejan el esfuerzo continuo por optimizar la estratificación de riesgo para identificar a los pacientes al diagnóstico que requieren terapia específica e intensa para lograr la curación. El pico de incidencia de acuerdo a la edad en que se presenta la enfermedad, se encontró en adolescentes (40.7%) similar a lo descrito en literatura norteamericana y europea; cabe mencionar que en general el subtipo morfológico con mayor número de pacientes fue LAM M2 (33.9%) y por lo tanto para cada estrato de edad. Sin embargo como segundo subtipo más frecuente, en los menores de 2 años sobresale la LAM M5 (23.5%); en el grupo de 2 a 10 años LAM M4 (27.3%) y en adolescentes LAM M7 (25%).

La mayoría de los pacientes presentan síntomas constitucionales al diagnóstico, descritos en la literatura mundial; es decir: palidez, fatiga, fiebre, pérdida de peso, signos hemorrágicos e infiltración de órganos linfo-hematopoyéticos en más del 50%; siendo el síndrome anémico el predominante de todos, hasta en un 88.1%. La infiltración extramedular se describe por otros autores como Pui et Al, hasta en un 30%, sin embargo los datos recolectados reportan una frecuencia del 18.6%. El lugar de mayor infiltración es al igual que la literatura mundial, en SNC y se asocia con mayor frecuencia a la clasificación LAM M5 y el único caso de cloroma se describió en un paciente con LAM M4.

La correlación de factores de riesgo y su significancia en la evolución de la enfermedad, así como lo descrito por grupos de estudio ya mencionados; mostró que los eventos de muerte se describen como muerte en inducción, muerte por falla a tratamiento o como evento final recaída, en nuestro estudio la mayoría (54.5%) en SNC, además de las características al diagnóstico.

La muerte en inducción solo representó el 6.9% de la población estudio y al compararlo con lo descrito por Madero et al. estas ocurren secundarias a sepsis, hemorragia severa o

complicaciones de leucostasis asociadas a carga tumoral alta; la muerte por falla a tratamiento representó el 19% de la población asociada a carga citogenética, carga tumoral intermedia y sepsis. La relación de los demás parámetros pronósticos como la cuenta leucocitaria mayor a  $100.000 \times \text{mm}^3$ , que se presenta en el 17.2% de los pacientes, pero el mayor riesgo de muerte se asocia a carga tumoral entre los 25,000 y 100,000 leucocitos  $\times \text{mm}^3$ . A pesar de esto, estadísticamente no tuvo diferencia alguna al relacionarlo como causa de muerte en el período de inducción; sin embargo en los fallaron a tratamiento la relación de este valor de carga tumoral fue directamente proporcional al evento final. En el valor de plaquetas, la asociación de muerte en inducción a la remisión y pacientes con falla a tratamiento, fue igual con cuentas arriba de  $10,000 \times \text{mm}^3$  al diagnóstico; en contraste con lo descrito por el Children Cancer Group (CCG) y el protocolo SHOP-2001 que le confieren buen pronóstico a cuentas de leucocitos bajos y de plaquetas arriba de  $20,000 \times \text{mm}^3$ . Esto se puede asociar a la poca cantidad de pacientes que se obtuvieron como desenlace final muerte durante el período de inducción o falla al tratamiento. En cuanto a la correlación morfológica, LAM M2 fue la que presentó el mayor número de pacientes, por lo tanto la significancia clínica de la correlación entre carga tumoral, valor de plaquetas y clasificación FAB para M2 no es estadísticamente significativa; sin embargo LAM M4 y LAM M7 se cruzan como los subtipos con mayor significancia para grupo de riesgo ( $p < 0.05$ ). Los datos se complementan al momento de finalizar el estudio, como vivo o fallecido; de los sujetos vivos (37.9%) el 90.9% se encuentran en vigilancia, correspondiendo a LAM M2, M4 y M5; y de los fallecidos (62.1%) LAM M2 y M7 se muestran como los subtipos con mayor mortalidad asociado a sepsis después de las dos primeras semanas de iniciar el tratamiento, con significancia estadística ( $p < 0.05$ ). La supervivencia para cada grupo de riesgo, como el descrito por el Pediatric Oncology Group (POG), Children Cancer Group (CCG) y SHOP-2001 demuestran en nuestro estudio, que los pacientes que presentan carga tumoral entre 25,000 y 100,000  $\times \text{mm}^3$ , Plaquetas mayor a  $10,000 \times \text{mm}^3$ ; citogenética t(8;21) e Inv16, morfológica FAB M2 y M4, sin presencia de sepsis al momento del diagnóstico y recaída tardía (luego de los 18 meses de remisión) tienen mayor índice de supervivencia, hasta el 45%, similar a lo reportado por Sierrasesúmaga et al. La edad también se toma como un valor predictivo y los datos son similares a los que describen el grupo de adolescentes con mayor frecuencia de enfermedad y supervivencia de hasta el 40%, pero a diferencia de ellos, el grupo con mayor mortalidad se presentó entre los 2 y 10 años con supervivencia de hasta el 18%.

En la actualidad en el INP los protocolos de tratamiento para pacientes con diagnóstico de LAM cuentan con modificaciones y ajustes por las normativas internacionales, sin embargo los

eventos adversos de la enfermedad siguen siendo constantes lo que disminuye la posibilidad de supervivencia de estos pacientes.

Para los pacientes de nuevo diagnósticos, el reto sigue siendo identificar factores de riesgo que puedan proporcionar las herramientas necesarias para predecir la supervivencia según las características que presenten. Sin embargo, este análisis demuestra que la supervivencia de los pacientes con LAM sigue siendo insuficiente, especialmente para aquellos con recaídas antes de los 24 meses de RCC.

## CONCLUSIONES:

- El estudio realizado revela que las características clínicas al diagnóstico, así como el desarrollo de citogenética, son herramientas útiles para determinar el grupo de riesgo y permite inferir en la supervivencia sin fenómeno adverso.
- Los pacientes que fallecen en etapas tempranas de la enfermedad, se asocian a infecciones graves dentro de las primeras dos semanas del diagnóstico; carga tumoral alta o infiltración extramedular.
- La mayor tasa de eventos adversos se presenta antes de los 18 meses de la remisión, y la curva de supervivencia posterior a la suspensión de quimioterapia se mantiene sin modificación después de los 60 meses.
- A pesar que a lo largo de los años la SLE (Supervivencia Libre de Evento o sin fenómenos adversos) ha mejorado para las LAM al identificar grupos de riesgo, aún hay un porcentaje de niños que no responden a la terapia inicial.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Sierrasesúmaga, Luis, Antillón K, Federico; Tratado de Oncología Pediátrica: Enfermedades malignas del Niño y Adolescente; Ed. Pearson Prentice Hall, España 2006; Cap. 14.
2. - Tallman, Martin S; D. Gary, Gilliland, et. al.; Drug therapy for acute myeloid leukemia; Blood, 15 agosto 2005, Vol. 106, No. 4: 1154-1164.
- 3.- Mackenzie, Shirlyn B.; Hematología Clínica; Ed. Manual Moderno, México, 2000. Cap. 18.
- 4.- Beutle, Ernest, Lichtman, Marshall A., et. al.; Hematología; Ed. Marban, España 2005, Cap. 93.
- 5.- Jiménez Herráez, Ma. Del Carmen; Clasificación y Diagnóstico de las leucemias agudas; Haematologica; Supl. 1 octubre 1998, Vol 83: 18-30.
6. - Nathan, David G, Orkin Stuart H, et. al; Hematology of Infancy and Childhood, Ed. W. B. Saunders Company, E.U. 2003. Cap. 27.
- 7.- Rivera Luna, Roberto; El niño con cáncer, los padecimientos más comunes para el médico especialista; Editores de textos mexicanos, 2007. México, Cap. 3.
- 8.- Madero López, Luis; Muñoz Villa, Arturo; Hematología y Oncología Pediátricas; Ed. Ergon. Madrid 2005, Cap. 33.
- 9.- Rivera Luna, Roberto; Hemato-oncología Pediátrica, principios generales; Editores de Textos Mexicanos. México 2006, Cap 15.
- 10.- Ching-Hon Pui; Schrappe, Martin, et.al.; Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia; Hematology 2004: 118-145.
- 11.- Fajardo Gutiérrez, Arturo; Mortalidad por cáncer en niños; Boletín Médico del Hospital Infantil de México: Ene-Feb 2005; Vol 62: 1-4.
12. - Tenen D.G.; Disruption on differentiation in human cancer: AML shows the way. Nat. Rev. Cancer 2003; (3): 89-101.
13. - Guilliand D.G., Griffin J.D.; The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia; Blood 2002; 100: 1532-1542.
14. - Dowing J.R; The AML1-ETO chimaeras transcription factor in acute myeloid leukemia: biology and clinical significance; British Journal Haematology 1999; 106: 296-308.
15. - Guilliand D.G.; Hematologic malignancies; Hematology 2001; Cap 8: 189-191.
16. - Ching-Hon Pui; Childhood Leukemias; Cambridge University Press 1999; E.U., Cap 16.
17. -Klusmann, Jan-Henning; Creutzling, Ursula et. al.; Treatment and prognostic impact of transiet leukemia in neonates with Down Syndrome; Blood 15 march 2008, Vol 111, No. 6.

- 18.- Brink, David S; Transient Leukemia (Transient Myeloproliferative Disorder Transient Abnormal Myelopoiesis) of Down Syndrome; *Anatomo Patology*, Vol 13, No. 5; September 2006.
19. - Stock, Wendy; Controversies in treatment of AML; *Hematology* 2006: 185-191.
- 20.- Creutzig U, Ritter J, Schellong G; Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM 83 as compared with study Aml-BFM 78; *Blood* 1990; 75: 1932-40.
- 21.- Creutzig U; Zimmermann M; Ritter J; et. al; Definition of a standard-risk group in children with AML; *British Journal Haematology* 1999; 104: 630-9.
- 22.- Wells R.J; Arthur D.C; et. al; Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213; *Leukemia* 2002; 16: 601-7.
- 23.- Hann I.M; Webb D.K; Gibson; et. al.; MRC trials in childhood acute myeloid leukemia; *An. Hematology* 2004; 83 (Suppl 1): 108-12.
24. - Carolyn A; Felix M.D; et. al.; Leukemia in infants; *The oncologist* 1999; 4: 225-240.
25. - Vardiman JW; Harris NL; Brunning RD; The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100 (7): 2292-302, 2002.
- 26.- Hasle H; Niemeyer CM; Chessells JM; et al; A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 17: 277-82, 2003.
- 27.- Rodeghiero F; Castaman G; edited by T. Barbui, A. Falanga, B. Minetti, S. Gorini. G. Tognoni and M.B. Donati; Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Infections and Hemorrhage in Acute Leukemia*, John Libbey Eurotext, London-Paris 1989. Pg 45-63,.
28. - Stirewalt; The role of FLT3 in Hematologic Malignancies. *Nature Reviews Cancer* 2003, 3:650-665



Instituto Nacional de Pediatría  
Servicio de Hematología

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

“CURSO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, EXPERIENCIA DE 14 AÑOS: 1996 - 2009.”.

1	Registro:	_____		
2	Nombre:	_____		
3	Edad:	_____ Años		
4	Sexo:	<table border="1"><tr><td>M</td><td>F</td></tr></table>	M	F
M	F			
5	Peso:	_____ kg		
6	Talla:	_____ cm		
7	Procedencia:	_____		
8	Fecha de Nacimiento	dd ( ) mm ( ) aa ( )		
9	Fecha de Inicio de Sintomatología:	dd ( ) mm ( ) aa ( )		
10	Fecha de diagnóstico:	dd ( ) mm ( ) aa ( )		
11	Tiempo de evolución de la enfermedad	_____ (dias) (meses)		
12	Fecha de inicio de tratamiento:	dd ( ) mm ( ) aa ( )		
13	Manifestaciones clínicas:			
	A- Sx infiltrativo	<table border="1"><tr><td>Si</td><td>No</td></tr></table>	Si	No
Si	No			
	Hepatomegalia	_____ cm		
	Esplenomegalia	_____ cm		
	Adenomegalias	_____ cm		
	Dolor óseo	_____ cm		
	B.- Sx Hemorrágico	<table border="1"><tr><td>Si</td><td>No</td></tr></table>	Si	No
Si	No			
	SNC	( )		
	Epistaxis	( )		
	Gastrointestinal	( )		
	Hematuria	( )		
	Piel	( )		
	C.- Sx Anémico:			
	Astenia	( )		
	Adinamia	( )		
	Palidez	( )		

Taquicardia ( )

Anemia \_\_\_\_\_ g/dl

D.- Sx febril

Si	No
----	----

E.- Infiltración Extramedular

Si	No
----	----

SNC ( )

Testiculo ( )

Cloromas ( )

Piel ( )

Masa Mediastinal ( )

14 Datos de Laboratorio al diagnostico

Hb \_\_\_\_\_ g/dl

Hto \_\_\_\_\_ %

Leucocitos \_\_\_\_\_ x10<sup>9</sup>/L

NT \_\_\_\_\_

Plaquetas \_\_\_\_\_ x10<sup>9</sup>/L

Blastos en SP \_\_\_\_\_ % Total \_\_\_\_\_

Blastos en MO \_\_\_\_\_ %

Clasificación morfológica: \_\_\_\_\_

Inmunofenotipo: \_\_\_\_\_

Indice DNA \_\_\_\_\_

15 Cariotipo: \_\_\_\_\_

16 RT-PCR: \_\_\_\_\_

17 Tratamiento Recibido

18 a.- Inducción a la Remisión: 

Si	No
----	----

19 7+3: 

Si	No
----	----

ADOAP 

Si	No
----	----

20 b.- AMO día 14 \_\_\_\_\_ %

21 5+2: 

Si	No
----	----

ADOAP 

Si	No
----	----

c.- AMO día 28 \_\_\_\_\_ %

d.- Consolidación 

Si	No
----	----

e.- Mantenimiento 

Si	No
----	----

Estado Actual (Evolución)

a.- RCC: \_\_\_\_\_ meses

b.- CEQxTx: \_\_\_\_\_ meses

c.- Recaída: \_\_\_\_\_ meses

22

d.- Abandono: 

Sí	No
----	----

e.- Vivo: 

Sí	No
----	----

f.- Muerto 

Sí	No
----	----

Fase del Tx en que falleció: \_\_\_\_\_

Motivo de defunción:

Progresión de la enfermedad: 

Sí	No
----	----

Infección: 

Sí	No
----	----

Otras: 

Sí	No
----	----