



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

TESIS

**"DESCRIPCIÓN DEMOGRAFICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO DE ENERO DEL 2011 A DICIEMBRE 2015 Y SU RESPUESTA A
LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN"**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

PRESENTA
DRA. AUREA SARAI NAVA VELASCO

TUTORA
DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2016



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. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO O.D.**

**DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA ELIZONDO
TUTOR DE TESIS, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMÉNEZ
COORDINADORA DE EDUCACION DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**"DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO DE ENERO DEL 2011 A DICIEMBRE 2015 Y
SU RESPUESTA A LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN"**

Tutor:

Rosa Martha Espinosa Elizondo

Jefe del servicio de Pediatría del Hospital General de México O.D.:

Dr. Luis Paulino Islas Domínguez

Coordinadora de Educación de la Unidad de Pediatría

del Hospital General de México O.D.:

Dra. María Teresa Chavarría Jiménez

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por haber permitido llegar a esta etapa de mi vida y cruzar mi camino en el fascinante mundo de la Medicina y guiarme a la Pediatría.

A mi MAMA, porque ella siempre ha sido el gran pilar durante toda mi vida, me ha apoyado en los momentos más difíciles, ha guiado mis pasos con gran amor y me ha inculcado el respeto, la entrega y el cariño a las cosas que me apasionan en la vida.

A mi PAPA, porque nunca me ha faltado su apoyo a lo largo de mi vida y me ha mostrado el ejemplo de la responsabilidad y perseverancia.

A mis HERMANAS porque con su gran amor y unión han estado en los momentos de decadencia para ofrecerme su mano y ayudarme a levantarme.

A ERICK RAÚL, por ser mi apoyo durante estos años, porque a pesar de la distancia siempre has estado conmigo para alentarme, sobre todo en los momentos más difíciles, gracias por tu amor y tu comprensión.

A mis MAESTROS, porque gracias a su ejemplo y dedicación aprendí de cada uno de ellos, gracias por compartir su conocimiento y por seguir formando Pediatras comprometidos en el bienestar de nuestra población pediátrica.

A mis PACIENTES, por la confianza que me tuvieron durante estos años de formación, por ser un libro abierto para que pudiera aprender de ustedes, gracias por su cariño y afecto.

INDICE

INTRODUCCION	6
MARCO TEORICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS	27
MATERIAL Y METODOS	28
VARIABLES	29
RESULTADOS Y ANÁLISIS	30
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	39
GLOSARIO	40
BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUCCION

En la actualidad el cáncer en la población pediátrica representa un problema de salud pública en la República Mexicana ocupando el primer lugar la leucemia aguda. La leucemia Mieloide Aguda es una neoplasia maligna rara en la infancia, representa el 15-20% de las leucemias en la edad pediátrica, sin embargo forma parte del 30% de la muertes por leucemia.

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad neoplásica que se desarrolla como consecuencia de una serie de alteraciones cromosómicas en los precursores celulares. Estos cambios alteran la hematopoyesis normal y la diferenciación celular dando como resultado una acumulación de estas células inmaduras en la médula ósea con alto riesgo de diseminarse a otros órganos de cuerpo.

Clínicamente, la leucemia mieloide aguda es una enfermedad heterogénea que comprende una gran variedad de subtipos. Lo anterior es, sin duda, resultado de la extraordinaria complejidad en su biología. Sabemos que se trata de un trastorno clonal, originado por la transformación de una célula hematopoyética inmadura. El inicio y la progresión de dicha transformación involucran una serie de cambios moleculares y celulares, que traen consigo alteraciones a distintos niveles del sistema hematopoyético, dando como resultado un cuadro patológico complejo y severo.

A pesar de haber presentado un incremento en la supervivencia, continúa teniendo una alta tasa de mortalidad. Existen varios factores a los que se atribuye este incremento en la supervivencia, siendo el principal el uso de quimioterapia más intensiva.

MARCO TEORICO

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

Concepto y epidemiología

En México el cáncer en los niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000. La tasa de mortalidad por cáncer en los países subdesarrollados es el doble que en los países desarrollados. Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años, en la ciudad de México representan alrededor de 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34%.

La leucemia mieloide aguda (LMA) consiste en una proliferación clonal de células precursoras mieloides (blastos) con capacidad reducida de diferenciación en células maduras, las cuales se acumulan en la médula ósea y desplaza a las células normales. Como consecuencia de esta proliferación se produce un acúmulo de blastos en la médula ósea que condiciona una reducción en la producción de hematíes, plaquetas y granulocitos, con alto riesgo de infiltración a otros tejidos. Todo ello resulta en una variedad de complicaciones clínicas asociadas incluyendo anemia, hemorragias e infecciones, así como otras disfunciones metabólicas y orgánicas.

Etiología y patogénesis

Se han propuesto múltiples factores ambientales relacionados con el desarrollo de leucemia aguda e niños, entre los que se encuentran: sexo, edad, raza, radiación ionizante posnatal, edad materna al embarazo mayor de 35 años, tabaquismo antes y durante el embarazo, exposición ocupacional de los padres a hidrocarburos, campos electromagnéticos, agentes de quimioterapia, consumo materno de alcohol durante el embarazo.

Ocupación de los padres. Es una de las mayores fuentes de exposición del niño. La exposición más asociada al desarrollo de cáncer en niños es la paterna a pinturas, productos del petróleo, disolventes (especialmente hidrocarburos clorados), insecticidas y metales. Se han propuesto diferentes mecanismos por los que la ocupación de los padres puede conducir al desarrollo de cáncer en la edad pediátrica. Uno de ellos es el incremento del riesgo

debido a que la exposición ocupacional provoca un daño adquirido del cromosoma paterno (línea germinal o mutaciones somáticas), el cual es transmitido a la progenie. Otra hipótesis consiste en la exposición directa de los niños a materiales usados en el lugar de trabajo de los padres, como algunos hidrocarburos, ya que puede ocurrir que esos materiales llevados al hogar en la ropa de los padres penetren por la piel o boca de los niños. Finalmente, otra ruta de exposición en la edad pediátrica a sustancias químicas presentes en el ambiente de trabajo de sus padres es la leche materna. Algunas sustancias químicas, como los hidrocarburos-clorados, pueden concentrarse en ésta. También se ha observado que la exposición materna durante el embarazo a materiales comúnmente usados en el ambiente de trabajo, por ejemplo el plomo, se transfiere por la placenta con la resultante exposición del feto.

Radiación ionizante. La exposición posnatal a radiaciones es un factor controvertido, sin embargo, la exposición intrauterina a la radiación es uno de los factores aceptados en la génesis de la leucemia aguda en niños. La radiación diagnóstica no se ha asociado al desarrollo de leucemia pero sí la exposición a radiaciones terapéuticas. Este tipo de exposición ha arrojado datos importantes acerca del papel que desempeña la edad a la exposición en el mayor riesgo de sufrir leucemia, en el tiempo de latencia para desarrollar el padecimiento y en el tipo morfológico que se desarrolla. Se sabe que los niños menores de 10 años de edad expuestos tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda y que el tiempo de latencia es de aproximadamente cinco años (menor que en el adulto). Se piensa que otros factores también pudieran influir sobre el efecto de las radiaciones en el desarrollo de las leucemias: las características genéticas, la competencia inmune, el estado hormonal, la capacidad de reparación del ADN, algunos factores socio demográficos y el estilo de vida.

Campos electromagnéticos. Entre los factores recientemente asociados al desarrollo de la leucemia se encuentra la exposición a campos electromagnéticos. Si bien los estudios más recientes y más grandes en relación a esta asociación no han encontrado que los campos electromagnéticos sean un factor de riesgo para desarrollar leucemia aguda, se ha propuesto que esta falta de asociación se puede deber a sesgos básicamente de selección y medición.

Tabaquismo y consumo de alcohol. También han sido estudiados otros factores relacionados con los hábitos y el estilo de vida, y se ha encontrado que los niños residentes en zonas de

alto nivel socioeconómico tienen mayor riesgo para desarrollar leucemia; algunos autores señalan que esto apoya la posibilidad de una etiología infecciosa. No obstante, es necesario indagar más acerca de la dieta o probables exposiciones en este nivel económico. En relación a los hábitos se ha estudiado el uso del tabaco y el alcohol por parte de los padres, sin encontrar datos concluyentes hasta el momento. En la leucemia mieloblástica aguda del adulto, el tabaco se considera un factor de riesgo importante; en niños no se ha encontrado tal asociación. El riesgo del tabaquismo del padre se ha estimado con una RM = 2.4 (IC 95 % = 1.2 a 2.5) para desarrollar leucemia aguda en sus hijos. Llama la atención la mayor asociación con el tabaquismo paterno que con el materno. Existen datos indicativos de que los fumadores tienen mayores niveles de 8-hidroxi 2-deosiguanosin (8-OH-dG) en el DNA del espermatozoide, por lo cual se ha propuesto la existencia de una mutación germinal en el padre que se transmite al hijo. La mejor forma de evaluar la exposición es mediante el interrogatorio directo, dado que los marcadores bioquímicos sólo superan al interrogatorio cuando existen situaciones de mucha presión, como cuando se condiciona la contratación laboral dependiendo de si se fuma o no. Para la evaluación posnatal se considera que el tabaquismo materno es el mejor indicador del tabaquismo pasivo del niño, sobre todo en las primeras etapas de la vida. Se considera el consumo del alcohol como posible factor de riesgo para la leucemia mieloblástica, pero no para la linfoblástica. Se ha encontrado mayor asociación con el consumo del alcohol por la madre durante el embarazo, que con el consumo del padre. Algunas evidencias señalan que los niños de madres que ingirieron alcohol durante el embarazo tuvieron mayor frecuencia de mutaciones en linfocitos al momento del nacimiento. El alcohol, en particular el vino, es un inhibidor de la topoisomerasa II, relacionada de forma importante al desarrollo de leucemias agudas en los lactantes.

Dieta y leucemia aguda en niños. La dieta, parte del estilo de vida, se considera una de las fuentes más importantes de exposición en los niños. Los mecanismos a través de los cuales la dieta puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer son la ingestión de cancerígenos preformados en la dieta o agua, o bien durante el proceso de cocimiento o preservación, por la conversión de componentes de la comida, como los nitratos, a cancerígenos mediante la acción de enzimas endógenas o la flora bacteriana. Por otro lado, algunos nutrientes ingeridos por la madre durante el embarazo podrían aumentar o disminuir el riesgo de

desarrollar cáncer. Dentro de los alimentos que consume la madre durante el embarazo, pueden estar relacionados, sobre todo en los lactantes, los inhibidores de la topoisomerasa II, como las frutas y verduras que contienen quercetinas, frijol de soya (genisteína), el café regular, el té negro, el té verde, las bebidas de cocoa y el vino (catequinas). En el niño la interacción entre la dieta y otros factores de riesgo para cáncer han sido poco estudiados. Para el cáncer en general se considera que evitar la obesidad, consumir frutas y verduras en abundancia y evitar la ingesta excesiva de carne roja y alimentos ricos en grasa animal, puede reducir sustancialmente el riesgo de cáncer en los seres humanos. El incremento en el consumo de alimentos con alto contenido de antioxidantes se considera la mejor estrategia natural para disminuir el riesgo de cáncer.

La LMA se desarrolla como consecuencia de una serie de cambios genéticos en los precursores mieloides que alteran su proliferación y diferenciación, resultando en una acumulación de blastos en la médula ósea. Estas células son capaces de dividirse y proliferar, pero no pueden diferenciarse en células hematopoyéticas maduras. El estadio de maduración y el grado de compromiso de dichas poblaciones hacia un linaje específico, es lo que determina que la patología tenga manifestaciones particulares y que clínicamente sea clasificada dentro de alguna de las 8 categorías descritas, este concepto se considera como el primero establecido sobre la etiología de la leucemia.

Existe un segundo concepto el cual propone que la leucemia se origina de una misma población de células hematopoyéticas primitivas con el inmunofenotipo $CD34^+ CD38^-$ sin embargo, dependiendo de la naturaleza de las alteraciones genéticas que se presenten, la clona leucémica seguirá un cierto patrón de comportamiento biológico y éste, a su vez, determinará sus características clínicas, este concepto es el más aceptado.

Existen estudios que han puesto de manifiesto la heterogeneidad clínica y biológica de la leucemia mieloide aguda (LMA). La LMA se origina en una misma población celular, caracterizada por la expresión del antígeno CD34 y la falta de expresión del antígeno CD38 (células $CD34^+ CD38^-$). Esta población, altamente resistente a la acción de fármacos antineoplásicos, parece ser la responsable de mantener la hematopoyesis leucémica en forma continua (hasta la curación o la muerte del individuo) y de desarrollar la enfermedad mínima residual en aquellos pacientes que presentan recaída después de tratamiento.

El primer sistema de clasificación morfológica e histoquímica integral para la leucemia mieloide aguda (LMA) fue desarrollado por el Grupo de Cooperación FAB (franco americano británico), el cual se muestra en la siguiente tabla:

M0	Sin diferenciación, no expresa mieloperoxidasa
M1	Diferenciación mínima, expresa mieloperoxidasa
M2	Con diferenciación
M3	Promielocítica, tipo hipergranular
M3v	Promielocítica, variante microgranular
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4Eo	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M5a	Leucemia monocítica aguda sin diferenciación (monoblástica)
M5b	Leucemia monocítica aguda con diferenciación
M6	Leucemia eritroide aguda (AEL).
M6a	Eritroleucemia
M6b	Leucemia eritroide pura (sin componente mieloblástico)
M6c	Presencia de mieloblastos y proeritroblastos
M7	Leucemia eritroide pura (sin componente mieloblástico)

La clasificación de la OMS introduce algunos cambios que tienen en cuenta nuevos conceptos en la biología de las LAM, especialmente a nivel citogenético, inmunológico y molecular:

Clasificación de LMA, OMS 2008	
I)	LAM con anomalías genéticas recurrentes: a) t(8;21), t(15;17), inv (16), t(9;11), t(6;9), inv(3), t(1;22). b) mutaciones NPM1, FLT3, CEBPA.
II)	LAM con DISPLASIA.
II)	LAM relacionadas con tratamientos previos (agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II)
IV)	LAM no categorizadas previamente, que incluyen: a) Subtipos de la clasificación FAB. b) Leucemia aguda basofílica. c) Panmielosis aguda con mielofibrosis.
V)	Sarcoma mieloide.
VI)	Proliferaciones mieloides en relación con el síndrome de Down.
VII)	Neoplasias de células blásticas dendríticas plasmocitoides.

Leucemia aguda mieloide con t(8;21) Constituye alrededor del 5% de las LAM. La t(8;21) (q22;q22), junto al gen de fusión RUNX1-RUNX1T1, se observa en un 10% de las LAM con maduración (categoría M2 según la clasificación FAB). Es más frecuente en pacientes jóvenes. Los blastos son de tamaño grande, aunque puede observarse algún elemento más pequeño. El núcleo es de perfil redondeado de cromatina laxa e inmadura, y el citoplasma, moderadamente abundante y basófilo, suele contener granulación azurófila o algún bastón de Auer. Ocasionalmente los blastos muestran granulación más grande (pseudo-Chediak-Higashi) por fusión anómala de la granulación primaria. Los precursores de los eosinófilos se hallan aumentados en médula ósea, pero estos no exhiben las alteraciones morfológicas y citoquímicas características de la LAM asociada a anomalías en el cromosoma 16. También suele detectarse un aumento de los basófilos. Los blastos expresan antígenos mieloides y de forma característica en esta entidad, coexpresan CD19. También son CD34 positivos. Los pacientes con este tipo de leucemia suelen alcanzar remisiones completas y una larga supervivencia con los esquemas terapéuticos adecuados.

Leucemia aguda mieloide con inv(16)/t(16;16) La LAM con inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13q11) y gen de fusión CBFb/MYH11 constituye alrededor de un 5–8% de las LAM. Aunque puede presentarse a cualquier edad, predomina en pacientes jóvenes. Los blastos muestran diferenciación granulocítica y monocítica con morfología característica de la leucemia mielomonocítica (M4 según la clasificación FAB). Puede verse algún bastón de Auer ocasional. Se asocia a la presencia de eosinófilos anómalos en médula ósea. Morfológicamente, las anomalías en los eosinófilos se deben a la presencia de gránulos anormalmente grandes, que son de color violeta púrpura, e incluso pueden llegar a oscurecer de forma muy marcada a la célula. La reacción frente a la naftol-ASD-cloroacetatoesterasa, normalmente negativa en los eosinófilos, es positiva en los eosinófilos anormales. La reacción a las mieloperoxidasas (MPO) suele ser positiva. Los blastos monocíticos y los promonocitos muestran positividad para las esterasas, aunque puede ser más débil de lo esperado, o incluso la reacción puede ser negativa. La mayoría de los casos muestran un inmunofenotipo complejo con poblaciones blásticas muy inmaduras CD34 y CD117 positivas, junto a blastos con diferenciación granulocítica que expresan CD13, CD33, CD65 y MPO o diferenciación monocítica que expresan CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD36 y lisozima. Los pacientes de mayor edad tienen una supervivencia

más corta. Por el contrario, los pacientes que presentan la alteración cromosómica adicional de una trisomía 22 tienen mejor pronóstico.

Leucemia aguda mieloide con t(15;17) En la LAM con t(15;17) (q22;q12) y gen de fusión PML-RAR-a existe un predominio de promielocitos atípicos que, morfológicamente, corresponden a la variedad M3 descrita por el grupo FAB.

Leucemia aguda mieloide con t(9;11)(p22;q23) La LAM con t(9;11)(p22;q23) y gen de fusión MLLT3-MLL se asocia a la presencia de blastos monocíticos (M4 o M5 según la clasificación FAB). Es más frecuente en niños (9–12% de las LAM en edad pediátrica y 2% de las LAM en adultos). Suele acompañarse de infiltración gingival o cutánea (sarcomas). Los blastos son de tamaño grande, de moderada relación N/C, núcleo de perfil redondo de cromatina laxa e inmadura, con uno o varios nucléolos prominentes, y citoplasma intensamente basófilo que puede contener una muy fina granulación azurófila y con presencia de mamelones o seudópodos. Con frecuencia se observan también promonocitos, cuyo citoplasma es menos basófilo y de granulación más abundante. Suelen mostrar positividad intensa a las esterasas y expresan marcadores monocíticos, tales como CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD36 y lisozima. El pronóstico es intermedio.

Leucemia aguda mieloide con t(3;3) o inv(3) Es poco frecuente, ya que constituye el 1–2% de las LAM. Puede tratarse de una LAM de novo, o derivar de un síndrome mielodisplásico previo (SMD). Los blastos muestran una morfología característica de cualquiera de los subtipos FAB, excepto la M3, y más frecuentemente de M2, M4 o M7. Los pacientes suelen presentar anemia, y las plaquetas presentan cifras normales o elevadas. La observación de la SP, junto a la presencia de blastos, suele mostrar neutrófilos desgranulados y con pseudo-Pelger, plaquetas gigantes e hipogranuladas y algún núcleo de megacariocito circulante. En médula ósea existe un aumento de los megacariocitos de núcleos mono o bilobulados. Puede observarse displasia multilínea. Se asocia a monosomía 7 o del (5q). Muestra características agresivas y corta supervivencia.

Leucemia aguda mieloide con t(6;9)(p23;q34) La LAM con t(6;9)(p23;q34) y gen de fusión DEK-NUP214 es poco frecuente (<1–2%). A menudo se acompaña de basofilia (44–62% de los casos) y suele presentar las características morfológicas y citoquímicas de las variedades FAB M2 o M4. A menudo se asocia a pancitopenia y displasia, especialmente en la serie eritroide y granulocítica. En un tercio de los casos es posible la observación de

bastones de Auer en los elementos blásticos. El inmunofenotipo de los blastos es mieloide con positividad para MPO, CD13, CD33, CD38 y HLA-DR. También pueden ser positivos para CD34, CD117 y CD15. Tienen un mal pronóstico.

Leucemia aguda mieloide con t(1;22)(p13;q13) Es poco frecuente (<1% de las LAM). En general se asocia a una LA megacarioblástica en niños (sin Síndrome de Down), que en la mayoría de los casos tienen una edad inferior a un año. Se asocia a marcada hepatomegalia y esplenomegalia. Los pacientes muestran anemia, trombocitopenia y moderado aumento del recuento de leucocitos en sangre periférica. Los megacarioblastos son de tamaño moderado (12–18mm), elevada relación N/C, perfil nuclear redondeado o ligeramente irregular de cromatina laxa, reticulada con 1–3 nucléolos. El citoplasma es basófilo, a menudo agranular con característicos mamelones o pseudópodos. Los blastos expresan CD41 y CD61. Los marcadores mieloides CD13 y CD33 pueden ser positivos, y son CD34 negativos. Responden a la quimioterapia intensiva.

Leucemias agudas mieloides con mutaciones genéticas: A continuación se describen las 3 mutaciones más frecuentes: Con *mutación del gen FTL3*. Con *mutación del gen de la nucleofosmina (NPM1)*. Con *mutación del gen CEBPA*.

Leucemia aguda mieloide con mutación del gen FTL3. Ocurre en un 20–40% de las LAM. Se asocian a un mal pronóstico.

Leucemia aguda mieloide con mutación del gen de la NPM1. Constituye una tercera parte de las LAM. Se han descrito 40 mutaciones diferentes a nivel del exón 12 del gen. La mitad de ellas presentan un cariotipo normal. El pronóstico es bueno siempre y cuando no exista una mutación FTL3 asociada. Un 40% se asocian a dicha mutación, y tienen peor pronóstico. Es más frecuente en edades avanzadas y predomina en mujeres. Los pacientes pueden mostrar infiltración extramedular en encías, ganglios o piel. Suelen mostrar anemia, y cifras de leucocitos y plaquetas más elevadas que en otros tipos de LAM. Existe una intensa asociación entre la mutación NPM1 y los subtipos morfológicos mielomonocíticos o monocíticos de LAM (M4, M5). El 80–90% de las LAM monocíticas presentan la mutación NPM1. La mutación también se ha descrito asociada a M1, M2 y M6. La morfología de los blastos es característica: aspecto mieloide, ocasionalmente de perfil irregular y de cromatina laxa e inmadura con depresión en forma de "huella digital", y citoplasma con esbozo de granulación. Desde el punto de vista inmunofenotípico además de los antígenos mieloides

(CD33, CD13, MPO) los blastos de la LAM con mutación de la NPM1 expresan frecuentemente antígenos de diferenciación monocítica (CD14, CD11b). El diagnóstico se basa en la identificación de la alteración genética por técnicas de biología molecular, y por la detección inmunohistoquímica de la expresión de NPM en el citoplasma.

Leucemia aguda mieloide con mutación del gen CEBPA. Frecuencia: 6–15% de las LAM. Suele asociarse a valores elevados de hemoglobina, y a recuentos bajos de plaquetas. El cariotipo suele ser normal. Frecuente en el subtipo FAB M4. El pronóstico es favorable.

Leucemia aguda mieloide con displasia. En la LAM con displasia se observa: a) Un 20% o más de blastos en sangre periférica o en médula ósea y b) Signos displásicos en más de un 50% de los elementos de al menos dos líneas celulares. Es frecuente el hallazgo de una pancitopenia severa. Puede presentarse como evolución de un síndrome mielodisplásico previo o bien de novo. Los blastos generalmente son CD34 positivos, expresan antígenos mieloides (CD13 y CD33) y pueden expresar antígenos aberrantes (CD56 y/o CD7).

Leucemia aguda mieloide relacionada con tratamientos previos. Se trata de una LAM que se presenta en pacientes que han recibido determinados tratamientos con agentes alquilantes, o bien con inhibidores de la topoisomerasa II. El efecto mutagénico de estos agentes provoca la aparición de la leucemia. Suelen verse signos displásicos en los neutrófilos (desgranulación y pseudo-Pelger), así como diseritropoyesis. Algunos casos corresponden a una LAM sin maduración o, con menor frecuencia, a una LA mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia o megacarioblástica. Los blastos suelen expresar el antígeno CD34 y antígenos mieloides (CD13, CD33). También pueden mostrar la expresión aberrante de CD56 y/o CD7. Es frecuente la presencia de anomalías cromosómicas complejas.

Leucemia aguda mieloide no categorizada previamente. En este grupo se incluyen, entre otros, la mayoría de subtipos de LAM descritos por el grupo FAB y basados fundamentalmente en las características morfológicas de los elementos blásticos: LAM mínimamente diferenciada (LAM0), LAM sin maduración (LAM1), LAM con maduración (LAM2), LAM mielomonocítica (LAM4), LAM monoblástica (LAM5a) o monocítica (LAM5b), LA eritroide (LAM6), LA megacarioblástica (LAM7), LA basofílica, panmielosis aguda con mielofibrosis y sarcoma mieloide.

Leucemia aguda basofílica. La incidencia de la leucemia aguda basofílica es inferior al 1% de las LAM. Además de la infiltración medular, puede observarse afectación cutánea, hepato esplenomegalia, lesiones líticas óseas y síntomas relacionados con un aumento de las cifras sanguíneas de histamina. Los blastos son de mediano tamaño, elevada relación N/C y muestran un núcleo de perfil redondeado, oval o bilobulado de cromatina laxa y 1–3 nucléolos. El citoplasma es moderadamente basófilo y contiene un número variable de gránulos gruesos. Mediante microscopia electrónica de transmisión se observa que los gránulos gruesos contienen partículas electrodensas características de los precursores de los basófilos o de las células cebadas. Este tipo de gránulos muestran positividad metacromática con azul de toluidina y también a las fosfatasa ácidas. Son negativos para la MPO y para las esterasas inespecíficas. Los blastos expresan marcadores mieloides (CD13 y CD33), CD34 y HLA-DR.

Panmielosis aguda con mielofibrosis La denominada panmielosis aguda con mielofibrosis es una proliferación mieloide que se acompaña de una intensa fibrosis de la médula ósea, con marcada pancitopenia y evolución rápidamente progresiva. Es una forma muy poco frecuente de LAM. Clínicamente suele presentarse con astenia intensa, fiebre y dolores óseos a los que se asocia una marcada pancitopenia, la evolución es rápidamente progresiva. Los cambios displásicos en las células mieloides son frecuentes y no se observan dacriocitos. Es muy difícil la obtención de material valorable mediante el aspirado medular, por lo que para el diagnóstico es imprescindible la biopsia ósea, junto a la realización de estudios inmunohistológicos. La biopsia es hiper celular y muestra una fibrosis difusa del estroma y un aumento de la proliferación de los precursores eritroides, granulocíticos y megacarioblásticos (panmielosis). Junto a ello, suelen observarse focos de células blásticas y megacariocitos displásicos. Los blastos expresan al menos uno o varios antígenos mieloides (CD13, CD33 y CD117), y son CD34 positivos. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras LAM asociadas a fibrosis, como por ejemplo la leucemia aguda megacarioblástica, y con la mielofibrosis idiopática. Se asocia a muy mal pronóstico debido a su mala respuesta al tratamiento. La supervivencia suele ser de solo unos meses.

Sarcoma mieloide. El sarcoma mieloide consiste en una tumoración extramedular constituida por mieloblastos. Aunque puede localizarse en cualquier lugar del cuerpo es más frecuente su aparición a nivel de piel, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal, hueso,

tejido blando o testicular. Es más frecuente en varones y en las últimas décadas de la vida. Morfológicamente el aspecto de las células del tumor corresponde a mieloblastos con o sin signos de maduración. Los blastos son, por tanto MPO positivos. En un 55% de los casos se demuestran alteraciones citogenéticas que incluyen monosomía 7, trisomía 8 e inv(16). El diagnóstico diferencial debe realizarse con el linfoma maligno, y las pruebas histoquímicas e inmunofenotípicas demostrarán el origen mieloide de los blastos.

Leucemias agudas mieloides relacionadas con el síndrome de Down. Los pacientes con síndrome de Down presentan un riesgo entre 10–100 veces superior a presentar una LAM. Antes de los 4 años el riesgo es 150 veces superior. Un 10% de los recién nacidos con síndrome de Down muestran una mielopoyesis anormal indistinguible de una LAM megacarioblástica y que suele remitir espontáneamente, pero en un 13–30% de los casos progresa a una verdadera LAM en 1 a 3 años. La LAM asociada al síndrome de Down en el 50% de los casos es del subtipo FAB M7, y generalmente se diagnostica antes de que el paciente cumpla los 3 años. El estudio genético revela que en la LAM megacarioblástica del síndrome de Down, junto a la trisomía 21, se observa la mutación adquirida en GATA1. El pronóstico es más favorable que la LAM en niños sin síndrome de Down, debido a que presenta una mejor respuesta a la quimioterapia.

Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides. Proliferación maligna y agresiva de los precursores de las células dendríticas plasmocitoides, que se asocia con frecuencia a infiltración cutánea, de médula ósea y a diseminación leucémica. Su presentación es poco frecuente y aunque puede ocurrir a cualquier edad, la mayoría de los pacientes suelen tener entre 61–67 años. Las células proliferantes tienen un tamaño mediano, con un núcleo de perfil irregular y cromatina laxa e inmadura con 1 o varios nucléolos visibles. El citoplasma es basófilo y agranular. Los blastos son negativos para la mieloperoxidasa y esterasas inespecíficas. Expresan CD4, CD43, CD56 y CD123. Dos tercios de los pacientes muestran un cariotipo anormal. El curso clínico es agresivo con 12–14 meses de supervivencia.

Clínica

Entre las características clínicas que obligan a los padres a buscar consejo médico se encuentran en mayor proporción el compromiso del estado general, seguido de palidez de tegumentos, fiebre intermitente de dos semanas de evolución, este cuadro siempre obliga a descartar la presencia concomitante de infecciones asociadas. En un 25% de los casos se observa hemorragia, manifestada principalmente como aparición de petequias y equimosis, seguido de epistaxis y gingivorragia, este dato clínico traduce cierto grado de trombocitopenia o alteraciones de la coagulación, este dato clínico se observa con mayor frecuencia en LMA promielocítica. Se ha observado que en 30% de los casos se presentan mialgias y artralgias de predominio en miembros inferiores. En los niños más pequeños se manifiesta como impotencia funcional o rechazo a la deambulaci3n. Tambi3n es com3n encontrar adenopatías submandibulares, cervicales, axilares e inguinales principalmente.

Exámenes complementarios iniciales

Dentro de los exámenes básicos realizados a un paciente con sospecha de LMA se encuentra una adecuada anamnesis, hábitos t3xicos, ocupaci3n de los padres del paciente y el 3mbito social en el que se desarrolla, comorbilidades, antecedentes familiares de neoplasias, presencia de hemorragias o infecciones recurrentes.

La exploraci3n f3sica exhaustiva comprende una parte muy importante ya que nos muestra datos sobre salientes que nos llevan a sospechar la enfermedad como son: adenomegalias, presencia de hemorragia manifestadas como equimosis y petequias, visceromegalias (hepatomegalia y esplenomegalia).

Dentro de los exámenes realizados a los pacientes con LMA se encuentra el hemograma, el cual siempre se encuentra alterado, presentando anemia normocítica normocr3mica arregenerativa hasta en el 50% de los casos, trombocitopenia en 72% y neutropenia hasta en el 62%. Tambi3n se observa leucocitosis por arriba de 100 000, sobre todo en los subtipos mielomonocítica y monocítica.

En la LMA promielocítica (M3) es especialmente frecuente encontrar signos de coagulaci3n intravascular diseminada con prolongaci3n de la protrombina, tromboplastina parcial activada, disminuci3n del fibrin3geno y aumento de los productos de degradaci3n de la fibrina.

Pruebas complementarias

Ecocardiograma (especialmente si existen antecedentes cardiológicos)
Ecocardiograma abdominal(para descartar visceromegalias)
Radiografía o tomografía de senos paranasales (para descartar foco infeccioso inicial en presencia de fiebre)
Tipaje HLA del paciente por alta resolución (en caso de ser candidato a trasplante)
Poblaciones linfocitarias
Niveles de inmunoglobulinas séricas
Hemocultivos ante la presencia de fiebre y antes de iniciar algún esquema antibiótico

Diagnóstico

Para el diagnóstico de LMA, es necesario practicar citoquímica, inmunofenotipo, cariotipo y genética molecular, a menos que la condición del paciente contraindique la punción, tal es el caso de trombocitopenia grave y/o coagulopatía en donde se debe valorar el riesgo-beneficio del procedimiento.

Diagnóstico morfológico

La clasificación morfológica de las LMA se basa en el fenotipo del linaje asociado (no diferenciado, mieloide, monoblástica, eritroblástico, o megacarioblástica) de acuerdo a la clasificación franco-americano-británica. El estudio morfológico revela el porcentaje de blastos indiferenciados, siendo el requisito fundamental la presencia de $\geq 20\%$ de blastos. La citoquímica y el inmunofenotipaje por citometría de flujo confirma el linaje y la clasifica entre mieloide (mieloperoxidasa positivo) y monoblástica (esterasa positiva). En caso de una cuenta baja de blastos ($<20\%$) de debe repetir el aspirado de médula ósea e incluir biopsia.

Diagnóstico por inmunofenotipo

Además de ser una excelente herramienta para el diagnóstico, el principal valor de la citometría de flujo es que permite la monitorización de la enfermedad mínima residual en más del 80% de los pacientes.

El inmunofenotipo también puede ser útil para distinguir algunos subtipos FAB de la LMA . Las pruebas para la presencia de HLA - DR puede ser útil en la identificación de APL . En general, HLA- DR se expresa en 75 % a 80 % de AML , pero rara vez expresa en APL.

Citogenética y biología molecular

Se debe realizar análisis cromosómicos en los niños con LMA porque las anomalías cromosómicas son marcadores importantes de diagnóstico y pronóstico. Las anomalías cromosómicas clonales se han identificado en los blastocitos de cerca del 75 % de los niños con LMA y son útiles en la definición de los subtipos con características particulares (por ejemplo, t (8 ; 21) , t (15 ; 17) , inv (16) , anomalías en el 11q23 , t (1 ; 22)).

Estudios citogenéticos

- Cariotipo convencional en médula ósea.
- Hibridación en situ (FISH): Debe incluir reordenamientos *core binding factor (CBF)* para t(8;21) e inv (16). También se recomienda incluir el análisis de la t(15;17), alteraciones de los cromosomas 5 y 7 y anomalías de 11q23.

Estudios moleculares

- Reordenamientos específicos: PML/RAR y mutaciones CBF: AML1/ETO (RUNX1-RUNX1T1), CBF/MYH11.
- Mutaciones de FLT3, NPM1 y CEBP.

Factores pronósticos

Tradicionalmente se reconocen 4 grupos de pronóstico basados en el cariotipo, aunque sólo se han realizado distintos estudios de los primeros 3 grupos: (*Tabla 4, Blood, Diagnosis and management of AML in Children, 18 October 2012, Volume 120, number 16*)

1. Riesgo bajo o citogenética favorable (20% de los pacientes con LAM): t(15;17), inv(16), t(16;16), del 16q, ó t(8;21).
2. Riesgo intermedio (46%): +8, -Y, +6, del(12p) ó cariotipo normal.
3. Alto riesgo o citogenética desfavorable (30%): -5/del(5q), -7/del(7q), inv(3q), anormalidades de 11q, 20q, del (9q), t(6;9), t(9;22), anormalidades del 17p y cariotipo complejo definido por la presencia de > 3 alteraciones CG.
4. Riesgo desconocido (4%): No se reúnen los criterios de metafases analizables.

Riesgo alto o citogenética (CG) desfavorable El pronóstico es muy malo y, por tanto el tratamiento debe ser muy agresivo, incluyendo un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas cuando este sea posible o incluso terapias en etapa de investigación. La

respuesta completa en pacientes con LAM de riesgo CG desfavorable se ha calculado en 55% o menor con un riesgo relativo de muerte mayor cuando se compara con el grupo de RG favorable.

Riesgo bajo o citogenética (CG) favorable Este grupo incluye a la traslocación(15;17) conocida por su excelente pronóstico. Otras traslocaciones incluidas como t(8;21) y la t(16;16), inv(16) y del(16q), también suelen tener buen pronóstico, sin embargo no todos los pacientes se beneficiarán de tener estas traslocaciones. Se ha observado por medio de estudio citogenéticos, que algunos paciente tienen mutaciones en el gen KIT con traslocaciones (8;21) e inversiones (16), las cuales afectan negativamente la supervivencia global, sobre todo en aquellos con inv(16), en este tipo de paciente se deberá considerar tratamiento más agresivos, incluso trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Riesgo intermedio Este grupo incluye a los pacientes que se presentan con CG diploide o “normal”. Se han reportado varias alteraciones moleculares con impacto en el pronóstico de los pacientes como FLT3, NPM1, CEBPA, TET2, ASXL1, IDH1-2, DNMT3A, PHF6, WT1, TP53, EZH2, RUNX1, PTEN, KIT y la familia RAS. Con diversos estudios realizados, se observó que la duplicación en tándem (ITD) de FLT3, ASXL1, PHF6 y TET2 se asoció con menor supervivencia global. La mutación en R140Q y de IDH1 tuvieron mejor supervivencia. El FLT3-ITD es el principal predictor de mala evolución en pacientes con LAM de riesgo intermedio.

Table 4. Genetically defined prognostic groups in pediatric AML

Prognosis ^{14,15,22,27}	Genetics
Favorable	t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB-MYH11</i>
	t(15;17)(q22;q21)/ <i>PML-RARA*</i>
	Molecular (in CN-AML)
	<i>NPM1</i> -mutated AML
	<i>CEBPA</i> double mutation
Intermediate‡	t(1;11)(q21;q23)/ <i>MLL-MLLT1(AF1Q)</i>
	<i>GATA1s†</i>
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse§
Adverse	-7, -5 or del(5q)
	inv(3)(q21q26.2) or
	t(3;3)(q21;q26.2)/ <i>RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP)</i>
	t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i>
	t(7;12)(q36;p13)/ <i>ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)</i>
	t(4;11)(q21;q23)/ <i>MLL-MLLT2(AF4)</i>
	t(6;11)(q27;q23)/ <i>MLL-MLLT4(AF6)</i>
	t(5;11)(q35;p15.5)/ <i>NUP98-NSD1</i>
	t(10;11)(p12;q23)/ <i>MLL-MLLT10(AF10)¶</i>
	complex karyotype#
	<i>WT1</i> mut/ <i>FLT3-ITD**</i>
t(9;22)(q34;q11.2)††	

También clínicamente se han identificado factores pronósticos en la LMA los cuales se pueden clasificar de la siguiente manera:

- Edad: Varios informes publicados han identificado que una edad mayor constituye un factor pronóstico adverso. El efecto de la edad no es grande, pero no hay coherencia en la observación de que los adolescentes tienen un resultado menos favorable que los niños más pequeños. Los resultados en los lactantes con LMA es similar al de los niños mayores cuando son tratados con regímenes estándar de LMA. En los lactantes se han notificado que tienen a los 5 años una supervivencia de 60% a 70%, aunque con un aumento de la toxicidad asociada al tratamiento.
- Raza / Etnia: En estudios realizados en el Grupo de Cáncer Infantil (CCG) se observó que los niños caucásicos tienen mayor supervivencia que los niños afroamericanos.
- Síndrome de Down: Para los niños con síndrome de Down que presentan LMA el pronóstico es particularmente bueno (supervivencia superior al 80%) en niños de 4 años o menos al momento del diagnóstico.

Un amplio estudio de los niños con LMA y síndrome de Down confirmó la importancia pronóstica de edad más joven, y se identificó la ausencia de anomalías citogenéticas, lo que representa aproximadamente el 30% de los casos.

- Índice de masa corporal: La supervivencia inferior se atribuyó a la mortalidad relacionada con el tratamiento temprano que era principalmente debido a las complicaciones

infecciosas. La obesidad se ha asociado con una supervivencia inferior en los niños con LMA, causada principalmente por una mayor tasa de infecciones fatales durante las primeras fases del tratamiento.

- Recuento de glóbulos blancos (WBC): Se ha observado que el recuento de glóbulos blancos al momento del diagnóstico está inversamente relacionada con la supervivencia. Los pacientes con recuentos altos de leucocitos (>100 000) tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares y del sistema nervioso central y tienen un mayor riesgo de muerte durante la inducción a la remisión.
- Subtipo FAB: Las asociaciones entre el subtipo FAB y el pronóstico han sido más variables. El subtipo M3 (APL) tiene un resultado favorable en los estudios que utilizan el ácido transretinoico en combinación con quimioterapia. Algunos estudios han mostrado un resultado relativamente precario para M7 (leucemia megacariocitos) en pacientes sin síndrome de Down, aunque los informes sugieren un pronóstico intermedio para este grupo de pacientes cuando se utilizan los métodos de tratamiento actuales. El subtipo M0, o mínimamente diferenciada, se ha asociado con un mal resultado.
- Enfermedad del SNC: afectación del SNC al momento del diagnóstico se relaciona con peor pronóstico.

Tratamiento

La leucemia es una patología con alta probabilidad de curación, pero esto depende de que el diagnóstico se haga de manera precoz y se inicie un tratamiento adecuado e incluso utilización de quimioterapia intensiva.

Uno de los objetivos del tratamiento es lograr una mayor tasa de remisión completa, ya que los pacientes tienen más posibilidad de curación al ser candidatos a recibir trasplante de médula ósea o la consolidación sólo con quimioterapia intensa. La tasa de remisión completa notificada por el Medical Reserch Council (MRC) del Reino Unido es del 92% y de 82% por el Grupo Berlin Frankfurt Munster (BFM); cifra muy superior al 50% obtenido en instituciones mexicanas. Esto probablemente se deba a que dichos grupos de tratamiento utilizan tres o más fármacos en la fase de inducción a la remisión en comparación a dos fármacos que utilizamos en las instituciones mexicanas.

Diversos grupos han informado tasas de curación de 25 a 49% en pacientes pediátricos con LAM, administrando sólo quimioterapia. En hospitales europeos la tasa de supervivencia es

de 41 a 49% a 5 años, lo que es muy superior a la supervivencia de un 18 a 30% en hospitales mexicanos.

De los grupos de tratamiento el protocolo NOPHO - AML logró una tasa de curación de 49% mediante un esquema de quimioterapia intenso que consiste en seis ciclos de quimioterapia únicamente; la supervivencia fue similar en pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras en primera remisión.

El esquema NOPHO - AML 88 consiste en dos a tres ciclos de inducción, seguidos de ciclos con altas dosis de citarabina (como consolidación):

- Primer ciclo, ATEDox: citarabina 200 MG/m² en infusión continua los días 1 a 4; tioguanina 100 mg/m² VO los días 1 a 4; etopósido 100 mg/m² en infusión continua los días 1 a 4; doxorrubicina 75 mg/m² en infusión de 4 horas el día 5.
- Segundo ciclo, AM; citarabina 100 mg/m² en infusión continua los días 1 a 5; mitoxantrona 10 mg/m² en infusión de 30 minutos los días 1 a 3.
- Tercer ciclo, HA1M: Citarabina 1 gr/m² en infusión de 2 horas los días 1 a 3; mitoxantrona 10 mg/m² en infusión de 30 minutos los días 3 a 5.
- Cuarto ciclo HA2E; Citarabina 2 gr/m² en infusión de 2 horas los días 1 a 3; etopósido 100 mg/m² en infusión de 1 hora los días 2 a 5.
- Quinto ciclo HA3: Citarabina 3 gr/m² en infusión de 2 horas los días 1 a 3.

El esquema de consolidación está basado con tratamiento con altas dosis de citarabina.

El trasplante alogénico de células progenitoras se recomienda en todos los pacientes en primera remisión con donador relacionado HLA compatible. El papel del trasplante de células hematopoyéticas es un tema de debate por parte de diversos grupos. Se ha aceptado que el trasplante de donador compatible es un tratamiento que pudiera reducir las posibilidades de recaída posterior a la quimioterapia intensa.

Una estrategia que pudiera incrementar la probabilidad de supervivencia en los paciente con LMA es el uso de quimioinmunoterapia, es decir, la combinación de quimioterapia con anticuerpos monoclonales específicos, sin embargo, aún no está bien descrito en nuestro medio.

Valoración de la respuesta al tratamiento

La valoración de la respuesta debe basarse en el examen citomorfológico de la médula ósea.

TIPO DE RESPUESTA	DESCRIPCION
Remisión completa (RC)	-Aspirado medular con <5% de mieloblastos. -Sangre periférica sin blastos, neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y Plaquetas $>100 \times 10^9/L$. -Ausencia de leucemia extramedular.
Remisión completa con recuperación incompleta (RCI)	Criterios de remisión completa pero con plaquetas $<100 \times 10^9/L$ ó neutrófilos $<1 \times 10^9/L$.
Remisión parcial (RP)	Blastos en médula ósea entre 5-25% con una reducción $>50\%$ respecto a la cifra de blastos basales.
Resistencia	Más del 25% de blastos en la médula ósea ó reducción inferior al 50% ó persistencia de leucemia en sangre periférica o extramedular (no blastos de regeneración)
Recaída	Reaparición de blastos leucémicos $>5\%$ en médula ósea Tras una remisión completa anterior.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Evaluar la frecuencia de edad, sexo y respuesta al tratamiento otorgado a los pacientes con diagnóstico de leucemia mioeloblástica aguda corroborado por aspirado de médula ósea en un grupo de pacientes entre 1 y 16 años del área de Hematología Pediátrica del Hospital General de México O.D.

JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda es el cáncer más común en la población pediátrica, sin embargo en los países en vías de desarrollo, como el nuestro, se cuenta con muy pocos registros poblacionales, desconociéndose de esta manera la verdadera dimensión del problema, por lo que se decide presentar en este estudio algunos aspectos demográficos, como son la frecuencia de edad, sexo y la respuesta obtenida al tratamiento para lograr la inducción a la remisión de la leucemia mieloide aguda en el área de Pediatría del Hospital General de México. O.D.

OBJETIVOS

- Describir la frecuencia de edad y sexo de leucemia mieloblástica aguda de pacientes del área de Pediatría del Hospital General de México.
- Conocer el tipo de leucemia (mediante clasificación morfológica) más comúnmente presentada en pacientes pediátricos del Hospital General de México.
- Establecer el tipo de respuesta que los pacientes pediátricos del Hospital General de México con leucemia mieloblástica aguda presentan ante la inducción a la remisión.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

- Retrospectivo
- Descriptivo

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

El presente estudio se realizó con una población de 11 pacientes de ambos sexos entre 1 y 16 años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda corroborado mediante aspirado de médula ósea en un periodo comprendido entre el 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2015. De los 11 pacientes que se diagnosticaron, no se encontraron 2 expedientes, por lo que se eliminan del estudio, estos fueron clasificados como M4, de los cuales 1 se traslado a otro hospital y el otro falleció en la inducción a la remisión.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Todo paciente que acudió al servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de México O.D. y se diagnosticó leucemia mieloblástica aguda mediante aspirado de médula ósea que tuvieran entre 0 y 18 años de edad .

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Ninguno.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Se eliminaron a los pacientes que no se encontró el expediente clínico.

VARIABLES

- Edad.
- Cuenta leucocitaria al diagnóstico.
- Tiempo para integrar la remisión.
- Integración de inducción a la remisión.
- Porcentaje de blastos en aspirado de médula ósea.
- Sexo.
- Tipo de leucemia mieloblástica aguda.
- Riesgo asociado al momento del diagnóstico.
- Inmunofenotipo.
- Protocolo utilizado para inducción a la remisión.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se analizaron un total de 9 pacientes, dentro de un rango de edad de uno a dieciséis años y un promedio de 12.8 años, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, que acudieron al servicio de Pediatría del Hospital General de México O.D. de enero del 2011 a diciembre del 2015 a quienes se les realizó aspirado de médula ósea y determinación de inmunofenotipo, además se correlacionaron los niveles de células en la biometría hemática para destacar factores de riesgo asociados (leucocitosis, trombocitopenia); se observó si los pacientes integraron o no remisión con el tratamiento otorgado y el número de recaídas que presentaron antes de integrar dicha remisión. Se obtuvieron los siguientes resultados:

La leucemia mieloblástica aguda se presentó con mayor frecuencia en el sexo masculino, lo que corresponde a un 55.6% de la población analizada, en el sexo femenino se observó en el 44.4%. La frecuencia de edad fue mayor en la adolescencia entre los 15 y 16 años en donde se presentó en el 33.3% de los casos respectivamente, en menor frecuencia se presentó al año de edad, representando el 11.1% y el 22.2% correspondió a pacientes de 11 años.

El subtipo más común de leucemia mieloblástica aguda fue M4, en donde 6 de los 9 pacientes analizados la presentaron, un paciente se diagnosticó con el subtipo M2 y dos pacientes con M3. El factor de riesgo que con mayor frecuencia se asoció fue la trombocitopenia, observada en 4 pacientes; leucocitosis en un paciente y 3 pacientes presentaron ambas asociaciones.

Los antígenos que se presentaron con mayor frecuencia fueron CD34, CD33, los cuales se detectaron en todos los pacientes, HLADR se detectó en 4 pacientes, MPO sólo en 3 pacientes, al igual que CD117.

Del total de los pacientes, 2 recibieron el esquema Dauno/ATRA con adecuada respuesta y los 7 restantes recibieron VAPA, hubo 4 decesos en fase de inducción a la remisión, 2 pacientes presentaron recaída y sólo un paciente logró la remisión al primer intento, actualmente se encuentra en fase de mantenimiento.

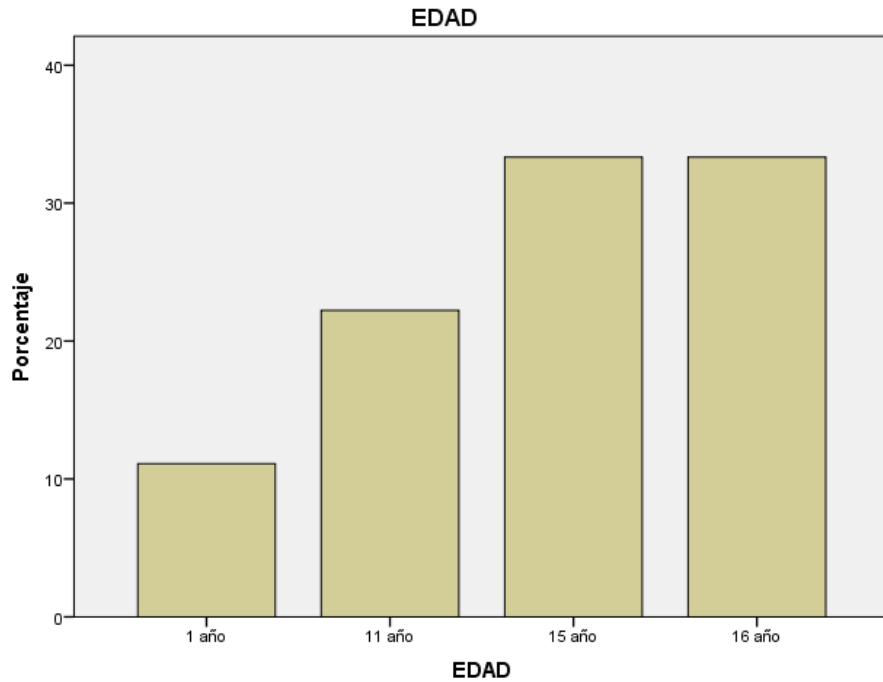


Fig 1. La gráfica muestra la frecuencia de leucemia mieloblástica aguda con respecto a la edad.

		EDAD			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1 año	1	11.1	11.1	11.1
	11 año	2	22.2	22.2	33.3
	15 año	3	33.3	33.3	66.7
	16 año	3	33.3	33.3	100.0
	Total	9	100.0	100.0	

Fig 3. Porcentaje y frecuencia de edad de pacientes con leucemia mieloblástica aguda.

		SEXO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	4	44.4	44.4	44.4
	Masculino	5	55.6	55.6	100.0
	Total	9	100.0	100.0	

Fig 4. Porcentaje y frecuencia en cuanto al sexo de pacientes con leucemia mieloblástica aguda.

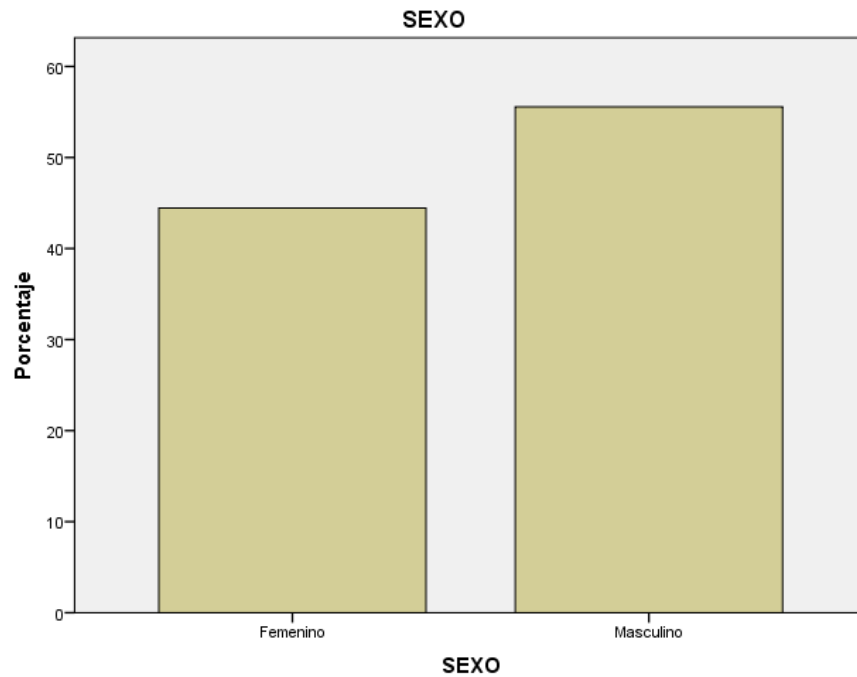


Fig 5. La presente gráfica representa el porcentaje de presentación de leucemia mieloblástica aguda con respecto al sexo.

		TIPO LMA			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LMA M2	1	11.1	11.1	11.1
	LMA M3	2	22.2	22.2	33.3
	LMA M4	6	66.7	66.7	100.0
	Total	9	100.0	100.0	

Fig 6. Frecuencia y porcentaje de los tipos de leucemia mieloblástica aguda en la población analizada.

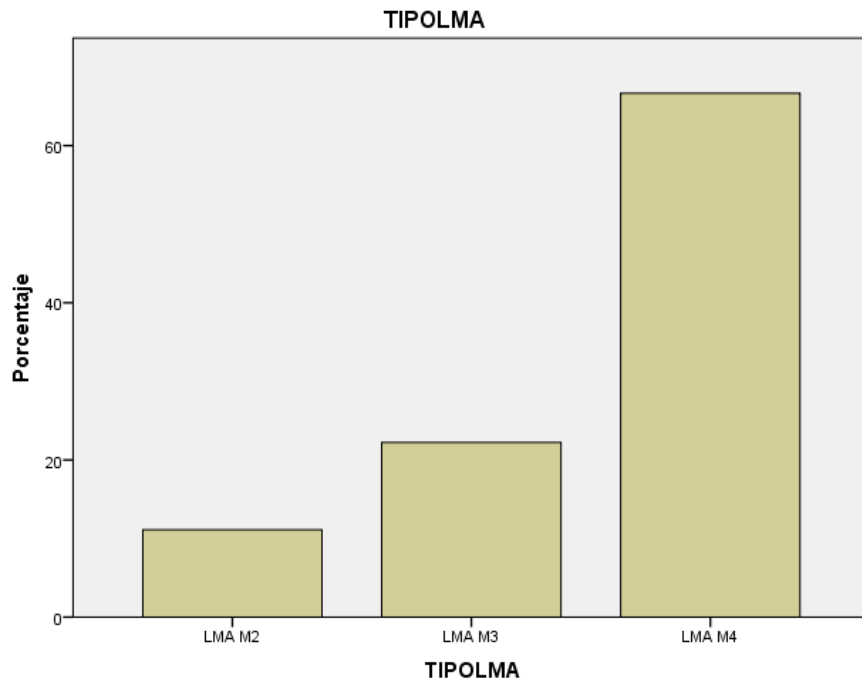


Fig 7. La gráfica describe el tipo más común de leucemia mieloblástica aguda en la población analizada.

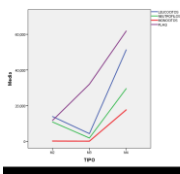


Fig 8. Diferencia del número de leucocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas en los diferentes tipos de leucemia mieloblástica

RIESGO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	11.1	11.1	11.1
Leucocitosis	1	11.1	11.1	22.2
Leucocitosis, trombocitopenia	3	33.3	33.3	55.6
trombocitopenia	4	44.4	44.4	100.0
Total	9	100.0	100.0	

Fig 9. Frecuencia de los factores de riesgo que por biometría hemática se asociaron a leucemia mieloblástica aguda.

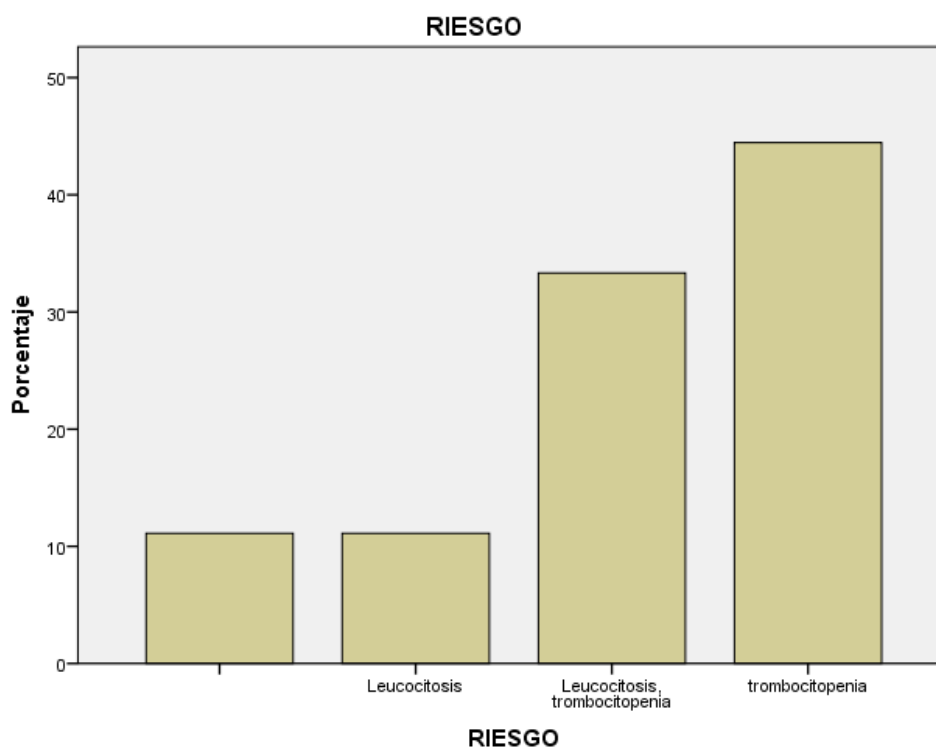


Fig 10. La gráfica muestra el porcentaje de los factores de riesgo que por biometría hemática se asociaron a leucemia mieloblástica aguda al momento del diagnóstico.

AMO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Mieloblastos	1	11.1	11.1	11.1
	Mielomonoblastos	6	66.7	66.7	77.8
	Promieloblastos	2	22.2	22.2	100.0
	Total	9	100.0	100.0	

Fig 11. Frecuencia y porcentaje de las diferentes estirpes celulares al realizar aspirado de médula ósea.

Diagnóstico	Inmunofenotipo
LMA M4	CD34, CD33, MPO
LMA M4	CD34, CD33, CD117, HLADR
LMA M4	CD34, CD33, CD117
LMA M4	CD34, CD33, HLADR
LMA M4	CD34, CD33, MPO
LMA M4	CD34, CD33, HLADR
LMA M3	CD34, CD33
LMA M3	CD34, CD33
LMA M2	CD34, CD33, CD117, CD13, HLADR, MPO

Fig 13. Tabla que muestra la frecuencia en cuanto a la expresión de antígenos mieloides con respecto a los distintos tipos de LAM

PROTOCOLO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Dauno/ATRA	2	22.2	22.2	22.2
	VAPA	7	77.8	77.8	100.0
	Total	9	100.0	100.0	

Fig 14. Frecuencia y porcentaje de protocolo utilizado en pacientes con leucemia mieloblástica aguda.

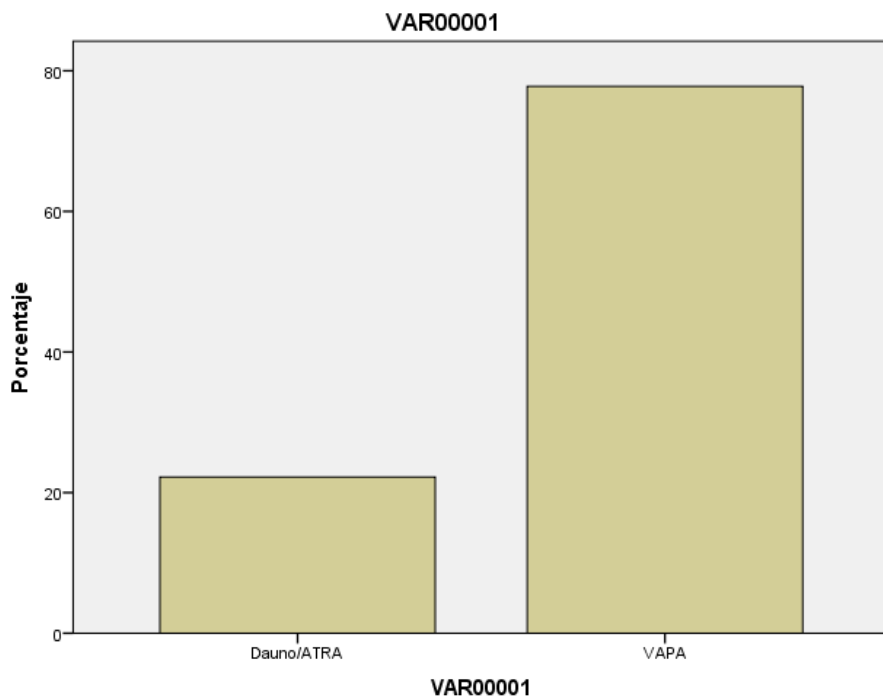


Fig 15. Esquemas de quimioterapia otorgados para inducción a la remisión.

PACIENTES	INTENTOS	REMISION	EDO ACTUAL
LMA M4	1	REMISION A LAS 52 SEM	Recaída
LMA M4	2	2° inducción	Recaída
LMA M3	1	REMISION A LAS 14 SEM	Consolidación
LMA M4	1	No se integró	Falleció en IAR
LMA M3	2	2° inducción	En inducción a remisión
LMA M4	2	2° inducción	Falleció en IAR
LMA M4	2	2° inducción	Falleció en IAR
LMA M4	3	No se integró	Falleció en IAR
LMA M2	1	REMISION A LAS 4 SEM	Mantenimiento

Fig 16. La tabla muestra la comparación entre los intentos de inducción a la remisión y los pacientes que la integraron y aquellos que no lo hicieron, por lo que se tuvo que aplicar una segunda inducción. También se muestra el estado actual del paciente posterior a la inducción a la remisión

DISCUSION

La leucemia mieloblástica aguda consiste en una proliferación clonal de células precursoras mieloides (blastos) con capacidad reducida de diferenciación en células más maduras que se acumula en la médula ósea y desplaza a las células normales. Como consecuencia de esta proliferación se produce un acúmulo de blastos en la médula ósea que condiciona una reducción en la producción de hematíes, plaquetas y granulocitos, así como la presencia de blastos en sangre e infiltración de otros tejidos. Todo ello resulta en una variedad de complicaciones clínicas asociadas, incluyendo anemia, hemorragia e infecciones, así como otras disfunciones metabólicas y orgánicas.

La leucemia mieloblástica aguda es más frecuente en la edad adulta, en los niños apenas representa 15-20% de todas las leucemias, es por eso que en nuestro medio la descripción de esta patología es escasa. No se han descrito diferencias en cuanto a la presentación de LMA y el predominio del sexo, sin embargo en nuestro estudio hubo un predominio del 55.6% en el sexo masculino en comparación al 44.4% en el sexo femenino. En cuanto a la edad de presentación, se observó un mayor predominio en la adolescencia el cual correspondió a un 66.6% del total de los casos entre 15 y 16 años.

Existen factores de riesgo asociados con la supervivencia que los pacientes presentan, entre ellos se encuentra la edad, en donde se ha identificado que a mayor edad, el pronóstico empeora. Se ha estudiado que la raza también es un factor de riesgo, ya que en diversos estudios los niños caucásicos tienen mejor pronóstico que los niños afroamericanos sin embargo, el nivel socioeconómico de estos grupos de niños determinan la pronta disponibilidad de inicio del tratamiento en cuanto se diagnóstica la enfermedad.

Otro factor de riesgo que se asocia con peor pronóstico es la cuenta leucocitaria, la cual está inversamente relacionada con la supervivencia. En la población analizada se observó un incremento importante del número de leucocitos en el subtipo LMA M4, seguida de LMA M2, en menor proporción se encuentra el subtipo LMA M3.

De los pacientes valorados, la mayoría fueron del sexo masculino tal como se menciona en la literatura consultada, los rangos de edad de los pacientes diagnosticados y tratados en nuestro hospital se relacionan al 100% con los reportados en la literatura, del mismo modo que en la literatura consultada el diagnóstico con mayor frecuencia es el diagnóstico de M4 seguido de las variedades de M2 y M3.

La remisión se integró en el 88.8% de los casos. En el caso de las M3 el 100% desde el primer intento. Del resto de los casos (6) el 50% integró remisión al primer ciclo y para el resto requirió un segundo intento de inducción a la remisión. Los porcentajes se encuentran dentro del rango reportando en la literatura internacional (Medical Reserch Council del Reino Unido y Grupo Berlin Frankfurt Munster en Alemania).

CONCLUSIONES

La leucemia mieloblástica aguda se presentó con mayor frecuencia en el sexo masculino, con mayor frecuencia de presentación en la adolescencia. El subtipo más común observado de LMA fue M4, el factor de riesgo hematológico que con mayor frecuencia se presentó fue la trombocitopenia.

De todos los casos analizados, los antígenos mieloides que con mayor frecuencia se presentaron en LMA fueron CD33 y CD34.

Los pacientes que recibieron el esquema VAPA el 50% necesitaron una dosis más para lograr remisión. De los pacientes que recibieron ATRA, el 100% de los pacientes logró remisión en una o dos dosis de tratamiento, por lo que se observó mayor sobrevida.

GLOSARIO

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS. Desorden en el número de genes o en el orden de estos dentro de los cromosomas. Se deben a errores durante la gametogénesis (formación de los gametos por meiosis) o de las primeras divisiones del cigoto.

ANTÍGENOS. Es cualquier sustancia, propia o extraña, que desencadena la formación de anticuerpos en el sistema inmunológico.

BLASTOS. Células hematopoyéticas que se caracterizan por su inmadurez. Entre ellos distinguimos los mieloblastos, es decir, células inmaduras que provienen de la línea mieloide, y los linfoblastos que derivan de la línea linfoide.

CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS. Combinación de ondas que se propagan a través del espacio transportando diminutos paquetes de energía (fotones) de un lugar a otro.

CARIOTIPO. Representación, en forma de fotografía, del conjunto de cromosomas de una célula, clasificados por pares y según su tamaño. Se realizan generalmente para detectar anomalías cromosómicas.

CITOGENÉTICA. Campo de la genética que comprende el estudio de la estructura, función y comportamiento de los cromosomas.

CITOQUÍMICA. Estudia la composición química de la célula y permite detectar la localización.

topográfica de algunos principios inmediatos: enzimas, metales pesados, sustancias orgánicas moléculas de depósito.

DISERITROPOYESIS. Formación anormal de eritrocitos.

DISPLASIA. Anomalía en el desarrollo de un tejido, de un órgano o de una parte anatómica del organismo.

GRANULOCITOS. Son células de la sangre caracterizadas por los modos de colorear los orgánulos de su citoplasma, en microscopía de luz. Se les conoce como leucocitos polimorfonucleares, debido a las formas variables de núcleo que pueden presentar

HEMATOPOYESIS. Proceso de formación, desarrollo y maduración de los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) a partir de un precursor celular común e indiferenciado conocido como célula madre hematopoyética multipotente.

HIDROCARBUROS. Compuestos orgánicos, en la tierra, formados únicamente por átomos de carbono e hidrógeno.

INMUNOFENOTIPO. Caracterización de las células según los marcadores inmunológicamente activos que hay en su superficie.

LEUCEMIA. Enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación excesiva de leucocitos o glóbulos blancos en la sangre y en la médula ósea.

MIELOBLASTO. Célula inmadura de la médula ósea, precursora de la serie granulocítica. El citoplasma es escaso, intensamente basófilo, y el núcleo es grande, con uno o varios nucléolos. Por diferenciación da lugar a un promielocito.

MIELOPEROXIDASA. Enzima ampliamente distribuida en el organismo y sus fuentes fundamentales las constituyen los leucocitos (neutrófilos y monocitos) y los macrófagos.

NEOPLASIA. Alteración de la proliferación y, muchas veces, de la diferenciación celular, que se manifiesta por la formación de una masa o tumor.

PROMIELOCITOS. Mielocito joven, forma intermedia entre el mieloblasto y el mielocito; su protoplasma se carga de granulaciones eosinófilas, basófilas o neutrófilas.

QUIMIOTERAPIA. Tratamiento médico de algunas enfermedades que consiste en la aplicación de sustancias químicas al organismo.

RADIACIÓN IONIZANTE. Energía liberada por los átomos en forma de ondas electromagnéticas (rayos gamma o rayos X) o partículas (partículas alfa y beta o neutrones). La desintegración espontánea de los átomos se denomina radiactividad, y la energía excedente emitida es una forma de radiación ionizante.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. Son enfermedades en las cuales la médula ósea no funciona normalmente y no se producen suficientes glóbulos rojos normales.

TASA DE MORTALIDAD. Proporción de personas que mueren por una causa concreta en un período específico en una población

BIBLIOGRAFIA

- Harrison Christine J. et al. (2010). Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom. *Clin. Oncol*, 28: 2674-268
- Chan Guevara L, et al. (2015). Leucemias en menores de 15 años, 91-97
- Mejía Aranguré J.M. (2005). Epidemiología de las leucemias agudas en niños; 323-333.
- Arber DA, Vardiman JW, Brunning RD: Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. (2008). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 110-123.
- Webb DK, Harrison G, Stevens RF, et al.(2001). Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. 1714-1720.
- Clasificación de las leucemias agudas mieloides. Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínica, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, (2010). Barcelona, España. 139-147.
- Ching-Hon P, Martin Schrappe, Ribeiro Raul C. et al. (2004). Niemeyer Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia, pp 129-135.
- Protocolos técnicos. Cáncer en niños. Consejo Nacional para la prevención y tratamiento del cáncer en la infancia y la adolescencia. 2010, pp 61-80.
- Rivera Luna R, Cárdenas Cardos R. et al. (2015). El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *An Med México*. 91-97.
- Tirado Gómez L.L, Mohar Betancourt A. (2007). Epidemiología de las neoplasias Hemato oncológicas. *Cancerología. México*. 109-120.
- Creutzig U, Van den Heuvel, et al (2012). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood Journal*. 3197-3200.