

11237
213
Universidad Nacional Autónoma de México.



Facultad de Medicina

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"

**INCIDENCIA DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA
AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. ARTURO QUIZAMÁN MARTÍNEZ

TUTOR: DRA. MARIA TERESA DUEÑAS GONZÁLEZ.
COTUTOR: DRA. ELBA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ.



MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

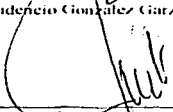
CENTRO MEDICO NACIONAL

"LA RAZA"



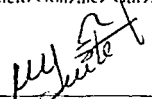
Dr. José Luis Matamoros Tapia

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
del Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN La Raza IMSS



Dr. Jorge Enrique Menabrito Trejo

Jefe de la División de Pediatría
del Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN La Raza IMSS




Dr. María González Vite

Profesor titular del curso de pediatría médica
del Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN La Raza IMSS



Dra. María Teresa Dueñas González

Asesor tesis
Médico de base adscrito al servicio de Hematología pediátrica
del Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN La Raza IMSS



Dr. Arturo Quizamán Martínez

Residente de Pediatría Médica
Del Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN La Raza IMSS

Número definitivo de proyecto: 2003-691-013

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa **WENDOLYN** : por el apoyo incondicional durante toda mi formación como médico y por su compañía. El sabio no se sienta para lamentarse sino que se pone alegremente a su tarea para reparar el daño.

A mis padres **ARTURO y MARIA ELENA**: por estas siempre conmigo y haberme impulsado siempre en el camino para el logro de mis metas. El señor ayuda a quien se ayuda, el nos ha dotado del poder de la voluntad, concentración, la fe, la razón y el sentido común.

A mis hermanos **ROCIO y DANIEL** : por ser quienes son y siempre ser parte importante en mi camino. La vida de cada hombre es un cuento de hadas escrito por la mano de Dios.

A la Doctora **MARIA TERESA DUEÑAS RODRÍGUEZ** : Educar es formar personas aptas para gobernarse a sí mismos y no para ser gobernadas por otros. Pilar para la realización de esta tesis.

A la Doctora **ELBA JIEMEZ HERNÁNDEZ**: Pensar y obrar, obrar y pensar es la suma de toda la sabiduría. Gracias a todo su apoyo y amistad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| Resumen | 5 |
| Marco teórico | 7 |
| Planteamiento del problema | 12 |
| Objetivos | 13 |
| Pacientes, materiales y métodos | 14 |
| a) Criterios de selección | 14 |
| b) Variables | 14 |
| c) Análisis estadístico | 15 |
| Resultados | 16 |
| Discusión | 19 |
| Conclusiones | 24 |
| Bibliografía | 25 |
| Figuras | 27 |
| Tablas | 31 |
| Anexos | 33 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Título: "Incidencia de leucemia promielocítica aguda en población pediátrica"

Introducción: La letalidad media anual de la leucemia aguda es de 3 a 5 casos por cada 100 000 habitantes. En los niños, las leucemias agudas son la causa más frecuente de muerte por neoplasia. La LMA ocupa en los niños el 20% de los casos y la LMA M3 comprende un 15-20% en los niños de las LMA. En países como Estados Unidos la frecuencia en el paciente pediátrico es de 6,2 a 8,7%. Se ha observado un incremento en la frecuencia de presentación de esta variedad, más aún en población latina como la nuestra. En Lima Perú en población adulta y pediátrica se reportó una incidencia de 41 por 10⁶ habitantes por año.

Objetivo: Conocer la incidencia de LMA M3 en el servicio de hematología pediátrica del CMN La Raza.

Pacientes y métodos: En el servicio de Hematología pediátrica del CMN La Raza se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, transversal y descriptivo que incluyó a los paciente diagnosticados portadores de LMA M3 en el período de enero de 1998 a diciembre del 2002. Previa aprobación del Comité Local de Investigación y Bioética. Se seleccionaron los expedientes que cubrían los siguientes criterios: diagnóstico de LMA M3, menores de 16 años, hombres y mujeres, pacientes residentes en el DF y Edo. de México, y que contaban con el 80% de la información. No se incluyeron pacientes que no se contaron con las laminillas de diagnóstico o con la información completa. Se detectaron 18 pacientes, no incluyéndose 2, con una muestra total de 16 de pacientes que cubrieron los criterios de inclusión. Variable dependiente: LMA M3, subtipo de las LMA de acuerdo con la clasificación del FAB. Se revisaron las laminillas de todas las LMA por 2 de los investigadores para corroborar diagnóstico morfológico. El indicador fue el número de casos de LMA M3. Análisis estadístico: las variables cualitativas se resumieron mediante porcentajes, las cuantitativas por su tipo y distribución con mediana.

Resultados: se atendieron un total de 25 pacientes con LMA M3, dos no cumplieron con los criterios de inclusión. No se logró recuperar el expediente de tres casos, por lo que no se incluyeron en el estudio, cabe mencionar que estos tres pacientes fueron diagnosticados durante el año de 1998 de un total de 7 ingresos, dado este hallazgo y su repercusión sobre los resultados y el análisis de los mismos, se decidió excluir éste año del análisis. De un total de 89 pacientes con diagnóstico de LMA durante el período 1999 a 2002, 18 casos (20.22%) pertenecen al subtipo de LMA M3, quedando 16 incluidos en la muestra, 11 (68.75%) residían en el Edo. de México, y 5 (31.25%) en el DF. Cinco pacientes femeninos (31.25%), y 11 masculinos (68.75%), con una relación 2:2 :1. Se observó una variación estacional en la presentación de los casos con una mayor frecuencia en la temporada de otoño (56.25%) y solo un caso durante el invierno equivalente al 6.25%. La edad mínima de presentación fue 4 meses de edad, y la máxima de 15 años, con una mediana de 10.5 años, la frecuencia fue mayor en el grupo de los adolescentes con 7 pacientes (43.75%). El número de ingresos por años y la incidencia fue la siguientes: 1999 con 4 casos e incidencia de 2.9×10^6 , 2000 con 5 casos e incidencia de 3.4×10^6 , 2001 con 5 casos e incidencia de 3.2×10^6 y en el 2002 solo 2 casos e incidencia de 1.2×10^6 .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Conclusiones: 1) La frecuencia de LMA M3 en nuestra población fue del 20% de las LMA, semejante a lo reportada en series latinas y que supera a poblaciones sajonas. 2) La incidencia de LMA M3 en una subpoblación del Estado de México y Distrito Federal fue en promedio de 2.67 por 10⁶ habitantes por año, de los años 1999 al 2002, incidencia significativamente menor a la de 41 por 10⁶ habitantes por año, reportada en población pediátrica Latina en Lima Perú. 3) La incidencia de LMA M3 en una subpoblación del Edo. de México (2.4 por 10⁶/año) fue menor a la de una subpoblación del Distrito Federal de (3.3 por 10⁶/año), de los años 1999 al 2002. Se encontró mayor incidencia en el área urbana, en la cual hay mayor número contaminantes ambientales, fue más frecuente en varones y en el grupo de adolescentes en la muestra estudiada. Se continuará el estudio para ver la tendencia en la incidencia por año. Se propone ampliar el estudio a toda la población del Distrito Federal y Estado de México.

Palabras clave: LMA= Leucemia mieloblástica aguda
LMA M3= Leucemia promielocítica aguda
Incidencia

INSTITUTO
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEÓRICO

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. La falla de los mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente. Las células malignas individuales maduran con lentitud y de manera incompleta, el tiempo de su ciclo celular a menudo es prolongado y la mayoría de dichas células incompetentes sobrevive más que las normales, sin cumplir con su misión ordinaria. La proliferación descontrolada de estas células en la médula ósea, el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de los órganos de la economía son los mecanismos principalmente responsables de los efectos devastadores de la enfermedad. ⁽¹⁾

La leucemia promielocítica aguda fue descrita por Hillestad en 1957 y Bernard en 1959, siendo un subtipo de las leucemias no linfoblásticas o leucemias mieloblásticas agudas (LMA), de acuerdo a los criterios de clasificación del grupo FAB (French-American-British); éste subtipo de leucemia llamado M3 (LMA M3) se caracteriza por la presencia de células inmaduras parecidas a los promielocitos normales. ^(2,3)

La letalidad media anual de la leucemia aguda es de 3 a 5 casos por cada 100 000 habitantes y hay una tendencia notable al aumento del padecimiento. En los niños, las leucemias agudas son la causa más frecuente de muerte por neoplasia. ⁽⁴⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La frecuencia con que se presentan las neoplasias malignas en los niños depende del país en donde se estudien. Así por ejemplo, en los niños norteamericanos y europeos los tres primeros lugares corresponden a las leucemias que se encuentra entre 30 y 36%, los tumores del sistema nervioso central (SNC) se encuentran entre el 18 al 28% y los linfomas están entre 8 al 12 %; en niños latinoamericanos, la frecuencia de presentación es con un porcentaje de leucemias entre el 30 y 33%, el de linfomas entre 15 y 23% y el de tumores del SNC entre 8 y 15%. En los países asiáticos como Japón y China el porcentaje de leucemias se encuentra entre 38 y 40%, el de linfomas entre 7 y 10% y el de tumores del SNC entre el 15 a 21%. En México sólo contamos con reportes aislados de hospitales que atienden este tipo de problemas y no existe información sobre la frecuencia de las neoplasias malignas en niños de provincia.^(4,5)

La leucemia mieloblástica aguda es responsable del 15-20% de los casos de leucemia en la infancia diagnosticados anualmente en los Estados Unidos.⁽⁶⁾ La leucemia promielocítica aguda comprende aproximadamente el 10% de las leucemias agudas en los adultos⁽⁷⁾, algunos autores como DeSalvo reportan hasta el 13%⁽¹³⁾, la edad media de presentación es la cuarta década de la vida, se ha reportado en series en pacientes jóvenes, menores de 50 años (serie realizada en adultos); en el paciente pediátrico su presentación es baja⁽⁸⁾, de tal manera se reporta en el grupo pediátrico una frecuencia entre el 0-2 % de todas las leucemias agudas. Sin embargo en los últimos 20 años se ha observado un incremento importante en la incidencia de la LMA M3⁽⁹⁾, registrando 20% de las leucemias mieloblásticas agudas, e inclusive hasta un 30% y principalmente en el subtipo microgranular (M3v) con el 25% de las M3, estas observaciones se han realizado principalmente en poblaciones del sur de América y en algunos países europeos como Italia.⁽¹⁰⁾

Chan y colaboradores publicaron en 1981 una serie de 16 pacientes menores de 17 años en un estudio prospectivo realizado en un centro médico de Nueva York en el que encontraron una frecuencia de 4 a 7% de las leucemias en general y un 13% para las mieloblásticas.⁽⁸⁾ Douer y colaboradores reportaron un inexplicable aumento de la frecuencia de LMA M3, principalmente en latinos e hispanos, encontrando estos mismos resultados en estudios realizados en Nicaragua, Brasil, Venezuela e Italia.⁽⁹⁾ En la ciudad de Lima (Perú) se ha referido una incidencia hasta 4.1/100 000 habitantes, con una población de 6 343 323 habitantes para julio de 1993.^(1,7,11) En el Occidente de Venezuela en una serie retrospectiva de 213 expedientes de pacientes con diagnóstico de LMA M3, de 1982 a 1987, De Salvo y colaboradores reportaron una frecuencia de esta leucemia del 2% en niños y de 3 al 5% en adultos, pero en su revisión comentan series con frecuencias tan altas como el 13%.⁽¹³⁾

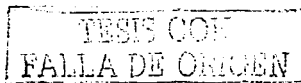
Diversas publicaciones han enfatizado el papel que juegan las exposiciones ambientales y laborales, así el contacto con ciertos contaminantes tales como el bimotoxano usado en para el tratamiento de la psoriasis o el inhibidor de la topoisomerasa II, agente empleado en el tratamiento oncológico, pueden favorecer la aparición de LMA M3. Respecto a la dieta, se ha postulado que la ingesta de vitamina A propicia el crecimiento y diferenciación celular, explicando como las modificaciones en el aporte es causa potencial de alteraciones en los receptores del ácido retinóico, lo cual favorece a la aparición esta leucemia.⁽¹²⁾

Al sur de Los Ángeles, California (Estados Unidos), en un centro médico universitario Douer y colaboradores describieron una elevada frecuencia de todas las leucemias mieloblásticas agudas de un 24 al 40%, en comparación con reportes previos de 5 al 15%; la probable explicación que se dio a este incremento fue la presencia de una numerosa población latina joven que acude a esta

unidad, la cual como grupo étnico tiene mayor riesgo para desarrollo de LMA M3.⁽¹²⁾ Estudios previos ya habían descrito la alta incidencia de leucemia promielocítica en Centro y Sudamérica así como en África,^(9,10,13) y más elevada aún en pacientes pediátricos.⁽¹²⁾ En la serie prospectiva realizada por Douer en Latinos, encontró una alta frecuencia de la traslocación t(15;17), de hasta el 100%, por lo que se postula que la afectación genética (rupturas cromosómicas, mutaciones, etc.) favorece la presencia de dicha mutación, así como la aparición de algunos otros marcadores genéticos; la mezcla de razas es un factor potencial en el desarrollo alteraciones cromosómicas⁽¹²⁾, en México se ha descrito que la población mestiza muestra un componente del 56% de genes indígenas, 40% de genes de blancos y 4% de genes de negros, lo cual evidencia la gran diversidad genética⁽¹¹⁾; es interesante señalar que algunos autores han comunicado que para el desarrollo de ésta variedad de leucemia es necesaria la presencia de la traslocación t(15;17), otras alteraciones cromosómicas se han descrito tales como la t(11;17) y la t(5;17), que son variantes de la t(15;17) y que favorecen la generación del gen RAR- α /PLZF el cual también condiciona la presencia de modificaciones en los receptores del ácido retinóico.⁽¹²⁾ Factores ambientales tales como la latitud geográfica que añaden el concepto de "geografía hematológica", han identificado una mayor prevalencia en poblaciones latinas portadoras de leucemia mieloblásticas M3 y M7, y en contraparte una menor prevalencia de leucemia aguda linfoblástica pre-B, leucemia de células peludas y leucemia linfocítica crónica, apoyando más aun la alta frecuencia de M3 en este grupo étnico.^(8, 12,13)

La relación hombre-mujer es de 1:1 en adultos, mientras que el paciente pediátrico se ha observado una relación de hasta 5:1 mujer-hombre.⁽⁸⁾ En cuanto a la raza, se ha encontrado mayor prevalencia en latinos y en negros o en áreas geográficas definidas de esta misma raza.⁽¹³⁾

Desde el punto de vista pronóstico, en términos generales, puede decirse que, con los tratamientos antileucémicos modernos, alrededor del 90% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), sobre todo los niños, logran la remisión completa de la enfermedad y que más del 60% de ellos lograrán sobrevivir más de 5 años después del diagnóstico, libres de enfermedad. En cambio en el caso de los pacientes con LMA, la probabilidad de lograr la remisión completa es de 60 a 70% y la supervivencia a 5 años es de aproximadamente 20%. En consecuencia, es claro que los pacientes con LMA tienen un pronóstico mucho más sombrío que los pacientes con LLA. Existe notable mejoría en los resultados terapéuticos a largo plazo en las leucemias agudas mieloblásticas, aunque las posibilidades de remisión completa y sostenida son menores, al orden de 15 a 40% a cinco años. La leucemia aguda promielocítica requiere de un tratamiento muy diferente por los rearrreglos en los receptores alfa del ácido retinoico secundarios a las formaciones del gen quimérico PML/RAR-alfa resultante de la traslocación cromosómica t(15;17), que codifica la producción de un receptor alfa mutado para el ácido retinoico, mismo que no responde en forma normal a manejos convencionales, pero lográndose grandes avances en la actualidad con el empleo de ácido transretinoico (ATRA) para la inducción a la remisión de esta patología lográndose exitosamente hasta en el 90% de los pacientes, y se ha logrado sostener dicha remisión con el empleo de antraquinones (Idarubicina) asociados en el manejo de consolidación y mantenimiento, con lo que se está mejorando la supervivencia de estos pacientes.^(14,15) Siendo de interés referir que las principales causas de morbilidad se asocian a la hiperleucocitosis y a la coagulopatía severa siendo la hemorragia en el SNC y pulmonar las principales causas de muerte, mayormente en los primeros 10 días seguidos al diagnóstico.⁽⁸⁾



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

En México, se ha estudiado escasamente la epidemiología de las neoplasias malignas en los niños; sólo existen reportes aislados de algunos hospitales que describen experiencias particulares, lo cual no ofrece una revisión integral en los niños mexicanos. Se observa un rápido e inexplicable crecimiento de la incidencia de la LMA M3 en pacientes latinos e hispanos en los últimos 20 años ^(5,9,11), que podría estar en relación con exposiciones ambientales y laborales así como diferencias con relación al área geográfica. Ante la falta de información de la incidencia de leucemia promielocítica aguda en pacientes pediátricos en nuestro medio y en la literatura Internacional, consideramos importante la realización de un estudio epidemiológico en una subpoblación de México.

PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de LMA M3 en niños del Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

GENERAL:

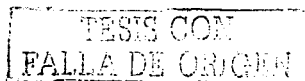
Conocer la incidencia de LAM M3 en niños del Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

En el servicio de Hematología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza se realizó un estudio de cohorte, retrolectivo, transversal y descriptivo, que incluyó a los pacientes portadores de LMA M3 ingresado al servicio en el periodo de enero de 1998 y hasta diciembre de 2002. Previo al inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Bioética

Pacientes: se seleccionaron los expedientes de pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de leucemia promielocítica (LMA M3) tratados en Servicio de Hematología Pediátrica. Los nombres de los pacientes fueron extraídos de la lista del total de leucemias de ingresos al servicio, que se lleva en forma prospectiva, conforme se van diagnosticando los pacientes; la lista fue cotejada con los reportes de médula ósea y en el Laboratorio de Hematología Especial, sitio en que se procesan los estudios especiales de médula ósea, todo lo anterior para verificar que estuvieran incluidos todos los pacientes motivo del estudio y evitar sesgo. Se incluyeron a los pacientes que cubrían los siguientes criterios: paciente con diagnóstico de leucemia mieloblástica M3, menores de 16 años, hombres y mujeres, que residieran en Distrito Federal y Estado de México; y expedientes que cuenten por lo menos con el 80% de la información. No se incluyo a pacientes de los que no se encontró las laminillas en las que se realizó el diagnóstico o bien no se contara con la información completa en sus expedientes.



Variable de resultado: Leucemia promielocítica aguda: Es un subtipo de las leucemias agudas no linfoblásticas, llamada M3 de acuerdo con la clasificación del FAB, (LMA M3). Se revisaron las laminillas de todas las leucemias mieloblásticas por dos de los investigadores para corroborar el diagnóstico morfológico mediante la presencia de células inmaduras en el aspirado de médula ósea con características de promielocitos en más de un 25%. El indicador fue número de casos de LAM M3.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se resumieron mediante porcentajes, las cuantitativas de acuerdo a su distribución o por ser cuantitativas discretas con mediana. La fórmula para cálculo de incidencia utilizada fue la siguiente:

$$\text{INCIDENCIA} = \frac{\text{No. de casos nuevos de la enfermedad durante un periodo de tiempo}}{\text{No. de personas en riesgo durante ese periodo de tiempo}}$$

Al ser un estudio de incidencia, se incluyeron a todos los pacientes portadores de leucemia promielocítica con diagnóstico de novo, por un periodo anual; se tomó como denominador a la población asegurada menor de 16 años del Estado de México y de dos delegaciones del Distrito Federal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Características generales de los pacientes:

En el servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre del 2002, se atendieron un total de 25 pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda. Del total de pacientes detectados, dos no cumplieron con los criterios de inclusión, al no ser residentes del Distrito Federal o del Estado de México. De los 23 pacientes restantes, no se logró recuperar el expediente del archivo clínico de tres casos (13%), motivo por el cual fueron excluidos del estudio, cabe mencionar que estos tres pacientes fueron diagnosticados durante el año de 1998, de un total de 7 ingresos para dicho año, siendo equivalente a un 42.8% de los pacientes diagnosticados en dicho año; dado este hallazgo y su repercusión sobre los resultados y el análisis de los mismos, se decidió excluir el año de 1998 de este estudio por el sesgo que se puede condicionar al no interpretarse los datos completos, siendo este el motivo por el cual solo se comentaran los resultados tomando en cuenta los años de 1999, 2000, 2001 y 2002.

De un total de 89 ingresos al servicio de hematología pediátrica, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, 18 casos (20.22%) pertenecen al subtipo de leucemia promielocítica aguda, quedando formada la muestra por 16 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Es importante resaltar que las variedades M3, M4 y M5, fueron las que obtuvieron mayor porcentaje de presentación de todas las leucemias mieloblásticas. (figura 1)

Las características epidemiológicas encontradas en los expedientes estudiados fueron las siguientes:

De acuerdo al sitio de residencia el 68.75% de la muestra (11 pacientes), están establecidos en el Estado de México, siendo la mayor parte de la muestra, ya que en el CMN la Raza atendemos a toda la población asegurada de dicha entidad y solo a dos delegaciones de Distrito Federal que proporciona el 31.25% restante, es decir 5 pacientes.

En relación con el género, el 31.25% de la población, 5 pacientes, eran femeninos, mientras que el 68.75%; es decir 11 pacientes, eran masculinos. Con una relación de 2.2 varones por cada mujer. (Figura 2)

La edad mínima de presentación fue 4 meses de edad, y la máxima de 15 años, con una mediana de 10.5 años. Se obtuvieron dos modas, 10 y 12 años. Ahora, dividiendo a la población en grupos etáreos según edad es importante resaltar que en la etapa neonatal no se presentó ningún caso, aumentado la frecuencia en relación con la edad, con la mayor frecuencia en el grupo de los escolares con 6 casos (37.50%), y en los adolescentes 7 pacientes que corresponde al 43.75% de la población (Figura 3).

Se observó una variación estacional en la presentación de los casos con una mayor frecuencia en la temporada de otoño (56.25%) y solo un caso durante el invierno equivalente al 6.25% de la muestra (Figura 4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De los 16 casos , 7 (43%) de ellos fallecieron durante el periodo de estudio, lo que equivale al 43.75% de supervivencia global. Las causas de muerte fueron complicaciones propias de la enfermedad tales como son coagulopatía y hemorragia, de ésta última, la localizada a nivel del sistema nervioso central, fue la más frecuente. Las características generales de los pacientes por año de estudio se muestran en la tabla 1.

La incidencia, tomando en cuenta la población pediátrica derechohabiente al IMSS en el Distrito Federal y el Estado de México, de acuerdo al "Censo de población adscrita a medicina familiar" de los años 1999, 2000, 2001 y 2002, se muestra en la tabla 2. Por último observamos en la tabla 3, las diferencias encontradas en las incidencias, entre la población residente del Distrito Federal y la del Estado de México.

DISCUSIÓN

En los niños, la leucemia aguda es la causa más frecuente de muerte por neoplasia. La leucemia mieloblástica aguda ocupa en el pacientes pediátrico el 20% de los casos del total de las leucemias, mientras que la linfoblástica ocupa hasta el 75% de los casos. La leucemia promielocítica aguda comprende aproximadamente el 10% de todas las leucemias agudas en el adulto⁽⁷⁾, y un 20% de todas las leucemias mieloblásticas agudas en los niños según reportes en los últimos 20 años, principalmente en poblaciones latinas⁽¹²⁾, mientras que en países como Estados Unidos la frecuencia en el paciente pediátrico es de 6.2 a 8.7%. En nuestro estudio encontramos que del total de ingresos al servicio con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, el 20.22% correspondió a la variedad M3 o promielocítica, un porcentaje elevado y similar a lo descrito en la literatura internacional en población la población latina.

Respecto a la incidencia, encontramos que no hubo gran variación por año, con un promedio de 2.67 por 10⁶ habitantes por año, siendo menor a lo reportado en Lima Perú de 41 por 10⁶ habitantes por año en población que incluye adultos y niños.

Ahora bien las diferencias entre las incidencias reportadas por año entre el Distrito Federal y Estado de México, evidencian diferencias marcadas: la mayor la incidencia en el Distrito Federal se observó en los años de 1999 y 2001 con cifras de hasta 5.9 y 5.0 por 10⁶ habitantes por año respectivamente, la mayor incidencia encontrada para el Estado de México de 3.7 por 10⁶ habitantes por año en el año 2000, cabe mencionar que para el año 2002 en el Distrito Federal no se reportó ningún caso de LMA M3; en general es marcada la mayor incidencia de esta variedad de leucemia en el Distrito Federal que en el Estado de México. Habrá que valorar la

multicausalidad como factor determinante, así mismo las diferencias entre el número de residentes entre una y otra área, haciendo hincapié en las principales actividades económicas de estas dos entidades del país; que son agricultura, ganadería e industria, tomando en cuenta todos los agentes agroquímicos y contaminantes a los cuales se encuentra expuesta ésta población. De todas las leucemias la mieloblástica aguda es la que muestra mayor asociación con la exposición a la radiación y a las toxinas. El benceno es el principal y más conocido leucemógeno químico, se asoció a LMA a principios del siglo XX, en estos casos es característico un período prodrómico de aplasia de la médula ósea con anormalidades citogenéticas. El potencial leucemógeno de la radiación es conocido por los radiólogos desde hace muchos años; sin embargo, la mayor parte de la documentación procede de estudios de los sobrevivientes de las bombas atómicas arrojadas sobre Japón. Se sabe que tras la exposición directa a radiaciones ionizantes, el riesgo de LMA aumenta 50 veces, alcanzando su máximo valor entre 5 a 7 años más tarde y persiste durante 14 años. ⁽¹⁷⁾

Se conoce que la relación hombre-mujer es de 1:1 en adultos, mientras que en los pacientes pediátricos se ha observado una relación de hasta 5 hombres por cada mujer ⁽⁸⁾. En nuestro estudio encontramos predominio en el sexo masculino, aunque con una relación menor a la reportada en otras series pediátricas ⁽⁸⁾, de 2.2 hombres por cada mujer. El predominio en el género masculino hace pensar en la posibilidad de factores hormonales que intervengan en la génesis del desarrollo de esta variedad de leucemia, con probables efectos de los estrógenos y andrógenos en el curso de esta patología. En nuestro grupo de estudio al igual que en lo reportado en literatura se encuentra una mayor frecuencia en los adolescentes, edad en la que ocurren los mayores cambios de tipo hormonal. Dentro de los agentes epigenéticos carcinógenos se encuentran las hormonas, las cuales alteran sobre todo el equilibrio y la diferenciación del sistema endocrino, a menudo actúan

como promotores; generalmente no son genotóxicas, pero hormonas tales como el dietilestilbestrol o el estradiol lo pueden llegar a ser. Se ha observado que las elevaciones en cifras de estrógenos o andrógenos no unidos a globulinas fijadores predispone alteraciones neoplásicas. Los elementos nutritivos, especialmente grasas, proteínas y fibras, cumplen una función importante en el metabolismo y equilibrio endocrinos. Una dieta pobre en grasa durante la etapa de la pubertad puede ocasionar un importante desequilibrio.⁽¹⁷⁾

Se ha asociado a la génesis de las leucemias la falla de los mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre debido a cambios en los genes reguladores. La activación de oncogenes como el *MLL*, *MYC*, *ABL*, *BCL-2* y *RAS*, al igual que la formación de genes quiméricos como *BCR/ABL* (leucemia linfoblástica aguda), *PML/RAR-α* (LMA M3) o *AML1/ETO* (leucemia mieloblástica aguda) probablemente es multifactorial.⁽¹⁾

La edad promedio de presentación reportada en la literatura es en la cuarta década de la vida, por lo cual hablamos de una patología prácticamente de presentación en la vida adulta; en el grupo pediátrico, se ha reportado ésta entidad como una patología rara, con estudios que reportan frecuencias en el grupo de los adolescentes de hasta un 30%, por lo que se considera el grupo mayormente afectado en pediatría⁽¹⁰⁾; estos resultados son muy similares a lo encontrado en nuestra serie en la que, la mediana en la edad de presentación es 10.5 años.. Es de sumo interés resaltar la presencia de un paciente de tan solo 4 meses de edad, lo cual permite ver que es una patología que se puede presentar desde etapas tan tempranas como lo son el periodo de la lactancia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Así mismo es de interés comentar que el mayor número de casos se diagnosticó durante la etapa de otoño, sin encontrar en la bibliografía algún antecedente. En esta época del año es cuando se presentan gran número de infecciones virales, por lo que podría tener una probable asociación con el conocido efecto oncogénico de las infecciones de tipo viral. Algunos virus pueden generar leucemias: entre ellos es posible mencionar a los retrovirus como HTLV-I y HTLV-II, que tienen semejanzas con el virus HIV-1. Estos virus pueden alterar en forma tan profunda el funcionamiento del desarrollo de las células, convirtiéndola, de una célula normal en una neoplásica; se ha observado como los virus RNA favorecen la expresión de los oncogenes y los DNA alteran la función de los genes supresores. El *MYC* es un gen viral que "inmortaliza" a una célula y favorece su replicación pero no así su maduración. Los virus RNA no destruyen a la célula hospedera, la utilizan para su reproducción y después generan cambios en ésta, siendo éste el patrón básico de la lesión causada en la leucemia inducida por virus. Los virus ordinarios de la leucemia contienen tres genes necesarios para su replicación: *gag*, *pol* y *env*. Los retrovirus humanos (HTLV) tienen una distribución mundial, con núcleos de enfermedad en ciertas áreas geográficas, como lo son en sur de Japón y la cuenca del Caribe, en la cual nos encontramos situados: aunque menos del 1% de la población mundial tienen anticuerpos contra HTLV-1, en un área endémica más del 10% de los habitantes dará resultados seropositivos y el anticuerpo puede encontrarse en el 50% de los familiares de enfermos de leucemia. Los adenovirus son modelos importantes para estudiar mecanismos moleculares mediante los cuales los virus DNA tumorales usurpan los procesos de control de proliferación celular. Los herpesvirus (citomegalovirus, herpes simple y Epstein-Barr) tienen relación en la génesis del linfoma no Burkitt. ⁽¹⁶⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La letalidad media anual de la leucemia aguda es de 3 a 5 casos por cada 100 000 habitantes, en nuestra muestra se encontró una mortalidad global de 43% siendo la causa principal de defunción, la hemorragia a nivel del sistema nervioso central, secundaria a coagulopatía, propia en la evolución natural de esta patología. Lo cual nos obliga a realizar diagnóstico temprano e instaurar tratamiento oportuno y eficaz para disminuir las complicaciones propias de ésta patología. Actualmente el uso de ácido transretinoico (ATRA), produce remisión completa en el más del 90% de los casos, el cual incrementa su eficacia si es asociado a quimioterapia inmunosupresora, lo cual abre una gran puerta al manejo de este tipo de pacientes. Siendo todo esto de gran utilidad para el médico general, pediatra y hematólogo, ya que es un problema médico con grandes repercusiones al cual no estamos enfrentado más día con día en nuestros niños.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1. La Frecuencia de la leucemia promielocítica en nuestra población fue del 20% de las leucemias mieloblásticas, semejante a lo reportada en series latinas y que supera a poblaciones sajonas.
2. La incidencia de la leucemia promielocítica en una subpoblación del Estado de México y Distrito Federal fue en promedio de 2.67 por 10⁶ habitantes por año, de los años 1999 al 2002, incidencia significativamente menor a la de 41 por 10⁶ habitantes por año, reportada en población pediátrica Latina en Lima Perú.
3. La incidencia de la leucemia promielocítica en una subpoblación del Estado de México de 2.4 por 10⁶ habitantes por año, fue menor a la de una subpoblación del Distrito Federal de 3.3 por 10⁶ habitantes por año, en los años 1999 al 2002.
4. Se encontró mayor incidencia de leucemia promielocítica en el área urbana, en la cual hay mayor número contaminantes ambientales.
5. La leucemia promielocítica fue más frecuente en varones y en el grupo de adolescentes en la muestra estudiada.
6. Se continuará el estudio para ver la tendencia en la incidencia por año.
7. Se propone ampliar el estudio a toda la población del Distrito Federal y Estado de México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

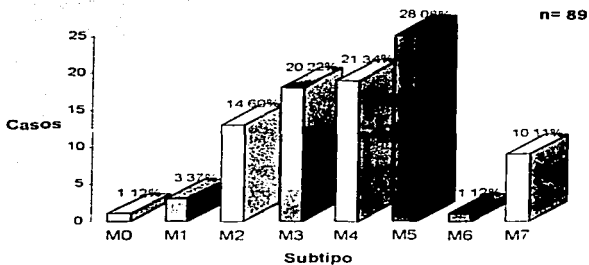
- (1) Ruiz Argüelles Guillermo. Fundamentos de Hematología. 2º edición. México: Panamericana, 1998 : 180-97
- (2) Degos L. Acute promyelocytic leukemia: a first model for multiple processes. Seminars in hematology 2001; 38 : 1-3
- (3) Avvisati G, Lo Coco F, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia : clinical and morphologic features and prognostic factors. Seminars in hematology 2001 ; 38 : 4-12
- (4) Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martínez E, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp Infant Mex 1996; 52 : 57-66
- (5) Mejía-Arangure J, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Ríos R, et al. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City : 1982 - 1991. Arch Med Res 1996; 27 : 223-27
- (6) Behram R. Tratado de Pediatría Nelson. 16º edición. México : McGraw-Hill•Interamericana, 2000 : II : 1686-90
- (7) Warrell R, De Thé H, Wang Z, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 1993; 329 : 177-88
- (8) Chan K, Steinherz P, Miller D. Acute promyelocytic leukemia in children. Med Pediatr Oncol 1981; 9 : 5-15
- (9) Cantú-Rajoldi A, Biondi A, Head D, et al. Diagnosis and incidence of acute promyelocytic leukemia (FAB M3 and M3 variant) in childhood. Blood 1993; 81 : 2209-11.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- (10) Ruiz-Argüelles G. Promyelocytic leukemia in mexican mestizos. Blood 1999; 90 :348-349
- (11) Otero J, Santillán S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos acute myeloid leukemia. Blood 1996; 88 : 377
- (12) Douer D, Preston-Martín S, Chang E. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos with acute myeloid leukemia. Blood 1996 ; 1 : 308-13 .
- (13) De Salvo L, Weir J, Gómez-Sánchez O, et al. Leucemia promielocítica aguda en el occidente de Venezuela. Sangre 1989; 34 : 329-31
- (14) Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a grupo italiana malattie ematologiche maligne dell'adulto (GIMEMA) pilot study. Blood 1996; 88 : 1390-98
- (15) Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR alfa-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicina (AIDA) therapy. Blood 1997; 90 : 1014-21
- (16) Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología médica. 14º ed. Manual Moderno. México, 1992 : 595-615
- (17) Murphy G, Lawrence W, Lenhard R. Oncología clínica. 2º ed. OPS. México, 1996 : 11-44

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 1. Distribución de pacientes portadores de LMA por subtipos en el Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza, 1999-2002.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

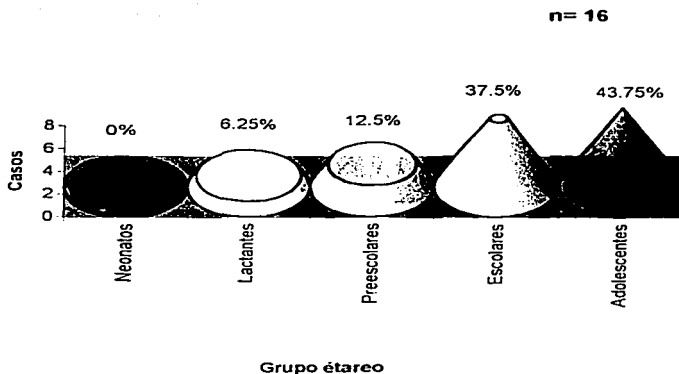
Figura 2. Distribución según género.

n= 16



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3. Distribución por grupo etáreo de presentación.

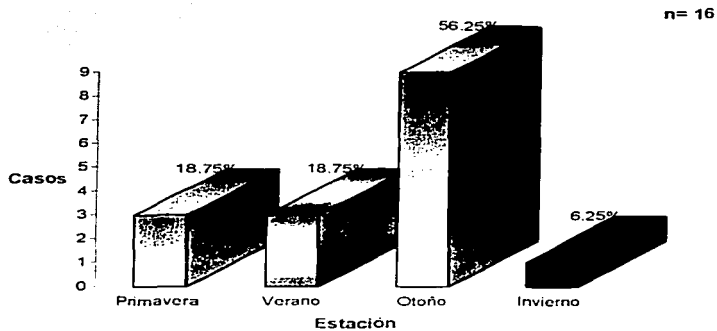


- ❖ Neonatos: 0 a 28 días de vida
- ❖ Lactante: 1 mes a 2 años
- ❖ Preescolar: 2 a 5 años
- ❖ Escolar: 2 a 11 años
- ❖ Adolescentes: 12 a 15 años

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Figura 4. Distribución según presentación por variación estacional



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Características de la población por año de estudio.

| Año | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | Total |
|--------------------------|--------|--------|--------|------|-------------|
| Número de pacientes | 4 | 5 | 5 | 2 | 16 |
| Relación por género, H:M | 3:1 | 4:1 | 3:2 | 1:1 | 67.5 : 22.5 |
| Edad (mediana en años) | 10.5 | 10 | 12 | 8 | 11 |
| Mortalidad n (%) | 1 (25) | 3 (60) | 3 (60) | 0 | 3 (44) |

Tabla 2. Incidencia de LMA M3 en niños registrados en el IMSS atendidos en el CMN La Raza en el Estado de México y una subpoblación de la Ciudad de México.

| Año | Menores de 15 años * | Casos ψ | Incidencia Por 10 ⁵ hab/año |
|------|----------------------|--------------|--|
| 1999 | 1 345 560 | 4 | 2.9 |
| 2000 | 1 455 165 | 5 | 3.4 |
| 2001 | 1 551 567 | 5 | 3.2 |
| 2002 | 1 590 040 | 2 | 1.2 |

* El número actual de niños (0-15 años) registrados en el IMSS en la Ciudad de México y el Estado de México atendida en el CMN La Raza; obtenida del Censo de Población Adscritas a Médico Familiar, IMSS.

ψ Número de casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA M3 en el departamento de Hematología pediátrica del CMN La Raza.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. En la siguiente tabla se muestra las diferencias entre la población del DF y del Estado de México:

| Año | Estado de México | | | Distrito Federal | | |
|------|----------------------|--------------|--|----------------------|--------------|--|
| | Menores de 15 años * | Casos Ψ | Incidencia por 10 ⁵ hab/año | Menores de 15 años * | Casos Ψ | Incidencia por 10 ⁵ hab/año |
| 1999 | 1 009 390 | 2 | 1.9 | 336 170 | 2 | 5.9 |
| 2000 | 1 077 365 | 4 | 3.7 | 377 800 | 1 | 2.6 |
| 2001 | 1 153 964 | 3 | 2.5 | 397 603 | 2 | 5.0 |
| 2002 | 1 186 432 | 2 | 1.6 | 403 608 | 0 | 0.0 |

* El número actual de niños (0-15 años) registrados en el IMSS en la Ciudad de México y el Estado de México atendida en el CMN La Raza; obtenida del Censo de Población Adscritas a Médico Familiar, IMSS.

Ψ Número de casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA M3 en el departamento de Hematología pediátrica del CMN La Raza

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA

Nombre _____ Afiliación _____

Dirección y teléfono : _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha Dx: _____

AMO: (reporte de LMA M3)

Si el paciente fallece anotar fecha y causa , etapa del tratamiento y si se encontraba con actividad la leucemia .

Fecha de muerte:

Causa de muerte :

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN