

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"EPIDEMIOLOGIA Y COMPORTAMIENTO DE
ALGUNOS FACTORES PRONOSTICOS AL
MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN LA LEUCEMIA
MIELOBLASTICA AGUDA (LMA) EN PACIENTES
PEDIATRICOS"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. LORENA LIZARRAGA PAULIN

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DEL CAMPO MARTINEZ



IMSS

MEXICO, D. F.

MARZO 2002



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.


DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA
DEL HOSPITAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"


DR. MARIO GONZALEZ VITE

COORDINADOR DE MEDICOS RESIDENTES DE PEDIATRIA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA
HOSPITAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Ma. De los Angeles Del Campo Mtz.

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DEL CAMPO MARTINEZ

INVESTIGADOR PRINCIPAL
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

AGRADECIMIENTOS

*A DIOS, POR LA MARAVILLOSA EXISTENCIA
QUE ME HA DADO; LLENA DE AMOR Y DE
PERSONAS CON QUIENES COMPARTIRLO
DESDE EL MOMENTO EN QUE NACI*

*A MIS PADRES; POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO
Y ENTREGARME LOS MEJOR DE ELLOS
IMPULSANDOME A SALIR ADELANTE*

*A ELSA Y EVA GUADALUPE, POR EL
CARIÑO, LA CONFIANZA Y TODA LA
ALEGRIA QUE ME HAN DADO*

*A EDGAR, POR SU AMOR, COMPAÑÍA
Y COMPRESION, QUE HAN DADO COMO RESULTADO
LA ESPERANZA DE UNA NUEVA VIDA*

*A MIS PROFESORES, POR SUS
INVALUABLES ENSEÑANZAS*

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20

TITULO: Epidemiología y comportamiento de algunos factores pronósticos al momento del diagnóstico en leucemia mieloblástica aguda en pacientes pediátricos.

OBJETIVO: Identificar aquellos factores que se relacionaron con la sobrevida de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA, y que por lo tanto, pueden considerarse pronósticos en la evolución de la enfermedad.

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron los expedientes de 37 pacientes pediátricos (1-16 años) a quienes se les diagnosticó LMA (en cualquiera de sus clasificaciones) entre 1994 y 2001, y recibieron manejo en el servicio de Hematología Pediátrica. Se excluyeron aquellos pacientes cuyos expedientes clínicos no se encontraron o bien, se encontraban incompletos; así como en quienes existió duda en el diagnóstico de LMA. Los datos se obtuvieron a través de la hoja de recopilación de datos, y fueron analizados mediante estadística descriptiva e inferencial.

RESULTADOS: Se encontró una mayor frecuencia de presentación en los subtipos M3 (32.4%) y M5 (21.6%); la mortalidad fue también mayor en estos grupos. En relación a la edad, se encontró una media de 8.8, mediana de 9 y moda de 12 años; se encontró la mayor frecuencia de LMA en el grupo de >10 años, también en este grupo se presentó la mayor mortalidad. En relación al sexo, los parámetros hematológicos, citogenéticos y las complicaciones asociadas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN: Diferentes autores han encontrado que al momento del diagnóstico la edad, la cuenta inicial de leucocitos y la clase histológica de la LMA son los factores pronósticos que se asocian con el tiempo de sobrevida. Nosotros, no encontramos diferencias con significancia estadística, pero sí pudimos observar cierta correlación entre la edad y el tipo histológico con la muerte precoz.

CONCLUSIONES: Se requiere el estudio de una muestra de mayor tamaño para proporcionar validez a los resultados; por otra parte, se carece también del estudio completo de todos los pacientes con LMA y de su adecuado seguimiento a través del expediente clínico, por lo que se requiere mayor énfasis en este aspecto.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas (LA) son cánceres del sistema hematopoyético que involucran, en la mayoría de los casos, una transformación maligna de las células progenitoras linfoides y mieloides y representan el tipo de cáncer más frecuente en la infancia. ⁽¹⁾

En el mundo existe controversia acerca de si en los últimos años hay un incremento en la incidencia de este padecimiento. En la ciudad de México se ha notificado un incremento en las tasas de incidencia de la LA, particularmente la leucemia aguda linfoblástica (LLA); en relación con la leucemia aguda mieloblástica (LMA) no se han señalado cambios recientes en la tasa de incidencia. ⁽¹⁾

El IMSS informó que para los años de 1992 a 1993 la tasa de incidencia de LA era de 34 por millón de niños menores de 15 años, una tasa mayor a la reportada para la ciudad de México en 1991 que era de 22 por millón en la misma población infantil. ⁽¹⁾

Esta situación ha creado inquietud en diversos grupos de hematólogos, quienes se han preocupado por estudiar a los pacientes con leucemia, y han tratado también de identificar aquellos factores que participan en el incremento en su incidencia, en la evolución clínica y en la supervivencia de los mismos.

En las décadas previas se ha observado una mejoría significativa del pronóstico de la LLA, y la sobrevida ha alcanzado hasta un 70-80%. Los niños con LMA experimentan un peor pronóstico, con promedios de sobrevida de 40-60% a pesar de la quimioterapia intensiva. Así mismo, existen diferencias en relación a la remisión completa, con fallas en la inducción de un 5 a 10% debidas a

enfermedad refractaria y toxicidad en la LMA, versus fallas en la inducción de 1-2% en LLA. ⁽²⁾

Existen estudios realizados desde 1973, en los cuales se analizaron pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda (linfoblástica ó mieloblástica), intentando establecer las variables que pudieron participar en su evolución y respuesta al tratamiento quimioterápico establecido, así como la supervivencia de los mismos después de haberse realizado el diagnóstico. ⁽³⁾ Dentro de las variables estudiadas se incluyeron edad, variedad histológica de la LA, raza, sexo, recuento de leucocitos, plaquetas y hemoglobina al momento del diagnóstico, dimensiones del hígado, dimensiones del bazo, adenomegalias, así como porcentaje de blastos, encontrando al final del estudio que las tres variables más significativas en relación al pronóstico de sobrevida fueron la edad del paciente al momento del diagnóstico, la variedad histológica de la leucemia y el recuento inicial de leucocitos; siendo otros factores también importantes la raza, el recuento plaquetario inicial, la tendencia hemorrágica y el aumento de dimensiones del hígado, bazo y ganglios. Aparentemente los factores que no tuvieron significancia pronóstica fueron el sexo, el recuento inicial de blastos en médula ósea y la hemoglobina inicial. ⁽⁴⁾

Posteriormente se observó que al comparar la sobrevida y la respuesta al tratamiento con quimioterapia de los pacientes con diagnóstico de LLA con relación a los de LMA, existían diferencias importantes entre ambos grupos, ya que en los pacientes con diagnóstico de LMA existía una mayor resistencia al tratamiento con varios quimioterápicos. Con el advenimiento de la aplicación de la citogenética para el estudio y clasificación de las leucemias, fue posible detectar algunos marcadores en la superficie de células de LMA, destacando la glucoproteína P-170, así como CD34, CD14 y CD15, que se relacionaron íntimamente con una falla de respuesta al tratamiento con quimioterápicos, y por ende, con un peor desenlace de la enfermedad independientemente de los otros factores pronósticos identificados en estudios previos. ⁽⁵⁾

Existen a su vez correlaciones entre el tipo histológico de la leucemia y los hallazgos citogenéticos, como es el caso de la LMA MO, encontrando en un estudio que, a pesar de no existir diferencias clínicas importantes entre este tipo histológico y otras LMA, el patrón citogenético parece contribuir a un peor pronóstico de este tipo de LMA., así como lo es también para los subtipos M4 y M5, que expresan antígenos de superficie comunes ⁽⁶⁾.

Estudios recientes en los que se han relacionado factores clínicos, histológicos y citogenéticos, sugieren que la edad y la presencia de anomalías del tipo 11q23 no tienen un impacto pronóstico claro, siendo más importante el elevado recuento leucocitario, el involucro del SNC, el sexo masculino y la morfología M4 y M5. Sin embargo, coinciden en señalar que se requiere de un mayor número de estudios para establecer con mayor certeza los factores pronósticos en LMA. ⁽⁷⁾

El establecimiento de factores pronósticos tiene a su vez importancia para la decisión de trasplante de médula ósea en los niños con diagnóstico de LMA, ya que éstos determinarán la posibilidad de remisión completa, recaídas y respuesta al trasplante; así mismo, dichos factores determinarán la conveniencia del trasplante y la modalidad del mismo. ⁽⁸⁾

Con base en lo descrito previamente, se consideró de gran relevancia intentar identificar aquellos factores que participaron en la evolución de los pacientes con diagnóstico de LMA en el servicio de Hematología Pediátrica de nuestro hospital, considerando que se trata de una unidad de tercer nivel, que brinda atención a pacientes provenientes de diferentes regiones del país, constituyendo así un grupo poblacional amplio, sometido a las mismas pruebas diagnósticas y a los mismos protocolos de tratamiento, con el fin de determinar aquellos factores que contribuyeron a la aparición de complicaciones o a acortar la supervivencia en este grupo de niños.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, que consistió en la revisión de los expedientes clínicos de 37 pacientes de sexo masculino y femenino; con edades de 1 a 16 años; con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda en sus diferentes variedades, quienes fueron diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza" en el período comprendido entre 1994 y los primeros 4 meses de 2001. Sólo se sometieron a revisión los expedientes que se encontraban completos, y que por lo tanto permitieron obtener toda la información requerida en la hoja de recolección de datos.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva e inferencial, con representaciones gráficas y tabulares de los datos.

RESULTADOS

Se estudiaron 37 pacientes con diagnóstico de LMA con edades entre 1 y 16 años, de los cuales 19 eran varones (51.3%) y 18 mujeres (48.7%), lo cual muestra que no existió una diferencia estadísticamente significativa en entre ambos sexos ($p=0.47$; $OR=2.04$)(Gráfica 1).



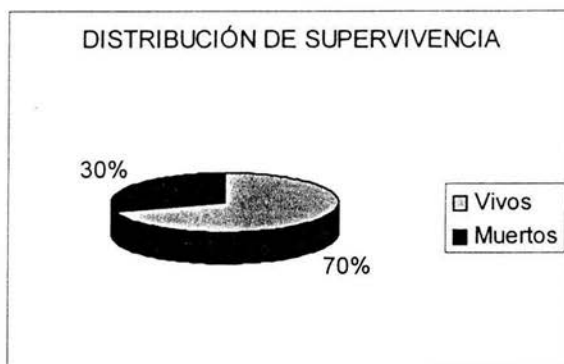
Gráfica 1.

En relación al lugar de residencia de los pacientes incluidos en el estudio, la distribución de los mismos se muestra en la tabla 1.

ORIGEN	n	%
Estado de México	25	67.6
Distrito Federal	10	27.0
Hidalgo	1	2.7
Michoacán	1	2.7
TOTAL	37	100

Tabla 1. Origen de los pacientes

Se dividió al total de los pacientes en dos grupos: vivos (26 pacientes; 70%) y muertos (11 pacientes; 29.7%) (Gráfica 2) para evaluar las variables en ambos grupos.



Gráfica 2.

Se analizaron los resultados comparando las variables estudiadas en el total de los pacientes y en el grupo de los que fallecieron. Así por ejemplo, en relación al tipo histológico, encontramos los resultados observados en la tabla 2. Como se puede apreciar, el tipo histológico que se presentó con mayor frecuencia fue M3 (32.43%), seguido de M5 (21.62%) y M4 (18.91%); en este grupo de pacientes no se registró ningún caso de M0 ni de M6. Al analizar a los pacientes que fallecieron, encontramos que el mayor número correspondió a M3 (63.6% del total de fallecidos y 58.3% de los pacientes con M3), seguido de M5 en una proporción mucho menor (18.18% del total de fallecidos, y 33.3% del total de los pacientes con M5).

Al comparar la frecuencia de M1, M2 y M7 contra M3, M4 y M5 se encontró una $p=0.64$ y $OR=2.5$

TIPO HISTOLOGICO	n	%	n	%
	TOTAL	TOTAL	FALLECIDOS	FALLECIDOS
M0	0	0	0	0
M1	3	8.1	1	9.1
M2	3	8.1	0	0
M3	12	32.43	7	63.6
M4	7	18.92	0	0
M5	8	21.63	2	18.2
M6	0	0	0	0
M7	4	10.82	1	9.1
Total	37	100	11	100

Tabla 2. Variedades histológicas

En relación a la variable edad, encontramos que el mayor porcentaje de LMA se detectó en el grupo de mayores de 10 años; incluso el mayor número de defunciones se presentó también en este grupo etario (16.2% del total de los pacientes). No hubo pacientes menores de 1 año con este diagnóstico. (Tabla 3). La media de edad fue de 8.8 años, con una mediana de 9 años, una moda de 12 años, y una SD de 4.28

GRUPO DE EDAD	n	%	n	%
	TOTAL	TOTAL	FALLECIDOS	FALLECIDOS
< 1 año	0	0	0	0
1 – 2 años	2	5.4	0	0
3 – 5 años	9	24.3	1	9.1
6 – 10 años	10	27	4	36.4
> 10 años	16	43.3	6	54.5
Total	37	100	11	100

Tabla 3. Distribución de los pacientes con LMA por grupos etarios

En relación a los parámetros hematológicos, encontramos que no existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la cuenta inicial de leucocitos (tomando en cuenta valores <100,000 vs >100,000; $p=1$); y al recuento plaquetario inicial (considerando valores <50,000 y >50,000; $p=0.4$). Tampoco hubo relevancia en los valores iniciales de hemoglobina (Tabla 4a, 4b, 4c).

LEUCOCITOS (mm ³)	n	%	n	%
	TOTAL	TOTAL	FALLECIDOS	FALLECIDOS
< 5,000	14	37.8	5	45.45
5,000 - <10,000	9	24.4	1	9.1
10,000 – 99,000	14	37.8	5	45.45
> 100,000	0	0	0	0
Total	37	100	11	100

4a

PLAQUETAS (mm ³)	n	%	n	%
	TOTAL	TOTAL	FALLECIDOS	FALLECIDOS
< 50,000	14	37.8	4	36.4
50,000 – <200,000	15	40.6	6	54.5
≥ 200,000	8	21.6	1	9.1
Total	37	100	11	100

4b

HEMOGLOBINA (g/dl)	N	%	n	%
	TOTAL	TOTAL	FALLECIDOS	FALLECIDOS
<4	3	8.15	0	0
4 – 6.9	14	37.85	6	54.5
7 – 9.9	10	27	3	27.3
≥ 10	10	27	2	18.2
Total	37	100	11	100

4c

Tablas 4a, 4b y 4c. Valores hematológicos iniciales: Leucocitos, plaquetas y hemoglobina en el total de pacientes y los fallecidos

La media de leucocitos fue de 14715, con una mediana de 6700, una SD 18001 (rango 605-73,400). En cuanto a las plaquetas, el promedio fue 109 490, la mediana de 60 000, con un rango de 5 000 a 500 000. En relación a la hemoglobina encontramos una media de 7.7, una mediana de 7.5 y SD 3.1 (rango 3.2-14.9)

En relación a los parámetros clínicos, cuya presencia se ha relacionado con un alto riesgo de muerte precoz en los pacientes con LMA, encontramos los siguientes resultados en relación a cada variedad histológica:

CLASIFICACION FAB	INFILTRACIÓN EXTRAMEDULAR		HIPERTROFIA GINGIVAL		INFECCIÓN		C. I. D.	
	T	F	T	F	T	F	T	F
M1	1/3	0/1	0/3	0/1	2/3	0/1	0/3	0/1
M2	1/3	0/0	0/3	0/0	3/3	0/0	0/3	0/0
M3	1/12	1/7	0/12	0/7	8/12	6/7	9/12	5/7
M4	2/7	0/0	0/7	0/0	2/7	0/0	0/7	0/0
M5	4/8	2/2	3/8	1/2	7/8	2/2	0/8	0/2
M7	0/4	0/1	0/4	0/1	3/4	1/1	0/4	0/1
Total	9/37	3/11	3/37	1/11	25/37	9/11	9/37	5/11

Tabla 5. Variables relacionadas con la evolución de la LMA. Se muestra para cada tipo histológico tanto el número total (T) de pacientes como el número de pacientes fallecidos (F) en quienes se presentó la variable

En la tabla previa se observan 4 variables relacionadas con una evolución desfavorable en los pacientes con diagnóstico de LMA. No figuran los subtipos M0 y M6, ya que en nuestro grupo de estudio no hubo pacientes dentro de estas clasificaciones (como puede observarse en la tabla 2).

En relación a la infiltración extramedular, encontramos que el 24.3% del total de los pacientes la presentó ($p=0.51$; $OR=2.5$), siendo el grupo más frecuente M5 (50%) seguido de M4 (28.5%); mientras que en el grupo de los fallecidos estuvo presente en el 27.3%, de los cuales el 100% de los pacientes con M5 tuvieron esta característica. Uno de estos pacientes tuvo infiltración renal y otro pancreática, mientras que un paciente M3 cursó con un cloroma intrarraquídeo..

En el aspecto infiltrativo, comentaremos particularmente la afección a algunos órganos específicos. En el caso del hígado, se encontró hepatomegalia en el 46% del total de los pacientes, y sólo en el 27% de los que fallecieron; se detectó esplenomegalia en el 32.5% del total, aunque en el 36.4% de los fallecidos. Y en cuanto a la presencia de adenomegalias, sólo se detectaron en el 8.1% del global y 9.1% de los muertos (un paciente, el cual tenía adenomegalias en 3 sitios del cuerpo).

Con respecto a la infiltración o hipertrofia gingival, se detectó sólo en el 8.1% del total de pacientes ($p=1.0$; $OR=1.2$); en el grupo de los fallecidos sólo un paciente con M5 cursó con ella.

En lo que se refiere al aspecto de infección, encontramos esta característica en el 67.6% del total de pacientes ($p=0.28$; $OR=2.81$), mientras que en los fallecidos estuvo presente en el 81.8%, siendo M3 la clase más afectada, seguida en menor proporción por M5 y M7. En este grupo, el padecimiento más frecuente al momento del diagnóstico fueron las infecciones de vías respiratorias superiores, presentes en 7 pacientes (77.7%); uno de los pacientes M3 cursaba además con una celulitis retroorbitaria izquierda, mientras que en un paciente M5 e infección respiratoria, se asoció parotiditis. El único paciente M7 cursó con una celulitis retroorbitaria derecha, y en 1 paciente M3 no se evidenció el sitio del proceso infeccioso. Cuando existió la oportunidad de contar con cultivos y medios especiales para la identificación de microorganismos, pudimos detectar a aquellos que con mayor frecuencia se encontraron en los pacientes. Dentro de las

bacterias, predominaron *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*; los agentes fúngicos incluyeron *Candida albicans* y *Aspergillus*; los virus más frecuentes fueron CMV, Hepatitis B (post-transfusionales) y varicela zoster; y finalmente, los helmintos fueron los parásitos más comunes.

En cuanto a la coagulación intravascular diseminada, la encontramos presente en el 24.3% del total de los pacientes ($p=0.091$; $OR=4.58$); en los fallecidos ocurrió en el 45.5% identificándose exclusivamente en portadores de M3, tanto en los vivos como en los fallecidos.

Una vez que hemos hecho referencia a aspectos clínicos, hematológicos y morfológicos, se comentarán los datos obtenidos en relación a aspectos genéticos y moleculares.

Solo en 8 pacientes; es decir, en el 21.6% de los expedientes evaluados pudimos encontrar reporte de cariotipo; 2 de estos pacientes correspondían al grupo de fallecidos. En algunos otros pacientes había notas que referían que el resultado estaba pendiente; sin embargo, no se contaba con el reporte aún después de un lapso de tiempo considerable para tenerlo. (Tabla 6).

VIVOS	CARIOTIPOS
1	46,XY
2	46,XX
3	46,XY/46,XY del 8p21
4	46,XX
5	46,XX
6	46,XX[8/mo] Hipodiploidia 30-40 cromosomas
MUERTOS	
1	46,XX(40%);46,XXt(9:22)(q34:q11)(30%); 33xx t(9:22)(q34:q11)(10%) Hipodiploidias 33 cromosomas (10%)
2	46,XX (90%) y poliploidias 10%

Tabla 6. Reporte de cariotipos en pacientes vivos y fallecidos

Una situación similar se encontró en relación al estudio molecular, ya que sólo 9 pacientes (24.3%) de los 37 contaban con él y en el grupo de los que fallecieron, sólo a 3 se les había realizado.

VIVOS	INMUNOFENOTIPO
1	HLA-DR; CD10, CD19, CD20, CD2, CD5, CD7, CD14, CD13, CD33, CD41, CD34
2	HLA-DR; CD45, CD17, gpP, CD34, CD5, CD3, CD7, CD19, CD22, CD110, CD13
3	HLA-DR moderados; CD13, CD33, CD38
4	HLA-DR bajo; CD34, CD3, CD7, CD10, CD19, CD34, CD33
5	CD41, CD42b, CD61, CD13, CD33, CD34
6	CD13, CD33, CD 42
MUERTOS	
1	Linfocitos CD3, CD7 Monocitos CD33, CD13 Granulocitos CD7, CD33, CD13
2	CD14, CD15, CD3, CD7, CD5, CD10, CD19, CD22, CD13
3	HLA-DR, CD19, CD10, CD3, CD7, CD5, CD14, CD13, CD15, CD33, CD34, gpP

Tabla 7. Reporte de inmunofenotipos en vivos y fallecidos

Al referirnos ahora específicamente al grupo de los pacientes que murieron, encontramos que la principal causa del deceso fue la actividad tumoral, la cual estuvo presente en el 100% de estos pacientes, además de encontrar otras complicaciones que favorecieron la muerte. Los 11 pacientes fallecieron ya recibiendo tratamiento con quimioterapia, la cual se administró según el protocolo Latinoamericano; 9 de ellos se encontraban en fase de inducción a la remisión, la cual se inició entre 2 y 4 días después de haber realizado el diagnóstico de LMA y su clasificación morfológica, y la muerte sobrevino en un período variable comprendido entre 2 y 12 semanas después del diagnóstico. Dos pacientes habían completado ya todas las fases del protocolo, sin embargo, ambos presentaron recaída a médula ósea a las 45 y 49 semanas del diagnóstico respectivamente, y a pesar de haber iniciado manejo con nuevo esquema de

quimioterapia para la reinducción a la remisión, no lograron sobrevivir en esta fase del manejo. Las causas de la muerte se muestran en la tabla 8.

CAUSA DE MUERTE	n	%
Actividad tumoral	11/11	100
Hemorragias	9/11	81.8
Sepsis	6/11	54.5
C.I.D.	4/11	36.4

Tabla 8. Principales causas de muerte.

DISCUSION

Se realizó la revisión de los casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA en un período de 7 años, con el fin de evaluar aquellos factores biológicos, hematológicos, citogenéticos y moleculares que hubieran podido influir en la evolución de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. Los posibles factores pronósticos relacionados con la evolución y la sobrevida de los pacientes con LMA ya han sido propuestos por diferentes investigadores en estudios previos. El interés por realizar el estudio en nuestra población radica en identificar las características propias que de manera predominante se involucran en el desenlace. A continuación se comentan las variables estudiadas.

Se había referido previamente que se ha observado un incremento a nivel mundial en la frecuencia de leucemias agudas, fenómeno observado también en la ciudad de México; aparentemente este aumento ha sido a expensas de leucemia linfoblástica aguda, ya que no se ha observado una modificación significativa en la leucemia mieloblástica aguda en los últimos años.⁽¹⁾

En lo que respecta al sexo encontramos que, tal y como se había reportado ya en otras series^(9,10,11,12), no hubo una diferencia significativa en la presentación de la enfermedad en ambos sexos, ya que se encontró una relación 1:1 (hombres 51.4%; mujeres 48.6%). En el grupo de los pacientes que fallecieron, encontramos un ligero predominio en varones (63.3%), reporte similar al realizado por Zippin et. al., quienes al estudiar 670 pacientes de 20 hospitales encontraron una mayor sobrevida en las mujeres⁽¹³⁾; sin embargo, en nuestro estudio no existió significancia estadística al respecto, quizás por el número de pacientes incluidos.

En relación a la edad, observamos que en nuestro grupo de estudio no hubo pacientes menores de 1 año al momento del diagnóstico, mientras que el grupo de >10 años fue el más numeroso, tal y como se ha reportado en la

literatura para este tipo de leucemia. Fue también en este grupo en donde encontramos una mortalidad mayor (54.5%); sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa con el grupo de escolares (6-10 años), al igual que se ha reportado en otras series ⁽³⁾. La media y mediana de edad fueron ligeramente mayores en relación a lo reportado en un estudio previo realizado en población mexicana, en un centro hospitalario pediátrico en el que se revisaron 159 expedientes; sin embargo, la moda fue en ambos estudios de 12 años. El rango de edad fue muy similar en ambos estudios ⁽¹⁴⁾.

Otro de los factores que se ha identificado como pronóstico es la variedad histológica de la leucemia; en nuestro estudio encontramos un pico de presentación de M3 (32.4%), seguida de M5 (21.65) y M4 (18.9%). En el estudio citado previamente en población mexicana, también se encontró un pico de M3 (26.4%); sin embargo, ésta fue seguida de M2 (19.5%) y M7 (18.2%)⁽¹⁴⁾. En relación a la sobrevida por tipos histológicos, encontramos que la mayor mortalidad se encontró en los pacientes M3 (58.3%), seguida de M5 (25%); en estudios previos no se había encontrado un predominio claro de alguno de los subtipos en los casos de defunción ⁽³⁾. Estadísticamente, no pudimos documentar estas diferencias.

La cuenta inicial de leucocitos ha sido otro de los factores considerados como pronóstico; en nuestro estudio encontramos que el 45.5% de los pacientes tenían un recuento leucocitario (mm^3) $< 5\ 000$; otro 45.5% de $>10\ 000$ a $99\ 000$ y sólo un 9% entre $5\ 000$ y $10\ 000$; no hubo pacientes con $>100\ 000$ leucocitos al momento del diagnóstico. En relación al grupo de los pacientes que fallecieron, no se observó diferencia alguna en relación a su cifra inicial de leucocitos, por lo que ésta no se catalogó como un factor pronóstico en la evolución de la enfermedad. Lo anterior difiere con los reportes de estudios previos, en los que se había encontrado que los pacientes con cifras menores a los $5\ 000$ leucocitos tenían un mejor pronóstico ^(11,15), mientras que aquellos con valores $>100,000$ cursaban con menor tiempo de sobrevida ^(11,13,15,16).

En lo referente a infiltración, específicamente hablando de hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalias en por lo menos una localización, no encontramos que hubiera una correlación entre su presencia y el tiempo de supervivencia de los pacientes, ya que en promedio un 30% de los pacientes que presentaron alguna de estas características, fallecieron. Existe controversia en relación a lo reportado en estudios previos, algunos de los cuales refieren conclusiones similares a las arrojadas en el nuestro ⁽¹¹⁾, mientras que en otros se ha reportado que la presencia de infiltración a algunos de los órganos citados se ha relacionado con un peor pronóstico y un menor tiempo de supervivencia ^(3,16,17). No obstante, es importante señalar que los períodos en los que se realizó cada uno de los estudios han diferido significativamente, y por ende muchas variables han influido en sus resultados, siendo una de ellas también el número de pacientes con diagnóstico de LMA incluidos para su estudio, el cual es más reducido en relación a los diagnosticados con LLA y características similares. Tampoco encontramos en este estudio relevancia en relación a la infiltración gingival, aunque algunos otros autores la mencionan como factor pronóstico específicamente en la LMA.

Ahora bien, en algunos estudios se encontró también que la respuesta al tratamiento en los pacientes con LMA difería de los pacientes con LLA, y al realizar estudios citogenéticos y moleculares la presencia de algunos marcadores de superficie como la glucoproteína P-170, CD34, CD14 y CD15, se relacionaron de manera directa con una falla en la respuesta al manejo encontrando resistencia a los quimioterápicos ⁽⁶⁾.

Desafortunadamente en nuestro estudio muy pocos pacientes contaron con estudio citogenético y molecular, lo cual limita el estudio completo de la patología; en 4 de los 6 pacientes vivos que contaban con él se encontró por lo menos alguno de los marcadores comentados previamente, siendo el más frecuente CD34; y de los 3 pacientes fallecidos que fueron sometidos a este tipo de análisis, sólo 2 presentaron estos marcadores, por lo que no hubo significancia estadística.

Con la realización de este estudio pudimos percatarnos que en nuestro hospital no existe un adecuado seguimiento de los pacientes con patologías que comprometen la vida tal y como es el caso de la leucemia. En primer lugar, esto se evidenció cuando al revisar los casos de LMA diagnosticados en el período de estudio (1994-2001) se identificaron 101 pacientes, de los cuales sólo fue posible encontrar en el archivo clínico 37 expedientes relativamente completos. Y esto se demuestra cuando encontramos que un porcentaje importante de los pacientes carecía de varios parámetros que debían haberse estudiado en un centro de tercer nivel como es el nuestro; como ejemplo de ello está el reducido grupo que cuenta con el reporte de blastos en sangre periférica y médula ósea al momento del diagnóstico, el estudio citogenético y el estudio molecular. Y como parte del seguimiento también se omitieron en el expediente datos importantes, tales como fechas de procedimientos, así como de diagnóstico y tratamiento de algunos procesos intercurrentes; probablemente por esta razón y por un tamaño de la muestra limitado, no obtuvimos significancia estadística en los factores que estudiamos.

CONCLUSIONES

- a. Un hallazgo significativo fue el pico predominante de frecuencia de los subtipos M3 (32.4%) y M5 (21.6%); en estos mismos subtipos la frecuencia de fallecimientos también predominó (63.6% y 18.2% respectivamente).
- b. No hubo diferencia estadísticamente significativa al momento del diagnóstico en cuanto a factores pronósticos para muerte precoz conocidos; éstos necesitan ser confirmados en futuros estudios multicéntricos.
- c. En los últimos 30 años se ha logrado cierta mejoría en el tratamiento de la LMA infantil; sin embargo, al igual que en la LLA, es necesario estadificar a los pacientes en grupos de riesgo de acuerdo a los parámetros biológicos, hematológicos, citogenéticos y moleculares, antes de que puedan lograrse avances trascendentes en el manejo de la enfermedad.
- d. En todos los centros hospitalarios en donde se diagnostique y se de manejo a patologías de una magnitud e impacto como la leucemia, se requiere contar con todos los medios e infraestructura necesarios para optimizar la calidad de la atención de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mejía AJ, Fajardo GA, Bernáldez RR, Paredes AR, Flores AH, Martínez GM. Incidencia de las leucemia agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. *Salud Pub Med* 2000; 42(5):431-437
2. Zwaan CM, Kaspers GJ, Pieters R, Van Woerden R, den Boer ML, Wunsche E. Cellular drug resistance profiles in childhood acute myeloid leukemia: differences between FAB types and comparison with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96(8): 2879-2886
3. George SL, Fernbach DJ, Vietti TJ, Sullivan MP, Lane DM, Haggard ME, Berry DH, Lonsdale D, Komp D. Factors influencing survival in pediatric acute leukemia. The SWCCSG experience, 1958-1970. *Cancer* 1976; 32(6):1542-1553
4. Gluzman DF, Abramenko IV, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA. Acute leukemias in children from the city of Kiev and Kiev region after the Chernobyl NPP catastrophe. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:355-360
5. Campos L, Guyotatt D, Archimbaud E, Calmard-Oriol P, Tsuruo T. Clinical significance of multidrug resistance p-Glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cells at diagnosis. *Blood* 1992; 79(2): 473-476
6. Stassi R, Del Poeta G, Venditti A, Masi M, Stipa E, Dentamoro T. Analysis of treatment failure in patients with minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML M0). *Blood* 1994; 83(6):1619-1625
7. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CHO. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000; 96(1): 24-33

8. Michallet M, Thomas X, Vernant JP, Kuentz M, Socié G, Espérou-Bordeau H. Long term outcome after allogenic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1157-1163
9. Committee on leukaemia: Duration of survival of children with acute leukaemia. *Brit Med J* 1971; 4:7-9
10. Cutler SJ, Axtell L, Heise H. Ten thousand cases of leukemia, 1940-62. *J Natl Cancer Inst* 1967; 39:993-1026
11. Cutler SJ, Heise H, Eisenberg H. Childhood leukemia in Connecticut, 1940-1962. *Blood* 1967; 30:1-25
12. Fraumeni J, Manning MD, Mitus WJ. Acute childhood leukemia: Epidemiologic study by cell type of 1,263 cases at the Children Cancer Research Foundation in Boston, 1947-65. *J Natl Cancer Inst* 1971; 46:461-470
13. Zippin C, Cutler SJ, Reeves WJ, Lum D. Variation in survival among patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 1971; 37:59-72
14. Paredes AR, López SN, Monsiváis OA, Reséndez RE. Epidemiología de leucemias mieloides en niños mexicanos, experiencia en una institución. Instituto Nacional de Pediatría 2001.
15. Pierce MI, Borges WH, Heyn R, Wolff JA, Gilbert ES. Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia. *Cancer* 1969; 23:1296-1304

16. Walters TR, Bushore M, Simone J. Poor prognosis in Negro children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1972; 29:210-214
17. Hardisty RM, Till MM. Acute leukaemia 1959-64: Factors affecting prognosis. *Arch Dis Child* 1968; 43:107-115