

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”**

**PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LEUCEMIA AGUDA
DE FENOTIPO MIXTO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN
SIGLO XXI**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. CLARETH GUADALUPE BARRIOS CARBALLO

TUTOR PRINCIPAL:

DR. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA

CO-AUTORES:

**DRA. MARTHA LETICIA GONZÁLEZ BAUTISTA
M. EN C. LAURA J. RABELO CARRASCO**



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2022



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.



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

**JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI**



DOCTORA

MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA



DOCTOR

MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA UNIDAD DE
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COPEMUS **17 CI 09 015 034**
 Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017062**

FECHA **Viernes, 28 de enero de 2022**

M.C. Marco Alejandro Jiménez Ochoa

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-008

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
 Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
 SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, quien con su amor, paciencia y esfuerzo me ha permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía.

A mis hermanos Ángel y Carlos por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento a pesar de que en muchas ocasiones yo no pude estar, gracias.

A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todas mis metas.

De manera especial a mi tutor de tesis, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de mi formación como hematóloga.

Al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, por haberme brindado tantas oportunidades y enriquecerme en conocimiento.

DEDICADO A:

Todos aquellos pacientes que luchan contra el cáncer, quienes, a pesar de su desgaste físico y mental, siempre tienen una sonrisa para su médico.

INDICE

TEMA		PÁGINA
1	<u>Resumen</u>	6
2	<u>Marco teórico</u>	10
3	<u>Planteamiento del problema</u>	31
4	<u>Justificación</u>	31
5	<u>Pregunta de investigación</u>	32
6	<u>Hipótesis</u>	32
7	<u>Objetivos</u>	33
8	<u>Pacientes y métodos</u>	34
9	<u>Diseño del estudio</u>	35
10	<u>Criterios de selección</u>	36
11	<u>Tamaño de la muestra y análisis estadístico</u>	36
12	<u>Definición de variables</u>	37
13	<u>Aspectos éticos</u>	40
14	<u>Resultados</u>	42
15	<u>Discusión</u>	59
16	<u>Conclusión</u>	61
17	<u>Bibliografía</u>	62
18	<u>Anexos</u>	66

RESUMEN

Antecedentes

La leucemia aguda se diagnostica y clasifica con precisión en leucemia mieloide, linfoblástica T o linfoblástica B mediante un examen meticuloso de la morfología, inmunofenotipo, cariotipo y análisis moleculares. Cuando las explosiones muestran diferenciación hacia más de un linaje, se denominan leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) por el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL 1998) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008/2016. La LAFM es poco común, constituye del 2 al 5% de todos los tipos de leucemias agudas. En México, se realizó un análisis retrospectivo con los datos de 433 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) encontrándose una prevalencia de LAFM del 4.8%, sin embargo, no existe más información de esta entidad en nuestra población, lo que incitó a realizar la presente investigación.

Objetivo

El objetivo primario fue determinar la prevalencia de la LAFM en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2015 a diciembre 2020, y dentro de los objetivos secundarios se describen las características clínicas de estos pacientes, los criterios utilizados para su diagnóstico, los factores pronósticos así como las tasas de respuesta completa con los distintos tratamientos utilizados en nuestra unidad y la supervivencia global de estos pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, en el que se incluyeron a los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de LAFM, en un periodo de enero 2015 a diciembre 2020, se tomaron los datos del expediente clínico y del registro de citometría de flujo del laboratorio de hematología especial de nuestra unidad, se clasificaron por subtipos de acuerdo a los criterios

establecidos por la EGIL 1998 y por la OMS 2016. Previo a la autorización por el comité de ética e investigación de la unidad, se procedió con la recolección de datos y posteriormente se realizó el análisis estadístico de dichos datos y se redactaron los resultados concluidos.

Análisis estadístico

Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 21, los datos se presentaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión con tablas y gráficos. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba χ^2 de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon y t de Student. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$. Para la sobrevida se utilizaron curvas de KM se calculó y se realizó estadística inferencial con una prueba de Log-Rank intentando comparar entre las diferentes opciones terapéuticas.

Resultados

La prevalencia de LAFM en nuestra población fue del 4%, similar a la reportada a nivel mundial entre 2 y 5%, la edad media de presentación al diagnóstico fue de 51 años, siendo muy similar a lo reportado a nivel mundial. En nuestra población no hubo predominio por algún género, siendo 50% hombres y 50% mujeres, similar a lo registrado a nivel mundial. El subtipo más frecuente fue B-mieloide, representando un 54% de los casos de LAFM. Citogenéticamente el cariotipo normal se reportó en un 21% y t(9;22) en 21%. Los parámetros en la biometría hemática fueron los siguientes: mediana de leucocitos de $8\ 200 \times 10^3/\mu\text{L}$, mediana de hemoglobina de 8.2 gr/dL y mediana de plaquetas de $43\ 000 \times 10^3/\mu\text{L}$. En nuestra población el esquema más utilizado para inducción a la remisión fue combinado o intensificado en un 38%, seguido de esquema LLA, alcanzando RC en un 54%, de los cuales un 30% se consolidó con TCPH. La sobrevida global fue de 343 días y en pacientes PTCPH fue de 664 días.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	BARRIOS CARBALLO CLARETH GUADALUPE 5580481866 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Facultad de Medicina Hematología 519219607 clareth.barrios@gmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL:	DR. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA. Especialista en Hematología. Adiestramiento en TPH en el Hospital Universitario Politécnico La Fe, Valencia, España. Maestría en Ciencias por la UNAM. Adscrito al servicio de hematología en la UTCPH del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono 33 1280 8042 Correo Electrónico: mark2145@hotmail.com
CO-AUTORES:	DRA. MARTHA LETICIA GONZÁLEZ BAUTISTA. Especialista en Hematología. Adiestramiento en TPH en CMN SXXI IMSS HE. Médico adscrito de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social Correo Electrónico: marlet@hotmail.com Teléfono 55 3954 8133
	M. EN C. LAURA J. RABELO CARRASCO. Maestra en Ciencias IPN. Jefa del departamento de hematología especial del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social Correo Electrónico: rabelocl7@gmail.com Teléfono 55 4757 5694
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO NO. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI 67 P 2022 R-2022-3601-008

ABREVIATURAS

CD	Grupos de diferenciación
CMN	Centro Médico Nacional
CPH	Células Progenitoras Hematopoyéticas
dl	Decilitro
EICH	Enfermedad del injerto en contra del huésped
FEG	Factor estimulante de granulocitos
gr	gramos
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
IBMTR	Registro internacional de trasplante de médula ósea
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
Kg	Kilogramo
L	Litro
min	Minuto
ml	Mililitro
NFAT	Factor nuclear de células T activadas
NIH	Instituto Nacional de Salud
TBI	Irradiación corporal total
TCPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TNF	Factor de necrosis tumoral
UMAE	Unidad médica de alta especialidad
UTCPH	Unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos

MARCO TEÓRICO

Hematopoyesis

La médula ósea es el lugar de generación de las células sanguíneas circulantes maduras, incluidos los eritrocitos, los granulocitos y los monocitos, y el lugar donde tienen lugar la maduración del linfocito B. La generación de todas las células sanguíneas, llamada hematopoyesis, ocurre al principio, durante el desarrollo fetal, en los islotes sanguíneos del saco vitelino y en el mesénquima paraaórtico, después se desplaza al hígado entre el tercer y cuarto mes de gestación, y finalmente pasa a la médula ósea. En el nacimiento, la hematopoyesis tiene lugar en los huesos de todo el esqueleto, pero cada vez se restringe más a la médula de los huesos planos, de manera que en la pubertad, la hematopoyesis se produce sobre todo en el esternón, las vértebras, los huesos ilíacos y las costillas. Los precursores de las células sanguíneas maduran y migran a través de la membrana basal sinusoidal y entre las células endoteliales para entrar en la circulación vascular. Cuando la médula ósea se daña o cuando se produce una demanda excepcional de producción de células sanguíneas nuevas, el hígado y el bazo se convierten a veces en zonas de hematopoyesis extramedular. ¹

Este proceso está regulado por mecanismos muy complejos en los que las células interactúan entre sí, con su microambiente, con factores de crecimiento y con la matriz extracelular. Cualquier incidente que altere este equilibrio podrá dar lugar a la aparición de una Leucemia Aguda. Sin embargo, la leucemia aguda es de etiología desconocida y en la mayoría de los casos, aparece de forma esporádica. Existen algunos agentes etiológicos descritos que pueden estar relacionados como virus, exposición a radiaciones ionizantes, quimioterapia y benceno. ²

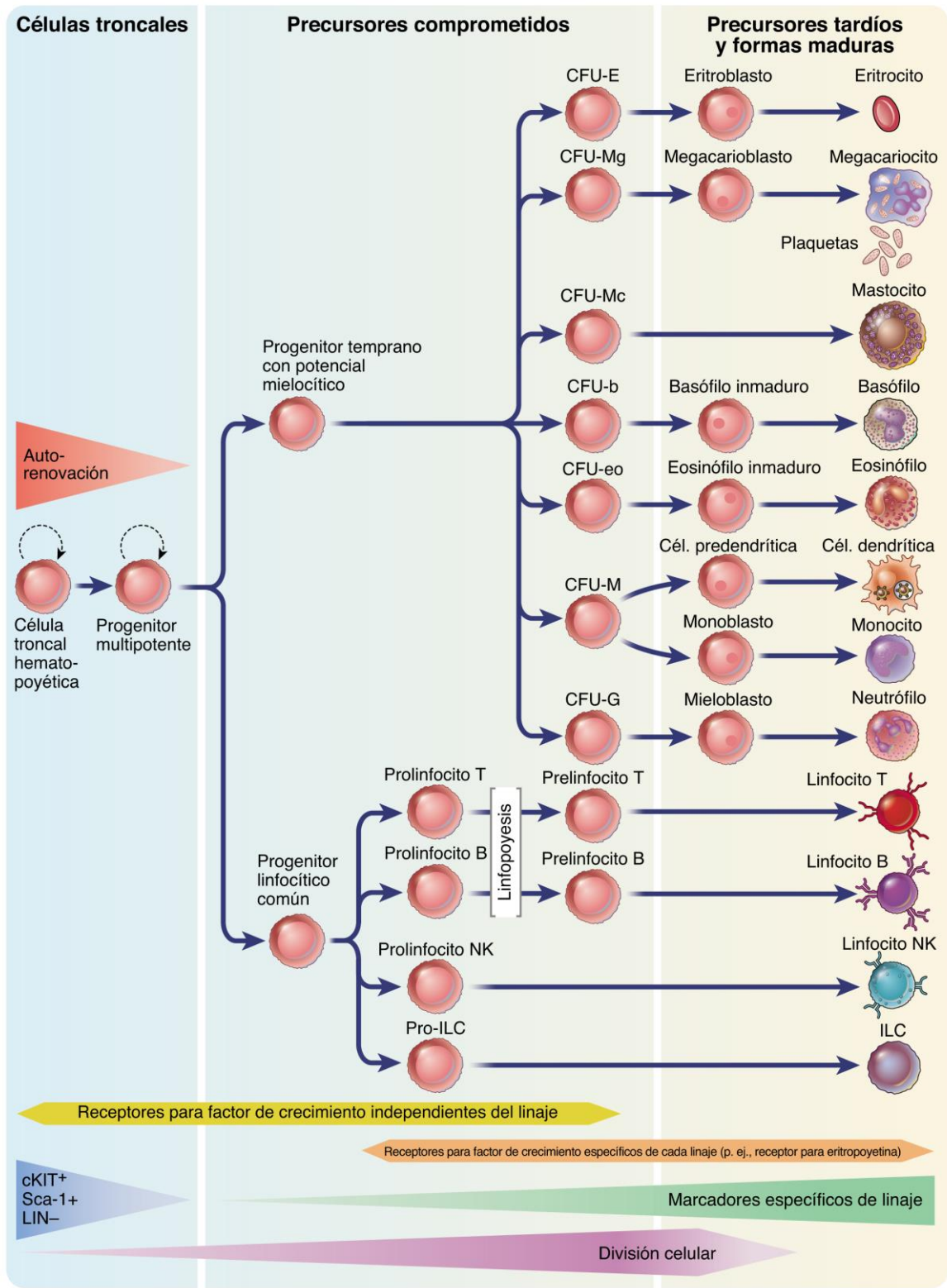


Figura 1. Hematopoyesis ¹

Definición de leucemia aguda

La leucemia aguda es una proliferación clonal maligna de células hematopoyéticas inmaduras, que puede afectar la médula ósea, sangre periférica u otros tejidos. Estos precursores inmaduros tienen capacidad de replicación, pero no de diferenciación hacia células hematopoyéticas maduras, por lo que su acumulación provoca insuficiencia medular y las consecuencias clínicas que de ello se derivan.²

El diagnóstico se basa en la observación de blastos a nivel medular o en sangre periférica que iguale o supere el 20%, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).²

Epidemiología de leucemia aguda

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, reporta una incidencia anual de leucemia aguda en la población general de 2 por cada 100,000 habitantes, para la LLA de 1.3 por cada 100,000 habitantes por año y para la LMA de 0.7 por cada 100,000 habitantes por año. En México durante 2017, de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer (tumores malignos), en la población de 0 a 19 años de edad, 73 son en tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados. Como parte de esta clasificación se encuentra la leucemia linfocítica que, por sí sola, representa 61% (24 851) del total de egresos por cáncer (40 679) en este grupo de población.³

Porcentaje de morbilidad hospitalaria de los principales tumores malignos en la población de 0 a 19 años de edad según sexo 2017

Principales tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados	73	73	73
Sistema nervioso	6	6	7
Hueso o cartilago	5	5	4
Tejido conectivo y blando	3	3	3
Órganos digestivos	2	2	1

Cuadro 1. Morbilidad de los tumores malignos en población de 0 a 19 años³

Cuando se analiza la tasa de morbilidad es posible identificar cómo el cáncer afecta a este grupo etario; los tumores en tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados, son los que presentan las tasas de morbilidad hospitalaria más altas tanto en hombres como en mujeres para ambos grupos de edad; es en los hombres de 0 a 9 años de edad, con 88.92 casos por cada 100 mil niños de ese grupo de edad donde se ubica la tasa de morbilidad hospitalaria más alta para este tipo de cáncer. De acuerdo a las estadísticas de INEGI 2017, se reporta que en adultos mayores de 20 años los cánceres hematológicos incluyendo leucemia aguda, representan la cuarta causa de morbilidad en la población general, con una afectación mayor en hombres que en mujeres. ³

Porcentaje de morbilidad hospitalaria de los principales tumores malignos en la población de 20 años y más según sexo 2017

Principales tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Mama (C50)	24	1	37
Órganos genitales ¹	21	20	22
Órganos digestivos (C15-C26)	16	23	12
Tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados (C81-C96)	13	19	9
Piel (C43-C44)	5	7	4
Órganos respiratorios e intratorácicos (C30-C39)	4	7	2
Órganos urinarios (C64-C68)	4	7	2

Cuadro 2. Morbilidad de los tumores malignos en población \geq 20 años ³

Por tipo de tumor maligno, la leucemia es la principal causa de muerte en la población con menos de 15 años (51% en hombres y 56% en mujeres) y en los jóvenes de 15 a 29 años (33% en hombres y 32% en mujeres). ³

Distribución porcentual de defunciones de los principales tumores malignos por grupos de edad (0 a 14 años y 15 a 29 años) y sexo 2019

Principales causas de muerte en hombres		Principales causas de muerte en mujeres	
De 0 a 14 años	100	De 0 a 14 años	100
Leucemia	51	Leucemia	56
Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	18	Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	15
Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	4	Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	3
Linfoma no Hodgkin	3	Linfoma no Hodgkin	3
Otras causas de tumores malignos	24	Otras causas de tumores malignos	23
De 15 a 29 años	100	De 15 a 29 años	100
Leucemia	33	Leucemia	32
Linfoma no Hodgkin	6	Tumor maligno del cuello del útero	9
Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	5	Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	7
Tumor maligno del estómago	3	Tumor maligno del ovario	6
Otras causas de tumores malignos	53	Otras causas de tumores malignos	46

Cuadro 3. Mortalidad de los tumores malignos por grupos de edad ³

Clasificación de las leucemias agudas

Durante muchos años han existido diferentes clasificaciones de la leucemia en base a características etiológicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas. En 1974 un grupo de hematólogos franceses, americanos y británicos se reunieron con el objetivo de hacer propuestas de nomenclatura y clasificación de las leucemias. Hicieron revisión de 150 laminilla teñidas por Romanowsky de sangre periférica y médula ósea de casos de leucemia aguda y trastornos que podrían ser confundidos con leucemia aguda. Se identificaron los puntos de acuerdo y se proporcionaron bases para formular propuestas de clasificación. Después de ocho meses de correspondencia y una nueva reunión de trabajo en Londres en julio de 1975, el grupo alcanzó un acuerdo general sobre todas las cuestiones pendientes y logró una uniformidad del 85%. Como resultado de este alto grado de acuerdo, se decidió presentar la clasificación FAB en 1976, tomando en cuenta el tamaño de la célula, la relación nuclear-citoplasmática, granulación, grado de basofilia citoplasmática y características similares. La clasificación FAB se basa

íntegramente en las apariencias morfológicas de la médula ósea y sangre periférica en laminillas teñidas de Romanowsky. ⁴

CLASIFICACIÓN FRANCO-AMERICANO-BRITÁNICA (FAB) DE LA LEUCEMIA AGUDA	
LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA	
M0	Leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación
M1	Leucemia mieloblástica aguda con diferenciación mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda, hipergranular
M3v	Leucemia promielocítica aguda, variante hipogranular
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4eo	Leucemia mielomonocítica aguda, variante eosinofílica
M5a	Leucemia monoblástica aguda sin diferenciación
M5b	Leucemia monoblástica aguda con diferenciación
M6	Eritroleucemia aguda
M7	Leucemia megacarioblástica
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	
L1	Leucemia linfoblástica aguda con homogeneidad
L2	Leucemia linfoblástica aguda con heterogeneidad
L3	Leucemia linfoblástica aguda tipo Burkitt

Tabla 1. Clasificación FAB de las leucemias agudas ⁴

En colaboración con la Sociedad de Hematopatología y la Asociación Europea de Hematopatología, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2001, la segunda edición de la Clasificación de tumores hematopoyéticos y del tejido linfoide que posteriormente se modificó en 2008. Esta clasificación estaba basada en hallazgos citogenéticos y alteraciones moleculares. Posteriormente se realizó una actualización en 2016 en la que se incorporan características clínicas, morfología, inmunofenotipificación, citogenética y alteraciones moleculares para definir entidades patológicas de importancia clínica. ⁵

CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MIELOIDES Y LEUCEMIA AGUDA DE LA OMS
Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides
Leucemias agudas de linaje ambiguo
○ Leucemia aguda indiferenciada
○ Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
○ Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23.3); rearreglo KMT2A
○ Leucemia aguda de fenotipo mixto B/mieloide, NOS
○ Leucemia aguda de fenotipo mixto T/mieloide, NOS
Leucemia/linfoma B linfoblástico
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico, NOS
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico con anomalías genéticas recurrentes
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(v;11q23.3); rearreglo KMT2A
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico con hiperdiploidia
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico con hipodiploidia
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(5;14)(q31.1;q32.2); IL3-IGH
○ Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
○ Entidad provisional: Leucemia/linfoma B linfoblástico, BCR-ABL1-like
○ Entidad provisional: Leucemia/linfoma B linfoblástico con iAMP21
Leucemia/linfoma T linfoblástico
○ Entidad provisional: Leucemia linfoblástica de precursor de célula T temprana
○ Entidad provisional: Leucemia linfoma de células NK
Leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas
○ LMA con t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
○ LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
○ Leucemia promielocítica aguda con PML-RARA
○ LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
○ LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214

○ LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
○ LMA megacarioblástica con t(1;22)(p13.3;q13.2); RBM15-MKL1
○ Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
○ LMA con NPM1 mutado
○ LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA
○ Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado
LMA con cambios mielodisplásicos relacionados
Neoplasias mieloides relacionadas a terapia
Leucemia mieloide aguda, NOS
○ LMA con mínima diferenciación
○ LMA sin maduración
○ LMA con maduración
○ Leucemia mielomonocítica aguda
○ Leucemia aguda monoblástica/monocítica
○ Leucemia eritroide pura
○ Leucemia aguda megacarioblástica
○ Leucemia aguda basofílica
○ Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas a síndrome de Down
Mielopoyesis anormal transitoria (TAM)
Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down

Tabla 2. Clasificación OMS 2016 de las neoplasias mieloides y leucemias agudas ⁵

La leucemia aguda se diagnostica y clasifica con precisión en leucemia mieloide, linfoblástica T o linfoblástica B mediante un examen meticuloso de la morfología, inmunofenotipo, cariotipo y análisis moleculares. Cuando las explosiones muestran diferenciación hacia más de un linaje, se denominan leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) por el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de las

Leucemias (EGIL 1998) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008/2016. ⁶

Históricamente, estos fenómenos se habían definido colectivamente como leucemias agudas bifenotípicas (BAL). Para clasificar y diagnosticar a las BAL, en 1995, el Grupo Europeo para la Caracterización Inmunológica de Leucemias (EGIL) desarrolló un sistema de puntuación, que fue revisado y modificado en 1998.

**CLASIFICACIÓN EGIL 1998 PARA LEUCEMIAS AGUDAS
BIFENOTÍPICAS (BAL)**

SCORE	Linaje linfoide B	Linaje linfoide T	Linaje mieloide
2	cCD79a	cCD3/sCD3	anti-MPO
	clgM	anti-TCR α/β	
	cCD22	anti-TCR γ/δ	
1	CD19	CD2	CD13
	CD20	CD5	CD33
		CD8	CDw65
		CD10	CD117
0.5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15a
		CD1a	CD64

**PARA EL DIAGNÓSTICO DE BAL, SE DEBE ESTABLECER UNA
PUNTUACIÓN >2 AL MENOS EN DOS LINAJES.**

Tabla 3. Clasificación EGIL 1998 para leucemias agudas bifenotípicas (BAL). ⁷

En 2001, La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó la clasificación propuesta por el grupo EGIL, pero debido a ciertas advertencias propusieron un nuevo sistema de puntuación para esta patología en 2008. Con esta clasificación, las leucemias anteriormente conocidas como BAL se definieron recientemente como leucemias agudas de fenotipo mixto (LAFM) y se incluyeron en el grupo de leucemias agudas de linaje ambiguo. Además, el diagnóstico de LAFM se simplificó

al incluir menos marcadores pero más específicos. En la nueva clasificación 2016 de la OMS no se introdujeron cambios importantes en el diagnóstico de LAFM, excepto en los casos en los que es posible distinguir dos poblaciones distintas de explosiones. En estos pacientes, el diagnóstico de LAFM no se basa en la presencia de marcadores específicos, pero si sobre la base de que cada población individual cumple una definición de leucemia de células B, células T o leucemia mieloide.⁵

Leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM)

Introducción

La LAFM es una enfermedad poco común, constituye del 2 al 5% de todos los tipos de leucemias agudas. Se cree que estas neoplasias surgen de un progenitor inmaduro indiferenciado que expresa tanto antígenos mieloides como linfoides.⁸

La LAFM puede aparecer *de novo*, ser secundaria a una terapia citotóxica previa o aparecer como crisis blástica en una leucemia mieloide crónica. Como en otros tipos de leucemias agudas, los pacientes con LAFM usualmente presentan síntomas en relación a las citopenias o leucocitosis.

El conteo de blastos para el diagnóstico no difiere de la LMA o LLA. Una LAFM se puede presentar a cualquier edad, incluyendo edad pediátrica, sin embargo es más común en adultos.⁹

Epidemiología de la LAFM

Aunque se sabe que es una entidad poco común entre las leucemias agudas, la incidencia exacta de MPAL definida por la OMS ha sido difícil de determinar, debido a la variabilidad entre los esquemas de clasificación previos y al inevitable sesgo derivado a partir de la recopilación retrospectiva de datos. Sin embargo, un gran estudio poblacional de vigilancia epidemiológica informó una incidencia anual de MPAL de 0,35 casos por 1.000.000 personas-año. La incidencia pareció ser mayor en hombres que en mujeres, y se observó una distribución de edad bimodal,

con picos en ≤ 19 y ≥ 60 años. La mediana de edad del diagnóstico de MPAL fue de 50 años, más bajo que el de la LMA, pero más alto que el de la LLA. Una revisión sistemática reportó una prevalencia de LAFM entre el total de leucemias agudas del 1,6%. Este dato no parece variar significativamente entre la población pediátrica y la población adulta. ¹⁰

En retrospectiva un metanálisis de 7627 casos de leucemia aguda en pacientes pediátricos y adultos reportaron 213 (2.8%) y 119 (1.6%) casos de LAFM según los criterios de EGIL y OMS 2008 respectivamente. En la población china se realizó un estudio que incluyó 4780 pacientes de 14 años o más que presentaban leucemia aguda de novo, y de ellos 117 casos (2,4%) fueron catalogados como LAFM según los criterios de la OMS 2008. ¹¹

RESUMEN DE MUESTRAS SELECCIONADAS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LAFM SEGÚN CRITERIOS OMS 2008

Muestra de pacientes		Matutes et al. (ref6)	Munker et al. (ref27)	Yan et al. (ref14)	Weinberg et al. (ref21)
Epidemiología	Casos de leucemia aguda	n.s.	n.s.	4780	n.s.
	Casos de LAFM	100	95	117 (2.4%)	45
	Mediana de edad	n.s.	1-68 (20)	14-81 (35)	1-78 (28)
	% H/M	62 (62%) / 38	49 (52%) / 46	60 (51%) / 57	25 (56%) / 20
Inmunofenotipo	B/mieloide	59/100 (59%)	55 (58%)	64/117 (55%)	30/45 (67%)
	T/mieloide	35/100 (35%)	31 (33%)	38/117 (32%)	14/45 (31%)
	Otros	6/100 (6%)	9 (9%)	15/117 (13%)	1/45 (2%)
Citogenética	Cariotipo normal	10/76 (13%)	32 (34%)	33/92 (36%)	14/32 (44%)
	Cariotipo complejo	24/76 (31%)	n.s.	22/92 (24%)	n.s.

	Ph1+	15/76 (20%)	10 (11%)	14/92 (15%)	5/32 (16%)
	MLL	6/76 (8%)	10 (11%)	4/92 (4%)	2/32 (6%)
	Otros	21/76 (28%)	n.s.	19/92 (21%)	11/32 (34%)
Morfología	LMA	38/90 (42%)	n.s.	40/117 (34%)	n.s.
	LLA	39/90 (43%)	n.s.	51/117 (44%)	n.s.
	LA indiferenciada	13/90 (15%)	n.s.	26/117 (22%)	n.s.

Tabla 4. Características de la LAFM en un metanálisis. ¹¹

Dentro de los subtipos de LAFM, la mayoría corresponde a fenotipo B-mieloide con un 59% de presentación, el 35% presenta fenotipo T-mieloide, el 4% corresponde a linaje linfóide B-T y el 2% presenta fenotipo trilineal (mieloide, B y T).

11, 12

En México, se realizó un análisis retrospectivo con los datos de 433 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, los cuales fueron diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en la Ciudad de México, desde enero de 2005 a junio de 2015, se utilizaron tanto los criterios EGIL como los de OMS 2008/2016 para la clasificación de los pacientes y el diagnóstico de LAFM, correspondiendo 21 casos a LAFM (4.8%). La edad mínima al diagnóstico fue de 18 años y la edad máxima de 74 años; en su mayoría fueron del género masculino (16 pacientes) vs 5 mujeres, en su gran mayoría tuvieron subtipo B-mieloide (19 casos), solo 2 casos expresaron fenotipo T-mieloide. Desafortunadamente en la mayoría no se pudo determinar cariotipo (12 casos), solo en 9 casos se obtuvo cariotipo, de los cuales 6 tuvieron cariotipo normal, 1 cariotipo complejo, 1 con ganancia de cromosoma 10 y 13 (48XY,+10,+13) y 1 caso con t(9;22). En base a tratamiento en su mayoría fueron tratados con esquema HyperCVAD (10 casos) como quimioterapia de inducción a la remisión, seguido de esquema 7+3 (6 casos), 3 pacientes tuvieron quimioterapia paliativa y el resto (2

casos) otros esquemas. Del total de casos, solo 1 paciente se consolidó con TCPH. La supervivencia global se obtuvo de 10 días a 16 meses, con una supervivencia libre de enfermedad hasta de 9 meses como máximo, logrando respuesta completa en 12 casos.⁷

Diagnóstico de la LAFM

Para establecer el diagnóstico de LAFM se requiere que la suma total de blastos de cada fenotipo sea mayor o igual al 20% de la celularidad total ya sea en sangre periférica o en médula ósea. Los blastos de la LAFM, generalmente carecen de características linfoides o mieloides clásicas como la presencia de gránulos citoplasmáticos o la presencia de bastones de Auer, con frecuencia son blastos de tamaño pequeño a mediano con alta relación núcleo citoplasma, presencia de núcleos redondeados y nucleolos prominentes, así como escaso citoplasma.¹³

Morfológicamente, las LAFM son heterogéneas y la mayoría de los pacientes presentan morfología de una LMA o una LLA. Es poco probable que se sospeche de un diagnóstico de LAFM por morfología, excepto por un pequeño subconjunto en el cual es evidente una población distinta de blastos con características ya sea linfoides o mieloides. Debido a esto, el diagnóstico y clasificación de LAFM siempre se basa en el inmunofenotipo. La citometría de flujo es el método preferido para establecer el diagnóstico, debido a que se requiere para demostrar la expresión de antígenos de diferenciación mieloides y linfoides, así como marcadores de estirpe T y B.⁷

Criterios diagnósticos de LAFM

La clasificación OMS 2016 ha definido los criterios fenotípicos para la asignación de linaje celular. Para células de linaje B se ha asignado los siguientes antígenos: CD19, CD79a, CD10 y CD22; para las células T: CD3 citoplasmático o de superficie; y para las células de linaje mieloides la expresión de los siguientes antígenos: mieloperoxidasa (MPO) o marcadores de diferenciación monocítica (por

ejemplo; esterasa no específica (NSE), CD14, CD64, CD11 citoplasmático o lisozima).⁹

CRITERIOS DE LA OMS 2016 PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO (LAFM)

LINAJE	Marcadores
MIELOIDE	Mieloperoxidasa o Diferenciación monocítica (al menos 2 de los siguientes marcadores): NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima.
LINFOIDE T	CD3 citoplasmático o CD3 de superficie
LINFOIDE B	Expresión fuerte de CD19 y expresión fuerte de al menos uno de los siguientes marcadores: CD79a, cCD22, CD10 o Expresión débil de CD19 y expresión fuerte de al menos dos de los siguientes marcadores: CD79a, cCD22, CD10

PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE LAFM SE REQUIERE POSITIVIDAD PARA LOS ANTÍGENOS DE DOS O MÁS LINAJES.

Tabla 5. Criterios de la OMS 2016 para la clasificación de la leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM)⁷

Citometría de flujo

Dentro de EuroFlow, se han desarrollado protocolos y paneles de anticuerpos para la clasificación, diagnóstico y monitoreo de neoplasias hematológicas. Para las leucemias agudas, un tubo de ocho colores (tubo de orientación ALOT) fue diseñado para orientarse hacia los paneles complementarios para la caracterización completa de las leucemias agudas de diferentes linajes, ya sea de células T, B o mieloides. Este tubo contiene los marcadores que definen el linaje celular CyCD3, SmCD3, CD19, CyCD79a, CD7 y CyMPO, así como el marcador pan-leucocitario CD45, el marcador de inmadurez CD34. La inmunofenotipificación se realiza en médula ósea

o sangre periférica después de la lisis según las técnicas estándar, la población de blastos se identifica por medio de tamaño (FSC) y complejidad (SSC), así como por medio del antígeno pan-leucocitario CD45, se realiza inmunotinción multiparamétrica con anticuerpos monoclonales y la expresión del marcador se considera positiva con un corte del 20% para marcadores de superficie y del 10% para antígenos citoplasmáticos. ^{9, 14}

Los resultados de varios estudios apoyan el uso de la base de datos ALOT como herramienta analítica para armonizar y unificar las estrategias de diagnóstico y así facilitar diagnósticos rápidos, objetivos y reproducibles. Además, estos resultados ayudan a una adecuada clasificación de las leucemias agudas según los criterios de la OMS. ⁹

Como se resume en la siguiente tabla, los datos de la literatura indican que dentro de los subtipos de LAFM por citometría de flujo, el subtipo B-mieloide es el más frecuente, seguido del subtipo T-mieloide, y con menos frecuencia B/T/mieloide y B/T. ¹⁵

FRECUENCIA RELATIVA DE LOS SUTIPOS DE LA LAFM				
	B/mieoide	T/mieloide	B/T/mieloide	B/T
	(%)	(%)	(%)	(%)
Matutes, 2011 WHO 2008 n=100	59 (59)	35 (35)	2 (2)	4 (4)
Yan, 2012 EGIL n=117	64 (55)	38 (32)	1 (0.8)	14 (12)
Ye, 2012 EGIL n=74	54 (73)	16 (22)	2 (2.7)	2 (2.7)
Weinberg, 2014 WHO 2008 n=45	30 (67)	14 (31)	1 (2)	0 (0)
Munker, 2016 WHO 2008 n=95	55 (58)	31 (33)	6 (6)	2 (2)

Poopak, 2018 WHO 2016 n=27	19 (70)	6 (22)	2 (0.7)	0 (0)
Hrusak, 2018 n=221	122 (55)	77 (35)	15 (7)	7 (3)
Alexander, 2018 n=110	50 (45)	50 (45)	4 (3.6)	4 (3.6)
TOTAL n=789	453 (57)	267 (34)	33 (4)	33 (4)

Tabla 6. Subtipos de LAFM y su frecuencia ¹⁵

Análisis citogenético

La LAFM es una entidad compleja con gran heterogeneidad clínica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. En la LAFM los hallazgos citogenéticos y moleculares aportan interés tanto para el diagnóstico, como para el pronóstico e incluso para el tratamiento, sobre todo para adición de terapias blanco a la quimioterapia intensiva. No existe una única aberración cromosómica que sea únicamente asociado con la LAFM. ¹⁶

En un estudio realizado en 2006 por Owaidah y colaboradores, se incluyeron 23 casos con diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica (EGIL) y encontraron que el 68% tenía anormalidades citogenéticas y el 32% presentaban cariotipo normal. Las anormalidades citogenéticas más comunes incluyeron reordenamiento del 11q23 con alteración en el sitio MLL, seguido por presencia del cromosoma Philadelphia con t(9;22) (q34;q11.2). Se describen otras anormalidades citogenéticas que incluyen delección del cromosoma 6q, 5q y 12p. ¹⁶

En un estudio más reciente realizado en Egipto y publicado en 2020, se incluyeron 102 casos de LAFM, tanto pediátricos como adultos, y se reportó que la alteración citogenética más frecuente fue la t(9;22) detectada en 14 casos (13,7%), seguido de la t(4;11) reportada en 6 casos (6%), seguido de t(12;21) detectada en sólo 5 casos y por último la t(1;19) la cual se encontró solo en un caso. La t(9;22) y

la t(4;11) mostraron una distribución opuesta en edad ya que mientras la t(9;22) fue más frecuente en adultos con un porcentaje de presentación del 75%, solo 4 casos pediátricos la presentaron; por el contrario la t(4;11) se reportó más en casos pediátricos (66,7%), mientras que solo dos casos en adultos presentaron esta anomalía. ¹⁴

Análisis mutacional

Debido a la frecuencia relativamente baja de la LAFM, no se ha realizado una investigación exhaustiva para conocer con claridad las mutaciones genéticas recurrentes en esta variante leucémica. Sin embargo, los estudios de perfiles de expresión génica han sugerido que ciertos marcadores de mal pronóstico propios de la LMA y de la LLA a menudo se sobreexpresan en la LAFM, dentro de éstos las deleciones del gen IKZF1 (Ikaros), mutaciones somáticas en modificadores epigenéticos como TET2, EZH2, y ASXL1, mutaciones en genes DNMT3A, NOTCH1, RUNX1, WT1, IDH2, FLT3, KRAS, NRAS, CUX1, CEBPA, CDKN2A/CDKN2B, ETV6, PHF6 y VPREB1, mutaciones en reguladores epigenéticos como EZH2, PHF6 y DNMT3A, así como alteraciones en proteínas de señalización como JAK/STAT. ^{13, 19}

Características clínicas y bioquímicas de la LAFM

Los pacientes con LAFM presentan manifestaciones clínicas relacionadas con falla de la médula ósea. La anemia se va a manifestar clínicamente como síndrome anémico (fatiga, disnea, taquicardia, palpitations); la trombocitopenia puede condicionar hemorragias a cualquier nivel, y la alteración en la cuenta de leucocitos puede condicionar riesgo aumentado de procesos infecciosos, así como hiperviscosidad, leucostasis y alto grado de infiltración leucémica extramedular en el caso de leucocitosis. ¹⁷

Yan et al, describieron las características clínicas de 117 pacientes adultos que cumplían con los criterios diagnósticos de LAFM de acuerdo a la clasificación de la OMS 2008, encontrando como hallazgos en la biometría hemática, anemia de

leve a moderada, trombocitopenia moderada y la cifra de leucocitosis en la mayoría en parámetros normales. ¹⁸

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 117 PACIENTES CON LAFM

CARACTERÍSTICAS	Total (n=117) n. (%)	B-My (n=64) n. (%)	T-My (n=38) n. (%)	B-T (n=14) n. (%)	My-B-T (n=1) n. (%)
WBC X 10⁹/L	5.4	3.6	5.2	20.2	5.49
MEDIANA (RANGO)	(0.8-278.7)	(1.7-278.7)	(0.8-168.6)	(6-126.1)	
HB G/DL	8.1	7.6	8.0	7.9	12.0
MEDIANA (RANGO)	(3.9-13.5)	(4.4-13.4)	(3.9-13.5)	(4.2-11.7)	
PLT X 10⁹/L	57	51	58	60	122
MEDIANA (RANGO)	(13-295)	(23-295)	(13-219)	(22-240)	

Tabla 7. Hallazgos biométricos de la LAFM ¹⁸

Pronóstico de la LAFM

El pronóstico de la LAFM en adultos es peor que la LMA o la LLA. Las LAFM pueden contener distintas poblaciones de blastos, cada una de diferente estirpe; puede contener una población con múltiples antígenos de diferentes estirpes en la misma célula, o una combinación, y todo ello le confiere un peor pronóstico. ⁶

Se ha descrito que la edad al momento del diagnóstico, y la expresión de HLA-DR y de CD34, se asocian con un pobre resultado del tratamiento, en conjunto con la presencia del cromosoma Ph y con reordenamientos del gen MLL. Además, entre los subtipos de la LAFM, las de origen B-linfoide se asocian con mejor pronóstico. ²⁰

Tratamiento de la LAFM

No hay consenso sobre el tratamiento estándar para la LAFM, por lo tanto, no se sabe si deben ser tratadas con regímenes para LMA, LLA o una combinación. Las publicaciones más recientes muestran resultados favorables cuando los pacientes se consolidan con TCPH, sin embargo, sigue habiendo escasez de datos y variables de trasplante de LAFM, por lo tanto se requieren estudios prospectivos aleatorizados para resolver esta interrogante. ⁸

Se dispone de información sobre la respuesta al tratamiento de primera línea otorgado en pacientes con diagnóstico de LAFM, dicho estudio se realizó en 2011, se incluyeron a 100 pacientes con diagnóstico de LAFM según criterios de la OMS, se realizó de manera retrospectiva durante 15 años y se incluyeron casos de Reino Unido (64 casos), Austria (21 casos), Holanda (8 casos), Francia (3 casos), Suecia (2 casos), España (1 caso) y República Checa (1 caso); sin embargo únicamente 67 casos cuentan con la información completa sobre el tratamiento y la respuesta que se obtuvo a dicho tratamiento. De los 67 pacientes, 27 recibieron terapia para LLA, 34 fueron tratados con esquema para LMA con la adición de imatinib en 2 de ellos, 5 tenían una combinación de quimioterapia para LLA y LMA, y 1 paciente recibió solo imatinib. 20 pacientes se sometieron a TCPH. De los 27 pacientes tratados con esquema para LLA, 23 (85%) lograron remisión completa, sin embargo, en 3 de ellos la respuesta fue de muy corta duración y tuvieron recaída temprana y 4 pacientes no tuvieron respuesta. De manera contraria, de los 34 pacientes tratados con esquema para LMA, se logró remisión completa en 14 pacientes (41%), 15 pacientes no respondieron a esta línea de tratamiento, en 3 casos no se supo la respuesta debido a muerte durante la inducción, y en 2 casos no se registró la respuesta. De los pacientes que fueron tratados con esquema combinado de LMA y LLA, en 3 casos se documentó respuesta completa y 2 de ellos murieron durante la inducción. El único caso tratado solo con imatinib, no logró remisión completa. La mediana de supervivencia global fue de 18 meses y a 5 años del 37%. La supervivencia media en niños fue de 139 meses y en adultos de 11 meses. ²¹

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la LAFM

Se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo, el cual fue aprobado por el Grupo de Trabajo sobre Leucemia Aguda de la Sociedad Europea de Trasplante de la sangre y médula ósea (EBMT); dicho estudio incluyó a adultos de 18 años o más, con diagnóstico de LAFM que recibieron TCPH alogénico, entre los años 2000 a 2014, se obtuvo el registro de la base de datos de la EBMT de 189 centros, incluyendo un total de 519 pacientes, todos en primera remisión completa. Un 63% fueron hombres, la mediana de edad al momento del TCPH fue de 38.1 años, 203 pacientes contaban con cariotipo, de los cuales 50.7% fueron de riesgo intermedio y 49.3% de riesgo bajo. En base al tipo de acondicionamiento, 400 pacientes recibieron acondicionamiento mieloablativo (260 incluyeron radiación y 140 sin radiación) y 119 pacientes recibieron acondicionamiento de intensidad reducida. La mayoría de los pacientes (73% correspondiente a 379 casos) recibieron células progenitoras extraídas de sangre periférica, 137 pacientes (26.4%) recibieron células progenitoras extraídas de médula ósea y 3 pacientes (0.6%) ambas. Del total de pacientes, un 97% (492 casos) tuvieron recuperación hematopoyética, 1.2% (6 casos) tuvieron injerto transitorio y 1.8% (9 casos) no injertaron. La sobrevida global a 1 y 2 años fue del 44 y 35%, respectivamente.²²

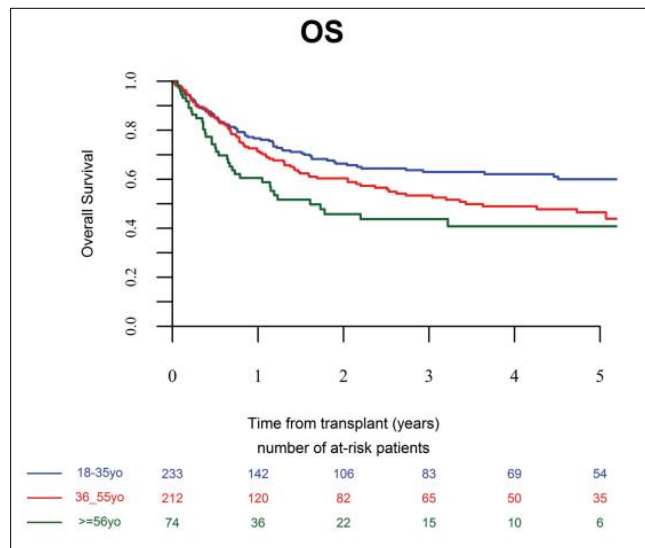


Figura 2. Sobrevida Global en pacientes con LAFM y alo-TCPH de acuerdo a grupos de edad.²²

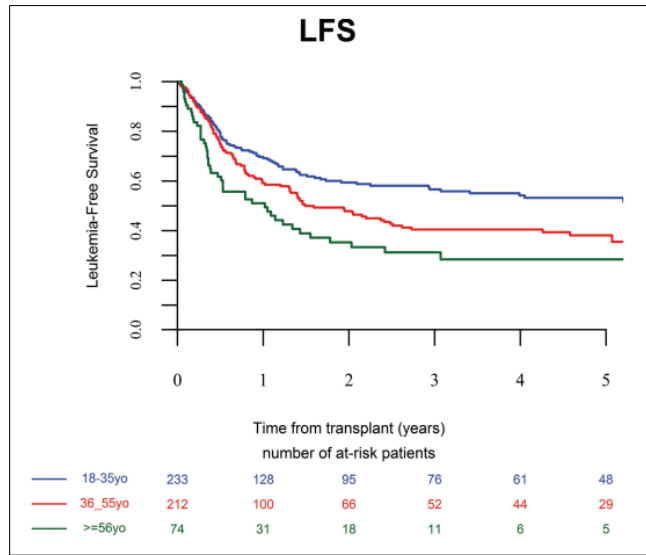


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con LAFM y alo-TCPH de acuerdo a grupos de edad. ²²

Este es el estudio multicéntrico mas grande existente hasta la fecha, con reporte de la base de datos de la EBMT de pacientes con diagnóstico de LAFM sometidos a alo-TCPH, en el cual se reportó una sobrevida global a 3 años de 56.3% y una supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 46.5%, lo cual muestra resultados alentadores y logrando mayor SG y SLE en aquellos pacientes sometidos a TCPH vs a los que únicamente reciben quimioterapia intensiva. ²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LAFM corresponde a un pequeño porcentaje del total de las leucemias agudas, el porcentaje de presentación de este tipo de leucemia aguda oscila entre el 2 y el 5%, la clasificación actual por la OMS 2016, establece claramente los criterios diagnósticos de este tipo de leucemia aguda así como sus distintas formas de presentación, sin embargo el diagnóstico es difícil ya que necesariamente se requiere de citometría de flujo para ello. Algunas series de casos publicados sobre la LAFM en muchas ocasiones no son muy homogéneas debido a la baja frecuencia de esta entidad y a la heterogeneidad de la misma enfermedad.

La bibliografía existente es un tanto controversial en el manejo de esta entidad, debido a la gran dificultad para su clasificación inmunofenotípica y en muchas ocasiones a la falta de acceso a cariotipo y estudios moleculares. No hay un consenso en cuanto al mejor esquema de tratamiento para los pacientes con diagnóstico de LAFM, aunque sí parece haber beneficio con quimioterapia intensiva y TCPH de primera línea.

En nuestra unidad no se ha establecido un protocolo para estandarizar el diagnóstico y manejo de este tipo de leucemia aguda, por lo que la finalidad de este estudio fue determinar inicialmente la prevalencia de esta entidad clínica y conocer las características clínicas de los pacientes con este tipo de leucemia aguda, así como analizar las tasas de respuesta con los distintos tipos de tratamiento otorgados de manera retrospectiva, y la supervivencia global, para posteriormente unificar criterios y estandarizar el manejo de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la baja incidencia de este tipo de leucemia aguda, y a que la mayoría de la literatura son series de casos, en los cuales existe mucha heterogeneidad en la población de estudio, no se ha logrado unificar de forma general ni a nivel mundial ni a nivel nacional un protocolo específico para el tratamiento de esta variante.

En México existen escasos reportes de esta entidad, por lo que no se conoce la prevalencia de la LAFM, de igual manera se desconoce el comportamiento tanto clínico y características de este tipo de pacientes, así como la respuesta que se ha tenido con los distintos tipos de terapias establecidas para su manejo.

Debido a ello, este estudio pretende servir como soporte inicial, conociendo principalmente la prevalencia de esta entidad en nuestra población, y cubriendo también dentro de objetivos secundarios las características clínicas, los criterios utilizados para el diagnóstico, los factores pronósticos y las tasas de respuesta completa, así como la supervivencia global de estos pacientes.

Se justifica que conocer todos estos datos en nuestra población, servirá para análisis posteriores enfocados a consolidar o rectificar los hallazgos encontrados, con el objetivo de personalizar los tratamientos para la LAFM.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de la Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2015 a diciembre 2020?

HIPÓTESIS

Se plantea como hipótesis que la prevalencia de la leucemia aguda de fenotipo mixto en nuestra unidad se encuentra en un porcentaje similar (2-5%) que el reportado en las estadísticas a nivel mundial.

OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar la prevalencia de la leucemia aguda de fenotipo mixto en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2015 a diciembre 2020

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características clínicas de los pacientes con LAFM en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2015 a diciembre 2020
- Registrar los criterios utilizados para el diagnóstico de los pacientes con LAFM en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2015 a diciembre 2020
- Describir los factores pronósticos de los pacientes con LAFM en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2015 a diciembre 2020
- Analizar las tasas de respuesta completa de los pacientes con LAFM, con los distintos tratamientos utilizados en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2015 a diciembre 2020
- Analizar la supervivencia global de los pacientes con LAFM en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2015 a diciembre 2020

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico de los pacientes reportados con diagnóstico de leucemia aguda de linaje mixto en el hospital de especialidades de CMN SXXI de enero 2015 a diciembre 2020

Universo de estudio

- El presente estudio se llevó a cabo en los pacientes del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

Población de estudio

- Pacientes con LAFM del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Los recursos de la investigación se utilizan en el procedimiento rutinario estándar del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes en el CMN SXXI, no se requiere apoyo económico adicional para este estudio, se utilizaron recursos humanos y materiales del IMSS, principalmente el personal médico que recopiló los datos obtenidos en los expedientes, sin más costos que los administrativos del uso de papel y computador. No se requirió apoyo económico adicional para este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

En este trabajo de investigación, no existen conflictos de intereses entre los pacientes, investigadores, el Instituto Mexicano del Seguro Social ni empresas particulares.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico donde se tomaron los datos del expediente clínico y de la base de datos institucional de pacientes con diagnóstico por citometría de flujo de LAFM del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo a los criterios establecidos por la EGIL 1998 y por la OMS 2016.

Se enrolaron en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de LAFM ya sea por criterios establecidos por la EGIL 1998 o por la OMS 2016, comprendidos en el periodo enero de 2015 a diciembre de 2020, y que cumplieron con los criterios de inclusión, excluyéndose aquellos en los que no hubo certeza diagnóstica o que cumplieron criterios de eliminación.

Previa autorización del Comité local de Investigación, se elaboró la hoja de recolección de datos por personal médico, tomando los datos necesarios del expediente médico, tanto electrónico como físico, en el periodo mencionado, incluyendo todas las características tanto clínicas como bioquímicas, así como el método utilizado y criterios para su diagnóstico, de igual manera el tratamiento establecido, y la evolución del paciente hasta el término del periodo comprendido en dicho estudio, se descargó toda la información recolectada de los pacientes que fueron diagnosticados con LAFM en el laboratorio de hematología especial del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre enero del 2015 y diciembre del 2020. Posteriormente en una base de datos diseñada para tal fin, al concluir la recolección de datos del total de pacientes diagnosticados con dicha entidad, se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS y se describieron los resultados concluidos en el escrito final de esta tesis.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 16 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de LAFM
- Periodo de enero 2015 a diciembre 2020
- Que hayan sido aptos para recibir QT estándar

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Leucemia aguda no clasificada

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No contar con información suficiente en el expediente

TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a que la información que se encuentra registrada en la literatura comprende reporte de casos exclusivamente, se realizó un estudio NO PROBABILÍSTICO con un muestreo de INCLUSIÓN CONSECUTIVA DE PACIENTES A CONVENIENCIA. Se incluyeron a todos los pacientes que se hayan diagnosticado con LAFM en el periodo establecidos en los criterios de inclusión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 21 registrando los valores de cada variable. Los datos se presentaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión con tablas y gráficos. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba X^2 de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon y t de Student pareada dependiendo de si se ajusta o no a la curva de distribución normal. Para la asociación de factores de riesgo se utilizó una regresión logística binomial. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$. Para la sobrevida se utilizaron curvas de KM se calculó y se realizó estadística inferencial con una prueba de Log-Rank intentando comparar entre las diferentes opciones terapéuticas.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo de vida desde nacimiento	Años de vida del paciente al momento del estudio. a. AYA (16-39 años) b. 40-65 años c. Mayores de 65 años	Años
Genero	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica de los seres vivos que lo clasifican como hombre o mujer	Género del paciente: a. Hombre b. Mujer	H-M
Fecha de diagnostico	Cuantitativa discontinua	Momento en el cual se establece el diagnóstico de LAFM	Momento en el cual se establece el diagnóstico de LAFM	Día, mes y año
Cuenta de leucocitos al diagnostico	Cuantitativa continua	Tipo de célula sanguínea que se produce en la médula ósea y que se encuentra en la sangre y los tejidos linfáticos	Número total de leucocitos reportados en la biometría hemática al momento del diagnostico a. Menos de 30 mil b. ≥ 30 mil c. ≥ 50 mil d. ≥ 100 mil	Miles x $10^3/\mu\text{L}$
Hemoglobina al diagnostico	Cuantitativa continua	La hemoglobina es una proteína que se encuentra en el interior de los glóbulos rojos.	Nivel de hemoglobina reportado en la biometría hemática al momento del diagnóstico. a. ≥ 12 g/dL b. Entre 10-11.9 g/dL c. Entre 8-9.9 g/dL d. Entre 6-7.9 g/dL e. < 6 g/dL	g/dL
Cifra de plaquetas al diagnostico	Cuantitativa continua	Las plaquetas son fragmento del megacariocito.	Número total de plaquetas reportadas en la biometría hemática al momento del diagnóstico. a. ≥ 100 mil b. Entre 50 mil y 100 mil c. Entre 20 mil y 50 mil d. < 20 mil	Miles x $10^3/\mu\text{L}$

Infiltración extramedular	Cualitativa dicotómica	Hace hincapié a la evidencia de actividad leucémica a otro nivel diferente a la medula ósea, por ejemplo: SNC, testicular, masa mediastinal, hepatoesplenomegalia, ganglionar.	a. Si (presenta infiltración extramedular) b. No	a. Si b. No
Subtipo según EGIL 1998	Cualitativa nominal	Subtipo de acuerdo a los criterios de clasificación de la EGIL 1998, en base al reporte de citometría de flujo al diagnóstico	a. Linfoide B-mieloide b. Linfoide T-mieloide c. Linfoide B-Linfoide T d. Trilineal	Citómetro de flujo
Subtipo según la OMS	Cualitativa nominal	Subtipo de acuerdo a los criterios de clasificación de la OMS, en base al reporte de citometría de flujo al diagnóstico	a. Linfoide B-mieloide b. Linfoide T-mieloide c. Linfoide B-Linfoide T d. Linfoide B-Linfoide T-mieloide e. Otros (LLA, LMA)	Citómetro de flujo
Cariotipo en MO al diagnóstico	Cualitativa nominal	Colección de cromosomas de un individuo	a. Cariotipo normal b. Presencia de t(9;22) c. Presencia de t(11q23) d. Cariotipo complejo e. Otros f. No disponible / no valorable	Reporte de cariotipo en MO
Quimioterapia de inducción a la remisión	Cualitativa nominal	Es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica.	a. Esquema tipo LMA b. Esquema tipo LLA c. Esquema de intensificación (3+3+2/FLAG-IDA) d. Paliativo	
Uso de ITK	Cualitativa dicotómica	Se refiere al uso de inhibidores de tirosin cinasa asociado a la QT	a. Si b. No	a. Si b. No
Tipo de ITK	Cualitativa nominal	Los ITK son sustancias que bloquea la actividad de tirosin cinasa	a. Imatinib b. Dasatinib	

Respuesta completa tras la inducción	Cualitativa Dicotómica	Se define como remisión completa cuando se logra una cuenta $\leq 5\%$ de blastos en MO y ausencia de infiltración extramedular tras la QT de inducción a la remisión; y se define como falla a la inducción a la presencia de $>5\%$ de blastos en MO y/o evidencia de infiltración leucémica extramedular	a. Si b. No	a. Si b. No
Falla primaria	Cualitativa Dicotómica	No haber alcanzado remisión completa tras la QT de IR.	a. Si b. No	a. Si b. No
EMR negativa tras la inducción	Cualitativa Dicotómica	La EMR es el método utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa. El punto de corte utilizado para definir EMR positiva es de 0.01%.	a. Si b. No c. no determinada	a. Negativa b. Positiva
TCPH	Cualitativa Dicotómica	Se define como la infusión de progenitores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto.	a. Si b. No	a. Si b. No
HLA idéntico	Cualitativa dicotómica	De acuerdo a la compatibilidad del receptor con el donador, la modalidad de TCPH se puede clasificar como: *Singénico: La MO proviene de un gemelo univitelino *Alogénico: La MO proviene de un donante relacionado o no relacionado pero compatible o con una única diferencia en HLA *Haploidentico: La MO proviene de un	a. Si b. No	a. Si b. No

		donante relacionado o no relacionado con mas de una diferencia en HLA *Autólogo: La MO proviene del mismo paciente		
Supervivencia Libre de Enfermedad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde la RC y el desarrollo de recaída.	Tiempo transcurrido desde la RC y el desarrollo de recaída.	Meses
Supervivencia Global	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el fallecimiento; o entre el diagnóstico y el ultimo seguimiento.	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el fallecimiento; o entre el diagnóstico y el ultimo seguimiento.	Meses
Fecha de muerte	Cuantitativa discontinua	Momento en el cual se establece la muerte del paciente	Momento en el cual se establece la muerte del paciente	Día, mes y año
Causa de muerte	Cualitativa nominal	Lesión o enfermedad que produce daño fisiológico y culmina en la muerte del individuo.	Lesión o enfermedad que produce daño fisiológico y culmina en la muerte del individuo.	Registro en el expediente

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se apega a los lineamientos estipulados por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 13, es decir; prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad del enfermo y la protección de sus derechos. Artículo 14: la investigación se ajusta a los principios científicos y éticos. El presente estudio se sustenta en los principios éticos para la investigación médica en la que participan seres humanos de acuerdo a lo mencionado por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki. Al ser un estudio observacional no ocasiona riesgo al paciente.

De acuerdo al Artículo 17 inciso II, la probabilidad de que el enfermo sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio es SIN RIESGO, por lo que no requiere consentimiento informado.

Con los resultados obtenidos en el presente estudio no se modificó la atención del paciente sujeto al protocolo sin embargo el beneficio que se obtuvo con esta información se traduce en mejorar el diagnóstico y establecer protocolos de manejo de los pacientes con este tipo de leucemia aguda. Por lo que el balance riesgo beneficio es adecuado. Los datos personales que se obtuvieron del expediente clínico se mantuvieron en confidencialidad, los conoce el investigador responsable y el alumno, únicamente se utilizaron con fines científicos, no se incluyeron nombres de los participantes manejando solo el número de seguridad social como identificación.

RESULTADOS

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se diagnosticaron durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2020 un total de 622 leucemias agudas, con la siguiente distribución: 293 casos de leucemia linfoblástica aguda (278 casos de linaje B y 15 casos de linaje T); 302 casos de leucemia mieloide aguda, de los cuales 78 casos corresponden a leucemia promielocítica aguda, mencionándose por separado por el tratamiento y pronóstico de éste tipo de leucemia, y finalmente 27 casos correspondieron a leucemia aguda de fenotipo mixto, clasificadas por criterios EGIL 1998 o por criterios OMS 2016, sin embargo de éstos 27 casos se excluyeron 3 casos por no contar con datos imprescindibles para fines de ésta tesis, quedando un total de 24 casos de LAFM, siendo la prevalencia de este tipo de leucemia aguda del 4% en el periodo comprendido del estudio, mostrando un porcentaje de presentación similar al reportado en las estadísticas a nivel mundial.

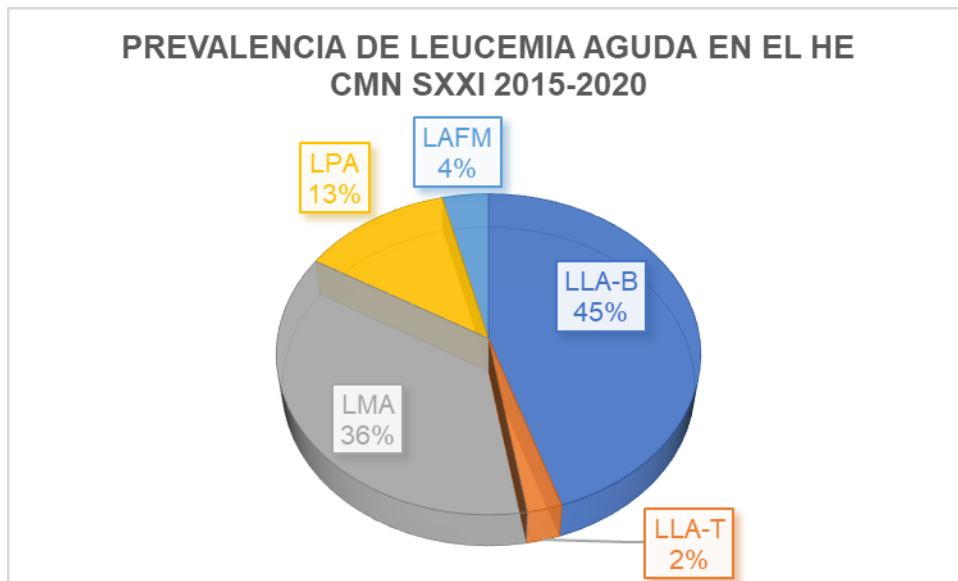


Gráfico 1. Prevalencia de leucemia aguda en el HE CMN SXXI 2015-2020.

En base al género, de acuerdo a los 24 casos de LAFM correspondientes al total de casos diagnosticados en el periodo de estudio, se obtuvo una frecuencia de 12 casos para mujeres y 12 casos para hombres, con un porcentaje de presentación en ambos del 50%.

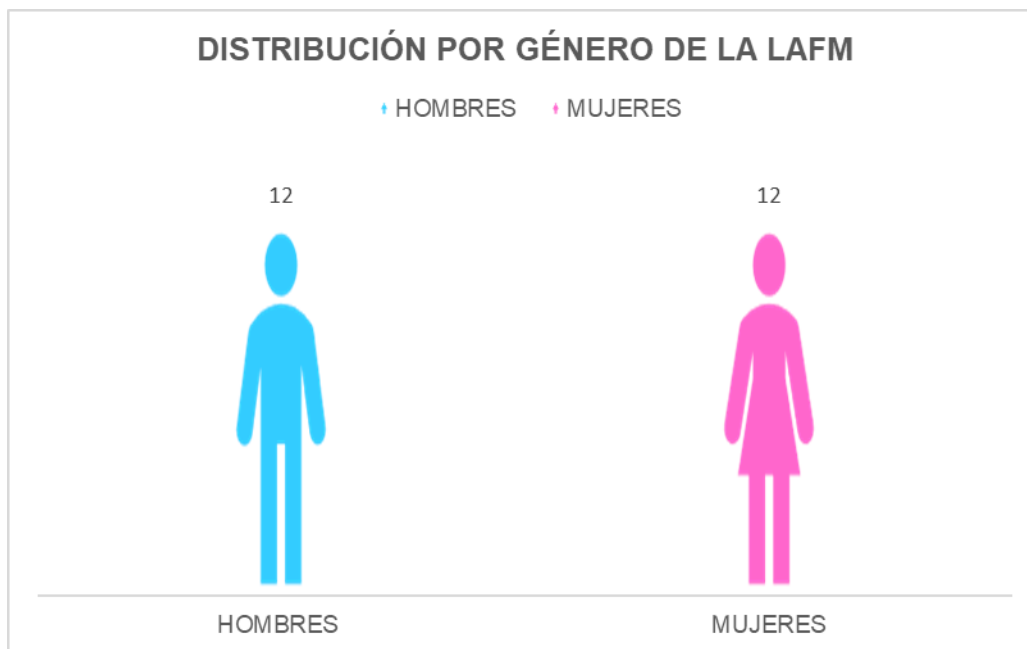


Gráfico 2. Distribución por género de pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Para analizar la supervivencia global se clasificaron a los pacientes con LAFM en grupos de edad, el primer grupo comprendió a aquellos que se encuentra en un rango de edad entre 16 y 39 años, el segundo grupo entre 40 y 65 años, y el tercer grupo comprendió a los mayores de 65 años. Los resultados obtenidos establecen que en el grupo de edad de 16 a 39 años se presentaron 8 casos, correspondiendo al 33% del total de casos, en el grupo de edad de 40 a 65 años se presentaron 11 casos, lo que representan un 46%, y en el tercer grupo de mayores de 65 años, se diagnosticaron 5 pacientes, lo que corresponde a un 21%; concluyendo que en nuestra población la LAFM se presenta con mayor frecuencia entre los 45 y 60 años de edad, con un edad media de presentación de 51 años, siendo la edad mínima de presentación de 17 años, y la edad máxima registrada de 86 años.

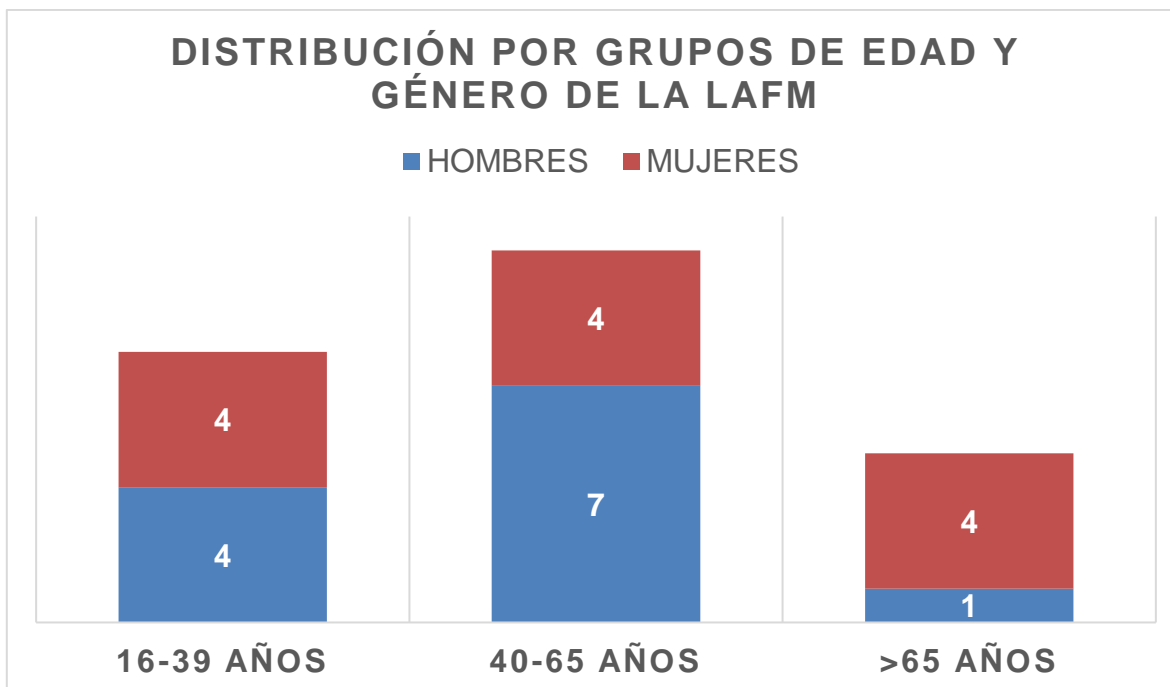


Gráfico 3. Distribución por grupos de edad y género de pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

En la biometría hemática de los pacientes con LAFM, se encontró una mediana de cifra de leucocitos al diagnóstico de $8\ 200 \times 10^3/\mu\text{L}$, una cifra mediana de hemoglobina al diagnóstico de 8.2 gr/dL, así como una cifra mediana de plaquetas de $43\ 000 \times 10^3/\mu\text{L}$. Estos resultados que se pueden observar en la tabla 1, demuestran la variabilidad bioquímica que puede existir al diagnóstico en la LAFM, sin embargo, la cifra media de leucocitos al diagnóstico en nuestra población sigue estando en rangos de mal pronóstico al igual que LLA y LMA.

En nuestra población, de los 24 casos de LAFM, 20 no cursaron al diagnóstico con infiltración extramedular, lo que corresponde a un 83%, en 2 casos se determinó infiltración a SNC al diagnóstico, correspondiendo a un 9% de infiltración extramedular al diagnóstico, y en 2 pacientes no fue posible determinar si existía o no infiltración a SNC u otro órgano o sistema.

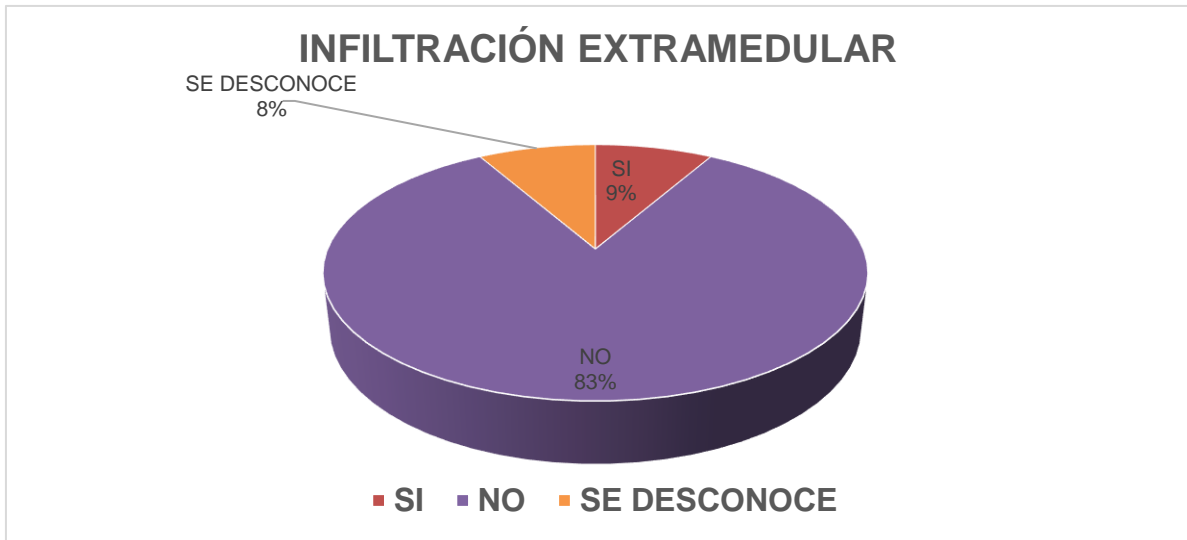


Gráfico 4. Infiltración extramedular al diagnóstico (SNC u otro órgano o sistema) de pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

En esta población se encontraron los siguientes datos: tomando en cuenta criterios EGIL 1998, del total de LAFM, 19 casos correspondieron a subtipo B-mieloide, lo que representa un 79%, 3 casos correspondieron a subtipo T-mieloide, lo que representa un 13%, y 2 casos correspondieron a subtipo bilineal (B-T), lo que representa un 8%, siendo este último subtipo más prevalente en nuestra población que lo descrito en estadísticas mundiales, y no se reportó ningún caso de leucemia aguda trilineal. En base a los criterios OMS 2016 para el diagnóstico de LAFM, la cual es más selectiva con los marcadores de diferenciación para establecer un linaje y otorgar cierto puntaje para clasificar en un subtipo específico de LAFM, se determinó en nuestra población los siguientes hallazgos: del total de LAFM, 13 casos correspondieron a subtipo B-mieloide, lo que representa un 54%, 2 casos correspondieron a subtipo T-mieloide, lo que representa un 8%, y 2 casos correspondieron a subtipo B-T, lo que representa un 8%, no se reportó ningún caso de LAFM B-T-mieloide, y cabe resaltar que con éstos criterios OMS 2016, un total de 7 leucemias no cumplían estrictamente criterios para LAFM, encontrando 6 casos que fueron reclasificados como LLA, lo que corresponde a un 25%, y 1 caso de LMA que corresponde a un 5%.

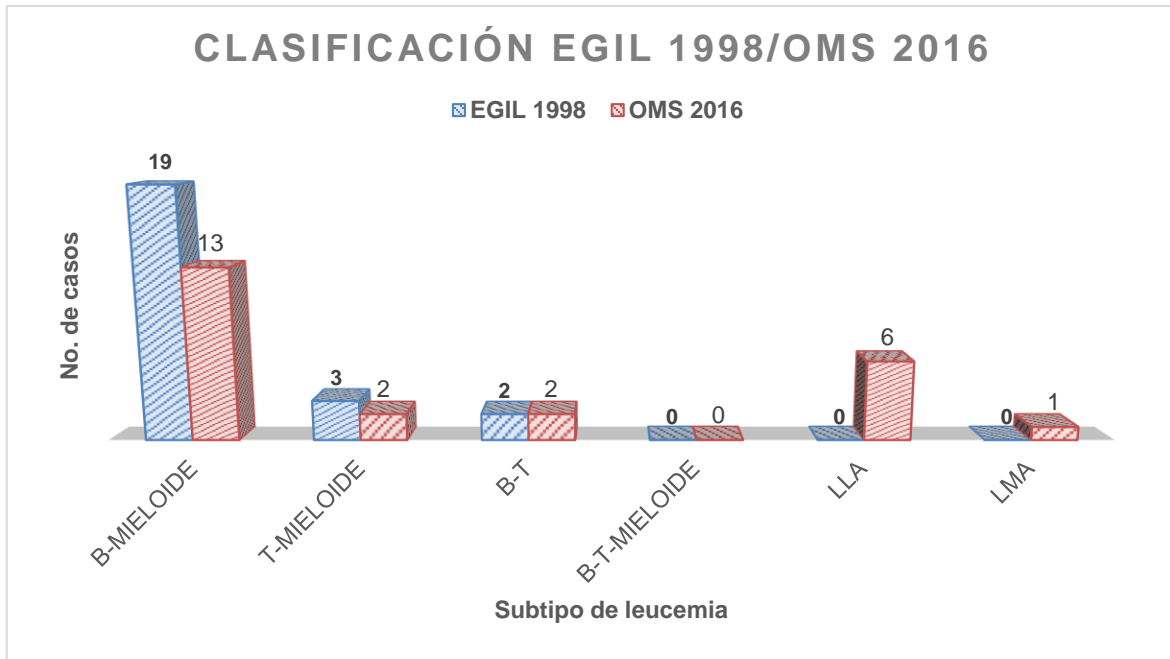


Gráfico 5. Diagnóstico por criterios EGIL 1998 y OMS 2016 de pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Otra de las variables a estudiar, fue el cariotipo en médula ósea al diagnóstico, y se determinó lo siguiente: 5 pacientes presentaron cariotipo normal, es decir 46 XX o 46 XY sin alteraciones numéricas o estructurales, correspondiendo a un 21% del total de casos, 5 pacientes presentaban cromosoma philadelphia, es decir $t(9;22)$, correspondiendo a un 21% del total de casos, en 1 paciente se determinó cariotipo complejo $46XY, del(6)(q21;q27)(6) / 47XY, +8(1) / 46XY, i(17)(q10,10)$, correspondiendo al 4%, desafortunadamente en la gran mayoría (13 pacientes) no se pudo determinar el cariotipo al diagnóstico, correspondiendo a un 54% sin cariotipo determinado.

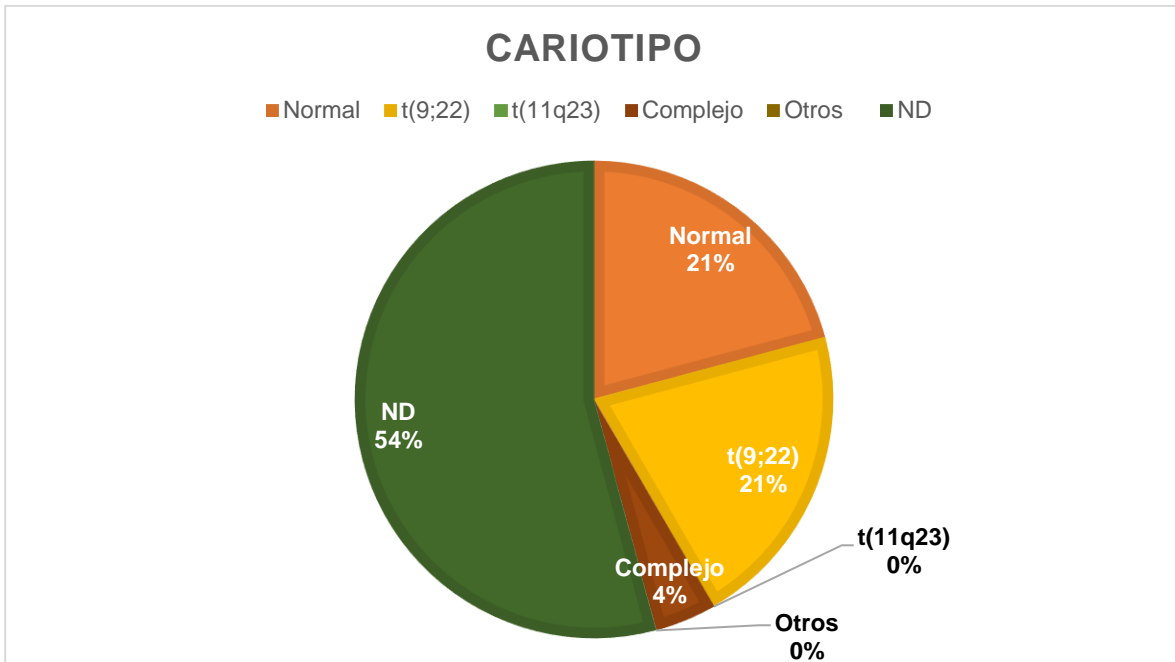


Gráfico 6. Cariotipo al diagnóstico de pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

De los 5 pacientes en los que se determinó cromosoma philadelphia, es decir t(9;22), los 5 pacientes tuvieron uso de ITK en combinación con la QT estándar de inducción a la remisión, del total de pacientes corresponde a un 21% los que usaron un ITK como terapia agregada, y de ese 21%, 4 pacientes usaron dasatinib y 1 paciente usó imatinib, correspondiendo a 80% y 20% respectivamente.

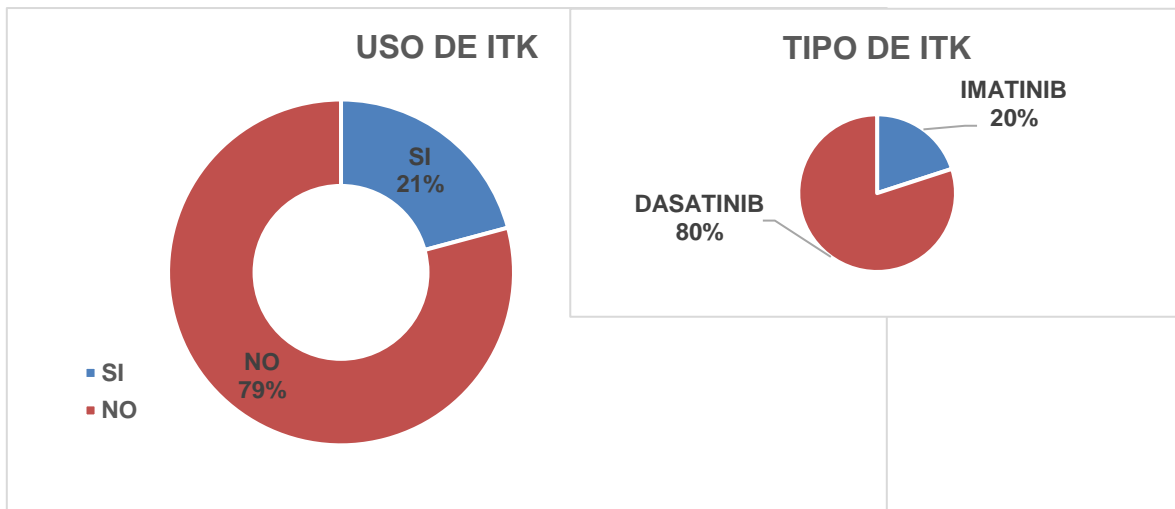


Gráfico 7. Uso y tipo de ITK en pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Se analizaron los tipos de esquema utilizados en nuestro hospital para el manejo de la LAFM, para posteriormente determinar la supervivencia que alcanzan los pacientes con cada uno de los esquemas usados para la inducción a la remisión.

Dentro de los esquemas tipo LMA, en los que se incluyen esquema 3+3 (citarabina 3 gr/m² SCT para 2 horas cada 12 horas los días 1 al 3 de la quimioterapia + mitoxantrona 10 mg/m² SCT para 2 horas cada 24 horas los días 1 al 3 de la quimioterapia) y HiDAC (citarabina 3 gr/m² SCT para 2 horas cada 12 horas los días 1 al 3 de la quimioterapia) correspondiente a dosis altas de citarabina. Dentro de los esquemas tipo LLA, el estándar en nuestra unidad y el más utilizado fue HyperCVAD con sus 8 brazos (Fase A: ciclofosfamida 300 mg/m² SCT para 3 horas cada 12 horas por 6 dosis los días 1, 2 y 3 de la quimioterapia + mesna 600 mg/m² para infusión continua de 24 horas los días 1, 2 y 3 de la quimioterapia + vincristina 2 mg en bolo como dosis única el día 4 y 11 de la quimioterapia + daunorrubicina 45 mg/m² SCT para 2 horas como dosis única el día 4 de la quimioterapia y dexametasona 40 mg cada 24 hrs los días 1 al 4 y 11 al 14 de la quimioterapia; Fase B: metotrexate 1 gr/m² SCT en infusión de 24 horas el día 1 de la quimioterapia + ácido folínico 50 mg 12 horas posteriores al término de metotrexate + rescates de +acido folínico 15 mg cada 6 horas por 8 dosis + citarabina 3 gr/m² SCT para 2 horas cada 12 horas los días 2 y 3 de la quimioterapia). Dentro de los esquemas combinados o intensificados, se utilizó 3+3+2 3 (citarabina 2 gr/m² SCT para 2 horas cada 12 horas los días 1 al 3 de la quimioterapia + mitoxantrona 10 mg/m² SCT para 2 horas cada 24 horas los días 1 al 3 de la quimioterapia + etopósido 150 mg/m² SCT para 1 hora cada 24 horas los días 1 y 2 de la quimioterapia) y FLAG-IDA (Fludarabina 30 mg/m² SCT cada 24 horas los días 1 al 5 de la quimioterapia + citarabina 2 gr/m² SCT para 2 horas cada 24 horas los días 1 al 5 de la quimioterapia + idarrubicina 10 mg/m² SCT para 30 minutos cada 24 horas los días 1 al 5 de la quimioterapia), y como quimioterapia paliativa se utilizaron bolos de citarabina a dosis bajas.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: 5 pacientes fueron manejados con esquema tipo LMA, correspondiendo a un 21%; 6 pacientes fueron manejados con esquema tipo LLA, correspondiendo a un 25%; 9 pacientes recibieron esquema intensificado o combinado, correspondiendo a un 38%, y 4 pacientes no fueron candidatos a quimioterapia intensiva por edad, estado de salud y comorbilidades, por lo que se les otorgó quimioterapia paliativa, correspondiendo a un 16%.

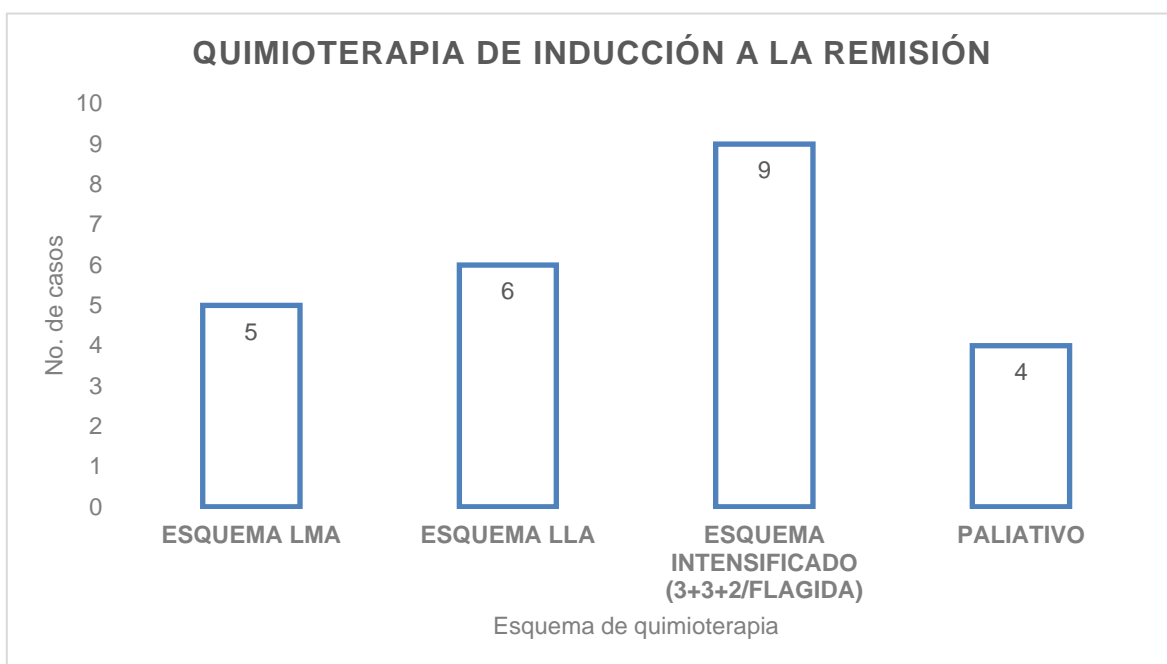


Gráfico 8. Esquema de quimioterapia de inducción a la remisión en pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Se evaluó la respuesta a la quimioterapia de inducción a la remisión, y se obtuvieron los siguientes resultados: 13 pacientes obtuvieron remisión completa lo que corresponde a un 54% y 11 pacientes no alcanzaron remisión completa, lo que corresponde a un 46%; sin embargo cabe mencionar que de esos 11 pacientes que no alcanzaron remisión completa, 4 pacientes recibieron quimioterapia paliativa, correspondiendo a un 36% de los que no alcanzaron remisión completa, y 7 pacientes que recibieron quimioterapia intensiva no alcanzaron remisión completa, lo que representa a un 64%.

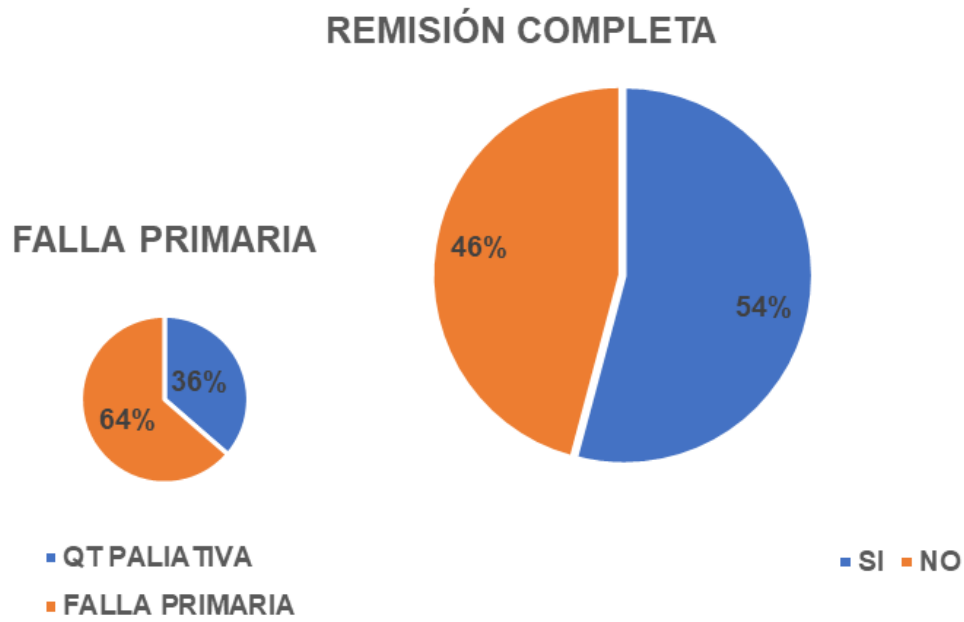


Gráfico 9. Remisión completa y falla primaria tras la quimioterapia de inducción a la remisión en pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Tabla1. Características epidemiológicas de los pacientes con LAFM		
Diagnosticados con LAFM		
24 pacientes		
Edad (años)		
51 (71-86)		
Mujeres (número y porcentaje)		
12 (50%)		
Biometría diagnóstica		
Hemoglobina (gr/dL)	8.2 (3.8-14)	
Leucocitos (mil/mcL)	8,200 (100-390,000)	
Plaquetas (mil/mcL)	43,000 (6,000-256,000)	
Fenotipo		
B/mieloide	19 (79%)	
T/mieloide	3 (13%)	
B/T	2 (8%)	
Cariotipo		
Normal	5 (21%)	
t(9;22)	5 (21%)	
Complejo	1 (4%)	
No estudiados	13 (54%)	
Tratamiento inducción		
Esquema Linfoblástica	6 (25%)	
Esquema Mieloblástica	5 (21%)	
Esquema Intensificado	9 (38%)	
Paliativo	4 (16%)	
Respuesta a la inducción		
Completa	13 (54%)	
Falla a la inducción	11 (46%)	

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

De los 13 pacientes que alcanzaron remisión completa, solo 4 se lograron consolidar con TCPH, correspondiendo al 17% del total de pacientes y al 30% de los que alcanzaron remisión completa.

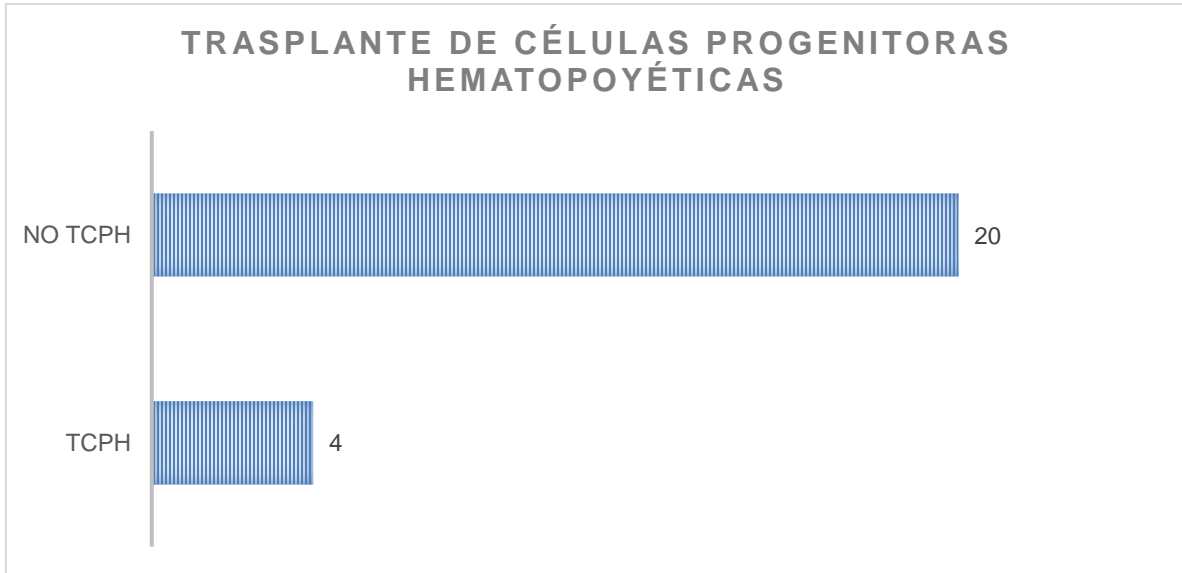


Gráfico 10. Relación de pacientes con y sin TCPH en el HE CMN SXXI 2015-2020.

De los 4 pacientes que se consolidaron con TCPH, 3 fueron HLA alogénico y 1 HLA haploidéntico, correspondiendo a 75% y 25% respectivamente.

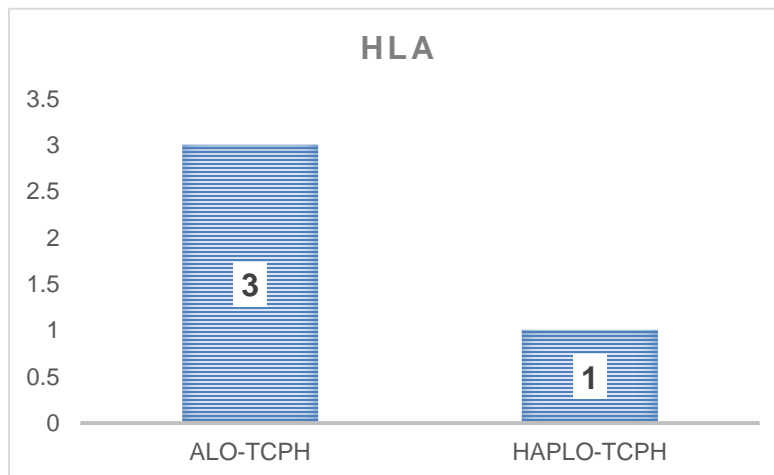


Gráfico 11. Compatibilidad HLA en pacientes PTCPH por LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Sobrevida Global

La mediana de sobrevida global fue de 343 días (IC 95% 1.7-684), es decir el 50% murió a los 343 días.

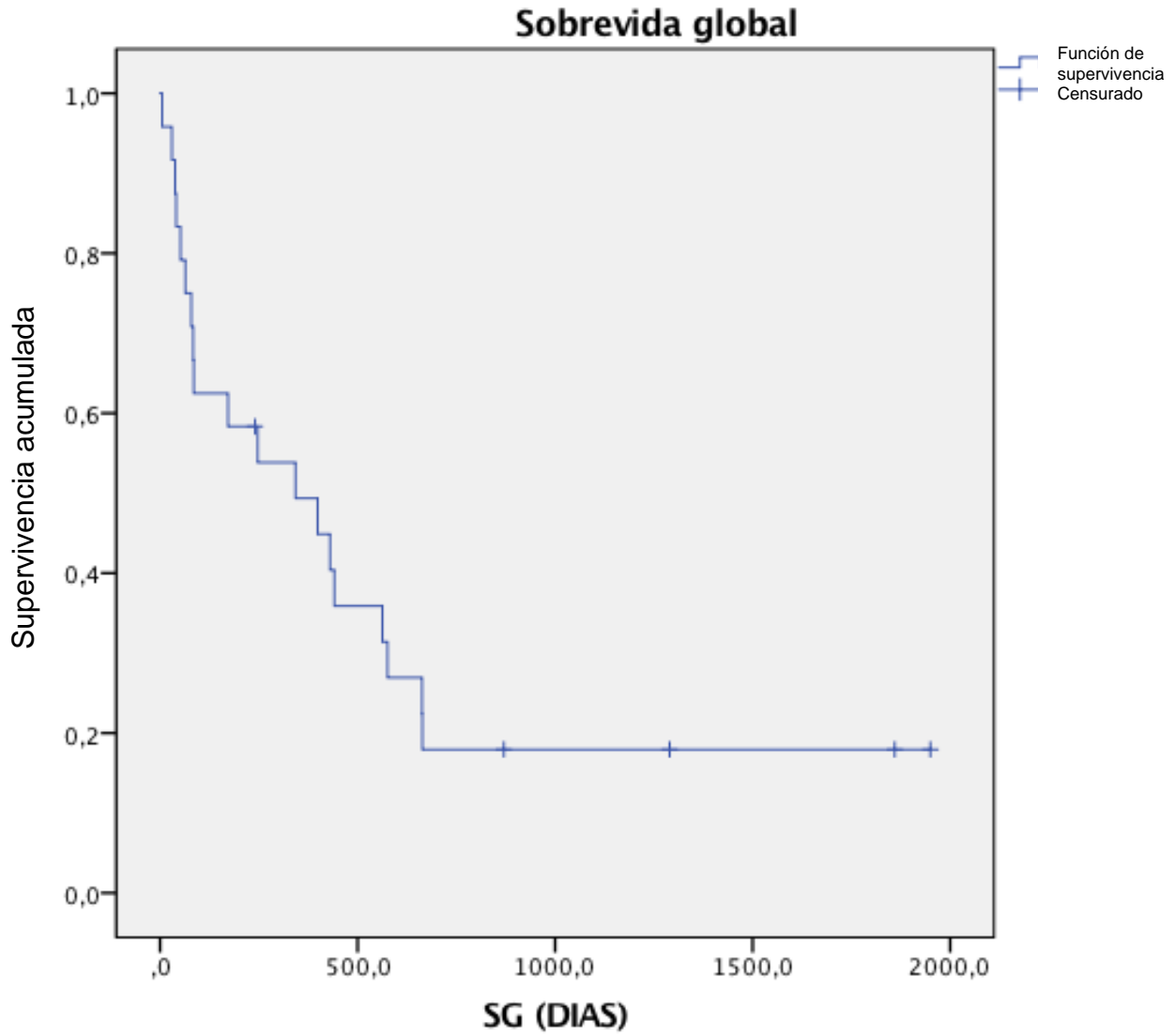


Gráfico 12. Sobrevida Global de los pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Si analizamos la sobrevida global por grupos de edad, se observan diferencias significativas en la sobrevida global (p significativa por Log Rank 0.04), con una mediana de 563 días (IC 95% 262-863) para el grupo de edad de 16 a 39 años; una mediana de sobrevida global de 343 días (IC 95% 158-750) para el grupo de edad de 40 a 65 años, y una mediada de sobrevida global de tan solo 84 días (IC 95% 41-126) para el grupo de edad de mayores de 65 años.

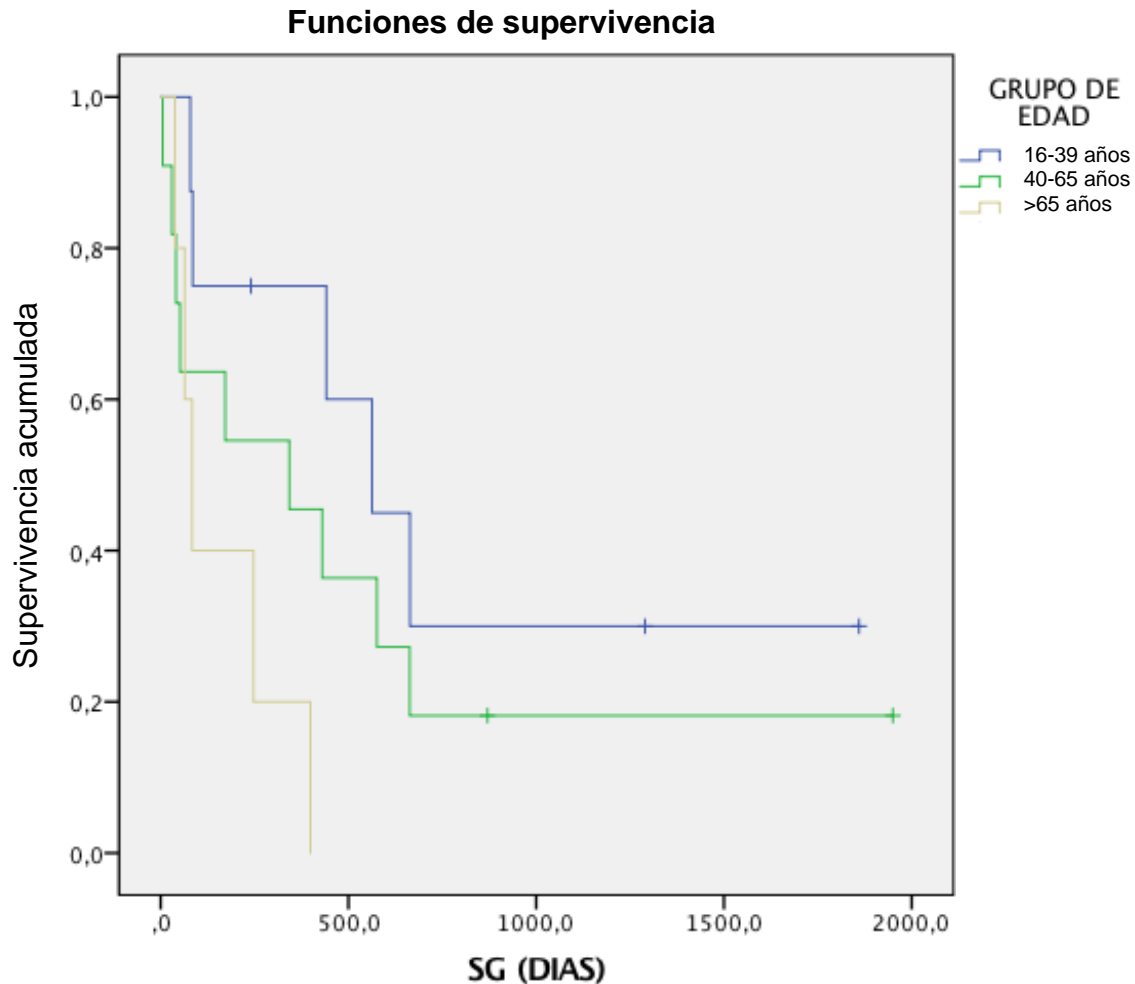


Gráfico 13. Sobrevida Global por grupos de edad, de los pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

En cuanto al tipo de esquema utilizado como inducción a la remisión, se observa como es esperado, una mayor supervivencia en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia intensiva frente a los pacientes que fueron tratados con

quimioterapia paliativa (p significativa por Log Rank 0.009). Analizando a los grupos de menores de 65 años que recibieron quimioterapia intensiva de inducción a la remisión, vemos que existe diferencia significativa en la SG, siendo mayor en los que recibieron esquema de inducción a la remisión tipo LLA vs el régimen de LMA. La mediana de sobrevida para esquema LMA fue de 399 días (IC 95% 278-519); la mediana de sobrevida para esquema LLA fue de 430 días (IC 95% 260-1504); la mediana de sobrevida para esquema combinado (3+3+2) o intensificado (FLAG-IDA) fue de 441 días (IC 95% 171-1097); y por último la mediana de sobrevida para esquema paliativo fue de 41 días (IC 95% 15-66).

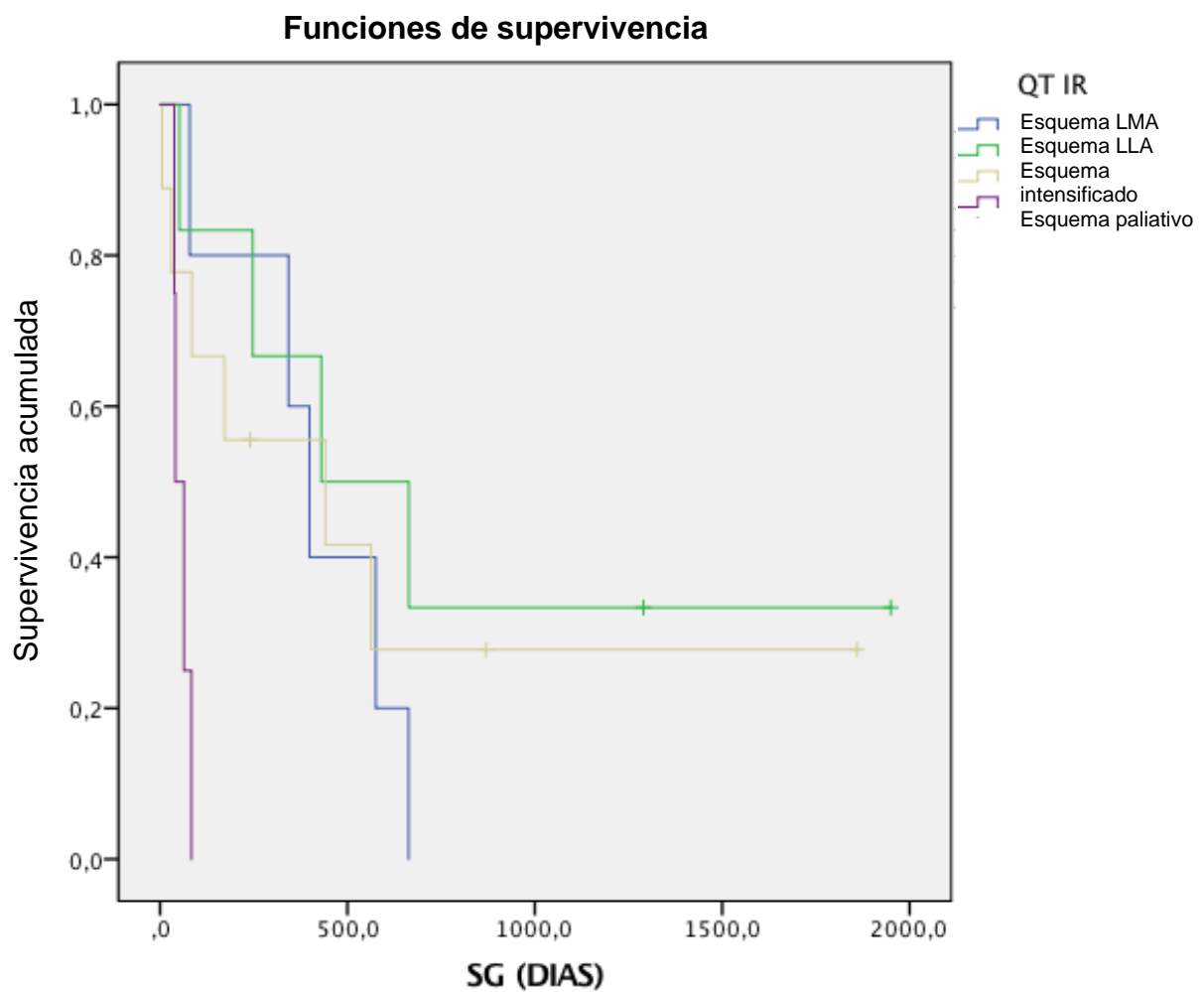


Gráfico 14. Sobrevida Global en función al tipo de quimioterapia de inducción a la remisión en pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Sobrevida libre de enfermedad

Del total de pacientes que lograron remisión completa, la mediana de sobrevida libre de enfermedad fue de 430 días (IC 95% 170-689), es decir el 50% tuvo recaída de la enfermedad a los 430 días, tras haber documentado remisión completa.

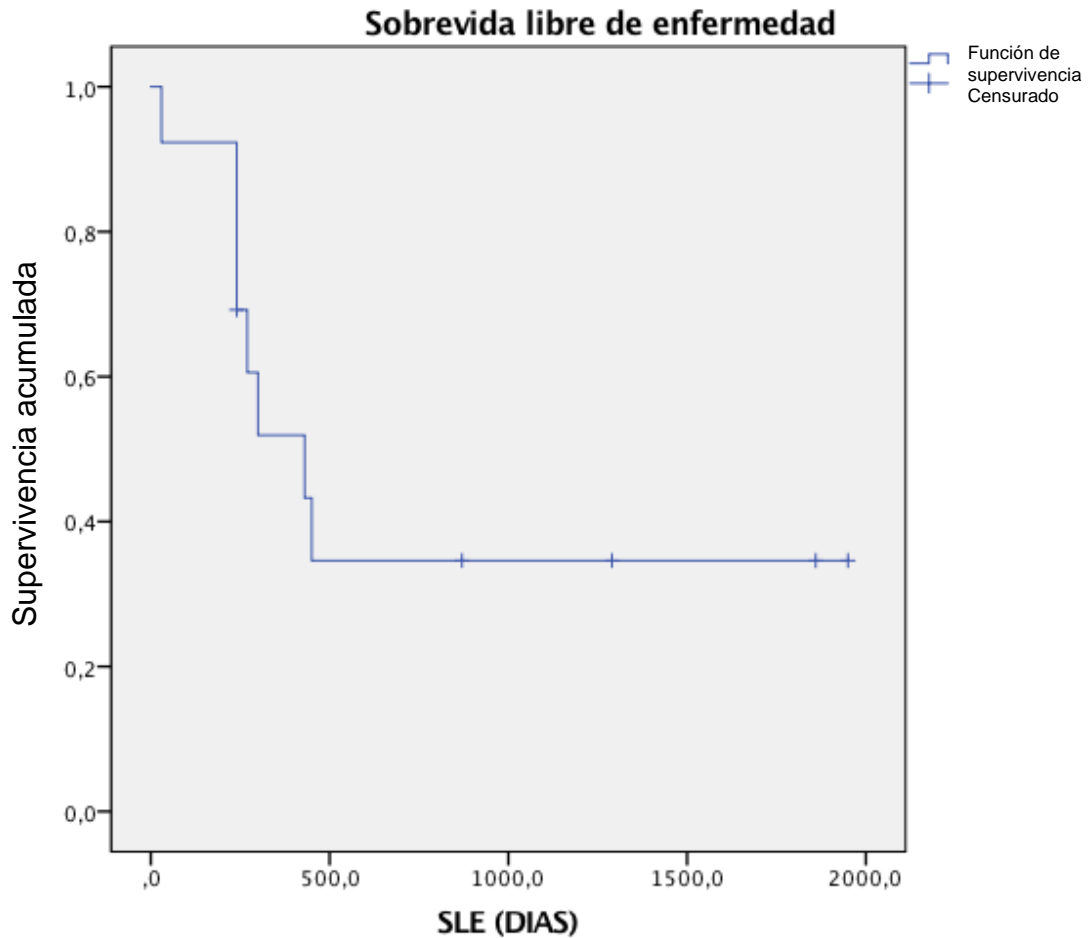


Gráfico 15. Sobrevida Libre de Enfermedad en pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Sobrevida Global en Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas

Los pacientes que se consolidaron con TCPH tuvieron tendencia a mayor sobrevida global con una mediana de 664 días (IC 95% 307-1020) vs aquellos que solo recibieron QT intensiva y no se consolidaron con TCPH, siendo en ellos la mediana de sobrevida de 172 días (IC 95% 202-526); sin embargo, debido a que,

en nuestra muestra de estudio, únicamente se llevaron a trasplante un total de 4 pacientes, no se muestra significancia estadística (p por Breslow de 0.79).

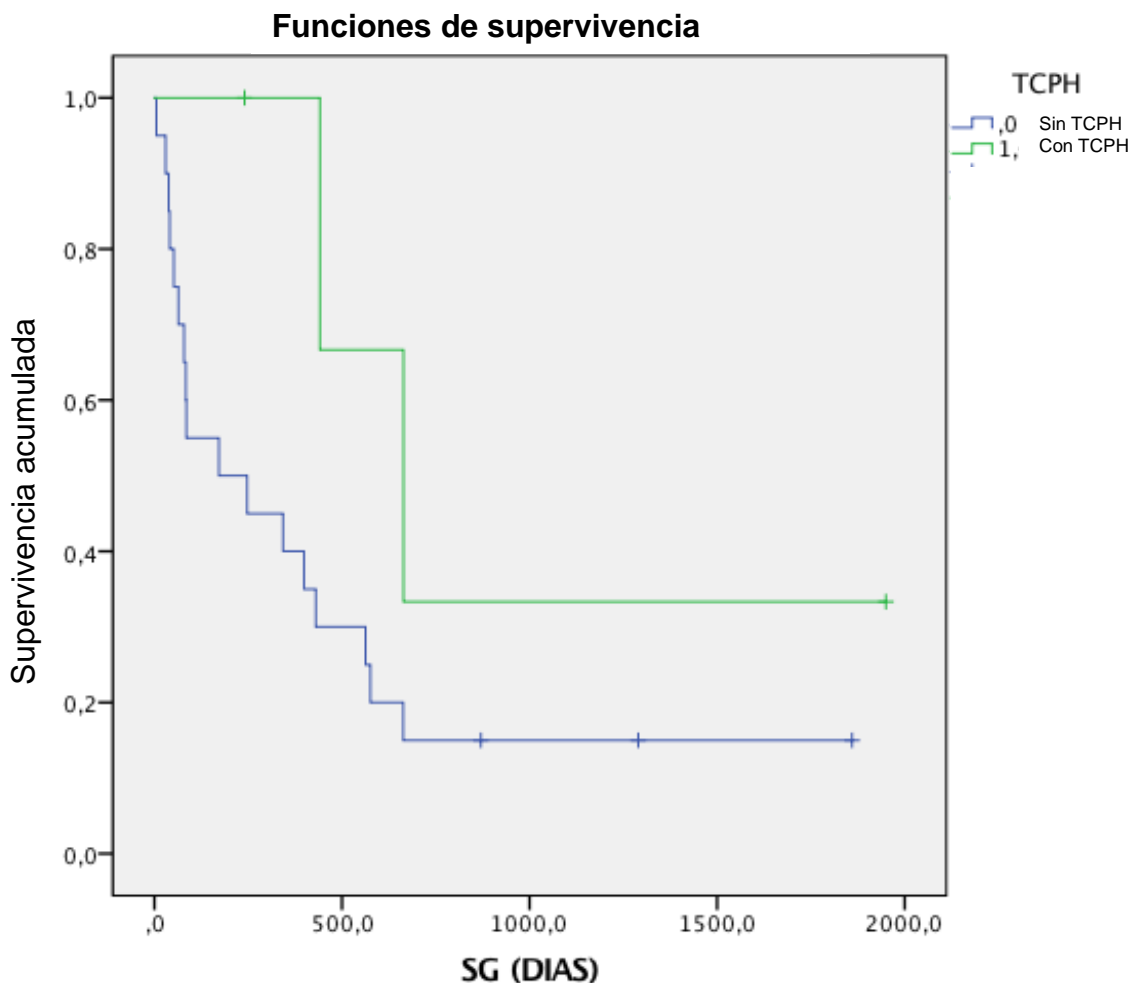


Gráfico 16. Sobrevida Global en pacientes con TCPH por LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

Hasta el corte del estudio, siguen vivos 5 pacientes y 19 han fallecido, correspondiendo a 21% de vivos vs 79% de finados, respectivamente. Dentro de las causas de defunción, la más frecuente fue choque séptico, representando un total de 14 pacientes, correspondiendo a un 74%; la segunda causa de muerte fue la hemorragia subaracnoidea la cual se presentó en 4 pacientes, lo que representa un 21%, y la tercera causa de muerte fue hemorragia de tubo digestivo alto, en 1 paciente, correspondiendo al 5%.

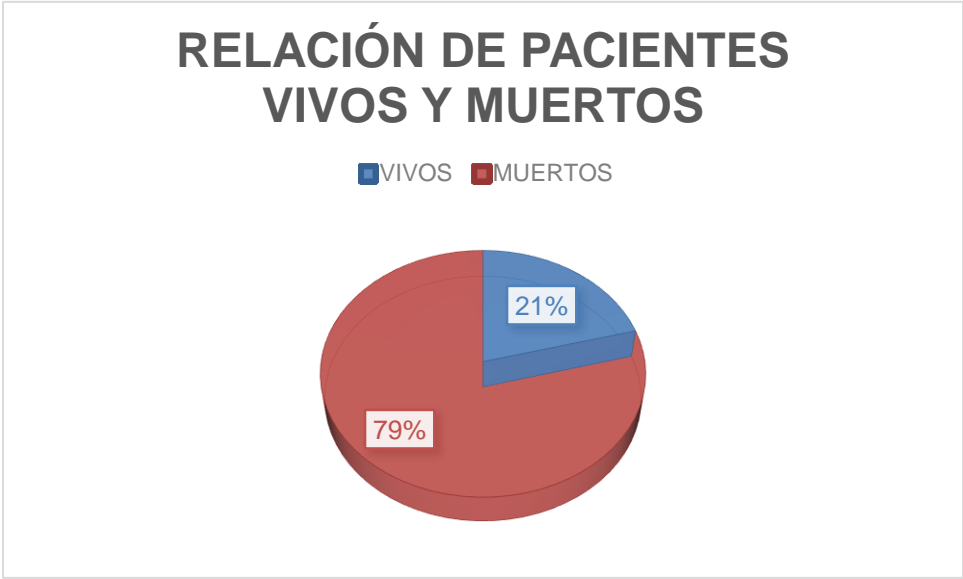


Gráfico 17. Relación de pacientes vivos y muertos con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

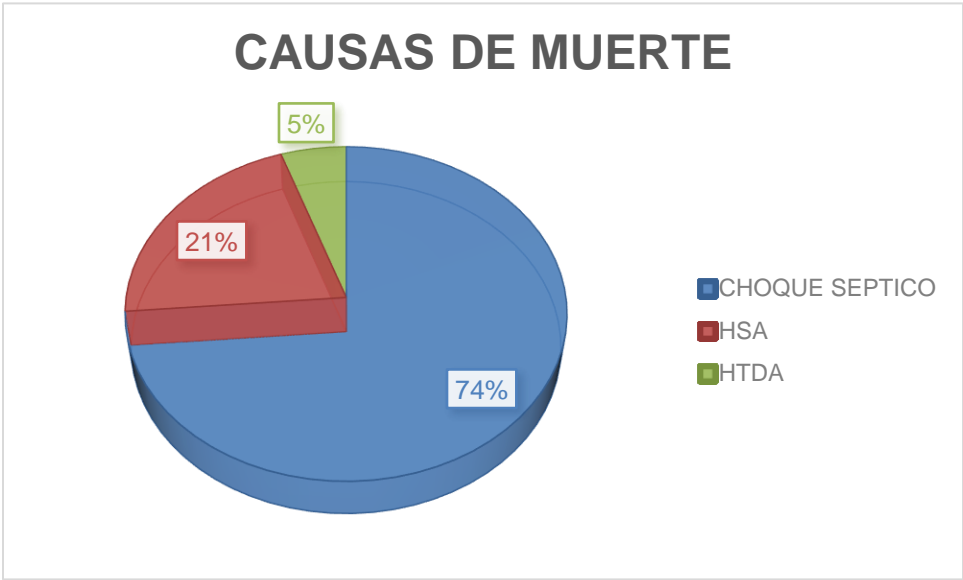


Gráfico 18. Causas de muerte en pacientes con LAFM en el HE CMN SXXI 2015-2020.

DISCUSIÓN

La LAFM es un subtipo de leucemia poco frecuente y de diagnóstico complejo, hoy en día existen técnicas de citometría de flujo y cariotipo, que junto con los criterios OMS 2016 ayudan a catalogar de forma más precisa a esta entidad, sin embargo, a pesar de ello, no existe aún un consenso para establecer el mejor tratamiento en estos pacientes. El objetivo principal de esta tesis, fue determinar la prevalencia de este tipo de leucemia en nuestra población, la cual se determinó en 4%, similar a la reportada a nivel mundial entre 2 y 5%, el metaanálisis mas grande existente hasta el momento, es en población china por Yan y colaboradores, quienes reportaron 117 casos de LAFM con una prevalencia del 2.4%, y en población mexicana en un estudio realizado en el Instituto nacional de ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, reportan una prevalencia de LAFM del 4.8%. También se determinaron las características clínicas en cuanto a edad de presentación, género, clasificación inmunofenotípica y cariotipo, así como valores en biometría hemática al diagnóstico y respuestas obtenidas con los distintos esquemas de QT de inducción a la remisión y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global con y sin TCPH. En base a la edad, la mediana de presentación al diagnóstico a nivel mundial es de 50 años, en nuestra población se encontró una mediana de edad de 51 años, siendo muy similar a lo reportado a nivel mundial. En nuestra población no hubo predominio por algún género, siendo 50% hombres y 50% mujeres, similar a lo registrado a nivel mundial, por Munker, Yan y Weinberg, quienes de igual manera reportan un porcentaje hombre-mujer del 52%, 51% y 56%, respectivamente. De acuerdo a la clasificación inmunofenotípica, en nuestra población tanto por criterios EGIL 1998 como OMS 2016, el subtipo más frecuente fue B-mieloide, representando un 54% de los casos de acuerdo a criterios OMS 2016, seguido de T-mieloide con un 8%, el subtipo B-T en un 8%, y no hubo casos reportados de subtipo B-T-mieloide; nuestros resultados de igual manera son similares a los reportados por Matutes, Munker, Yan y Weinberg, quienes reportan el subtipo B-mieloide como el mas frecuente, con un porcentaje de 55 a 67%. Otra de las variantes de estudio fue el cariotipo en médula ósea al diagnóstico, encontrando un cariotipo normal en 21% y t(9;22) en 21%, así como cariotipo

complejo en 4%, habiendo diferencia con lo reportado a nivel mundial, donde se reporta cariotipo normal en 13 a 44%, cariotipo complejo en 24 a 31%, t(9;22) en 11 a 20% y t(11q23) en 4 a 8%, sin embargo desafortunadamente en nuestra población no se pudo determinar el cariotipo en un 54%, por lo que quizá los resultados obtenidos pueden estar influenciados por dicho motivo. Los parámetros en la biometría hemática en nuestra población fueron los siguientes: mediana de cifra de leucocitos al diagnóstico de $8\,200 \times 10^3/\mu\text{L}$, mediana de hemoglobina al diagnóstico de 8.2 gr/dL, así como una mediana de plaquetas al diagnóstico de $43\,000 \times 10^3/\mu\text{L}$, esto comparado con los resultados de Yan y colaboradores donde se incluyeron a 117 pacientes con LAFM, quienes reportan mediana de leucocitos de $5\,400 \times 10^3/\mu\text{L}$, mediana de hemoglobina de 8.1 gr/dL, y mediana de plaquetas de $57 \times 10^3/\mu\text{L}$, muestra similitud en los resultados. En base al tratamiento un 25% recibió QT de inducción a la remisión con esquema tipo LLA, un 21% recibió esquema tipo LMA, un 38% recibió esquema combinado o intensificado, y un 16% recibieron QT paliativa; de los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva, un 54% alcanzaron remisión completa, de los cuales un 30% se consolidó con TCPH. Analizando las curvas de supervivencia global por tipo de QT de inducción a la remisión, existe diferencia estadísticamente significativa en el grupo que recibió esquema tipo LLA y esquema combinado o intensificado, alcanzando una SG de 430 días y 441 días respectivamente vs 399 días con esquema LMA y 41 días para esquema paliativo, lo cual refleja similitudes con la estadística mundial, siendo a favor de esquema de inducción a la remisión de tipo LLA. La mediana de SG en nuestros pacientes fue de 343 días, siendo significativamente mayor en el grupo de edad de 16 a 39 años, donde se alcanzaron supervivencias globales de hasta 563 días. La SG en pacientes PTCPH fue de 664 días, siendo similar a la reportada por la EBMT en registros del 2000 al 2014 donde se reportaron SG a 1 y 2 años del 44 y 35% respectivamente. Cabe resaltar que, al corte del estudio, siguen vivos 5 pacientes (21%), 2 de ellos se sometieron a TCPH y 1 tiene segunda respuesta completa y se encuentra en protocolo para TCPH.

Aunque el número de pacientes incluidos en este estudio es pequeño, los resultados obtenidos en nuestra población se asemejan a los reportados en el resto

de la literatura, una de las ventajas de nuestro estudio es que analiza la tasa de RC y SG con los distintos tratamientos incluso con TCPH, y con los resultados obtenidos se podrá a futuro realizar un protocolo de manejo para estos pacientes en nuestra unidad; y dentro de las limitaciones de este estudio es que se carece de datos como cariotipo en la mayoría de los pacientes para evaluar la implicación pronóstica del mismo, así como la respuesta en aquellos en los que se adiciona ITK a la QT intensiva.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio la prevalencia de LAFM es similar a la reportada a nivel mundial, la mediana de edad de igual manera es similar al resto de la literatura. El subtipo B-mieloide fue el más frecuente tanto por criterios EGIL 1998 como por criterios OMS 2016. De los pacientes que contaban con cariotipo, un alto porcentaje reporto cromosoma philadelphia con t(9;22), lo que refleja la importancia del cariotipo al diagnóstico en esta entidad, ya que pueden beneficiarse de la adición de ITK, no se pudo analizar directamente la SG de los pacientes con uso de ITK, debido a que fueron muy pocos. En cuestión de tratamiento, los esquemas tipo LLA en este caso HyperCVAD, así como combinado o intensificado (3+3+2 y FLAG-IDA) fueron los esquemas que reportaron mayor SG, sin embargo, es importante tomar en cuenta las complicaciones, días de hospitalización y días de recuperación hematológica, así como la duración de la RC a la hora de decidir instalar uno u otro esquema. En nuestra población el esquema LLA, si bien no fue el más utilizado, muestra buena tasa de RC con menores complicaciones que esquemas de mayor intensidad. Desafortunadamente un bajo porcentaje de los pacientes que lograron RC se consolidaron con TCPH, lo que limita evaluar adecuadamente la SG en estos pacientes. De acuerdo a los resultados obtenidos, se confirman como predictores de SG, la QT intensiva, el alcanzar RC tras la inducción y la consolidación con TCPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Hematopoyesis: claves de la generación de todas las células sanguíneas. *Inmunología Celular y Molecular*. 7a ed. Elsevier; 2014.
2. Sans-Sabrafen J. *Hematología clínica*. 4a ed. Elsevier España; 2001.
3. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el Cáncer. 4 de febrero 2021. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451–8.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405.
6. Koulmane Laxminarayana SL, Madireddy N, Manohar C, Udupa K. Multiparametric flow cytometry in mixed phenotype acute leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019;35(3):451–8.
7. Pomerantz A, Rodriguez-Rodriguez S, Demichelis-Gomez R, Barrera-Lumbreras G, Barrales-Benitez O, Lopez-Karpovitch X, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: suboptimal treatment when the 2008/2016 WHO classification is used. *Blood Res*. 2016;51(4):233–41.

8. Getta BM, Roshal M, Zheng J, Park JH, Stein EM, Levine R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning is associated with favorable outcomes in mixed phenotype acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1879–86.
9. Lhermitte L, on behalf of Mthe EuroFlow Consortium, Mejstrikova E, van der Sluijs-Gelling AJ, Grigore GE, Sedek L, et al. Automated database-guided expert-supervised orientation for immunophenotypic diagnosis and classification of acute leukemia. *Leukemia.* 2018;32(4):874–81.
10. Khan M, Siddiqi R, Naqvi K. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). *Ann Hematol.* 2018;97(6):945–53.
11. Cernan M, Szotkowski T, Pikalova Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161(3):234–41.
12. Wolach O, Stone RM. Mixed-phenotype acute leukemia: current challenges in diagnosis and therapy. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(2):139–45.
13. Patel SS, Weinberg OK. Diagnostic workup of acute leukemias of ambiguous lineage. *Am J Hematol.* 2020;95(6):718–22.
14. Rasekh EO, Osman R, Ibraheem D, Madney Y, Radwan E, Gameel A, et al. Acute lymphoblastic leukemia-like treatment regimen provides better response in mixed phenotype acute leukemia: a comparative study between adults and pediatric MPAL patients. *Ann Hematol.* 2021;100(3):699–707.

15. Porwit A, Béné MC. Multiparameter flow cytometry applications in the diagnosis of mixed phenotype acute leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(3):183–94.
16. Weinberg OK, Arber DA. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia.* 2010;24(11):1844–51.
17. Marsán SV, Díaz DG, Triana MY. Diagnosis, classification and treatment of acute leukemia of ambiguous lineage. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2020;36(3).
18. Yan L, Ping N, Zhu M, Sun A, Xue Y, Ruan C, et al. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification. *Haematologica.* 2012;97(11):1708–12.
19. Alexander TB, Gu Z, Iacobucci I, Dickerson K, Choi JK, Xu B, et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. *Nature.* 2018;562(7727):373–9.
20. Alexander TB, Gu Z, Iacobucci I, Dickerson K, Choi JK, Xu B, et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. *Nature.* 2018;562(7727):373–9.
21. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011;117(11):3163–71.
22. Munker R, Labopin M, Esteve J, Schmid C, Mohty M, Nagler A. Mixed phenotype acute leukemia: outcomes with allogeneic stem cell transplantation. *A*

retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT.
Haematologica 2017;102(12):2134–40.

ANEXOS

Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	AGO-SEPT 2020	OCT 2020	NOV 2020	DIC 2020	ENE-MAY 2021	JUN-AGO 2021	SEPT 2021	OCT-NOV 2021	DIC 2021	ENE 2021	FEB 2022
Propuesta de tesis											
Búsqueda de asesor de tesis											
Pregunta de investigación											
Planteamiento del problema											
Revisión de bibliografía											
Elaboración del proyecto de tesis											
Revisión del proyecto de tesis											
Redacción de tesis											
Revisión y correcciones											
Aprobación del proyecto de tesis											
Recolección de datos											
Análisis estadístico											
Resultados y conclusiones											

Hoja de recolección de datos

No. de caso						
NSS						
Edad	16-39 años	40-65 años			>65 años	
Género	HOMBRE			MUJER		
Fecha de diagnóstico						
Leucocitos al diagnóstico	<30 mil	≥30 mil		≥50 mil		≥100 mil
Hemoglobina al diagnóstico	≥12 g/dL	Entre 10-11.9 g/dL	Entre 8-9.9 g/dL	Entre 6-7.9 g/dL	<6 g/dL	
Plaquetas al diagnóstico	≥100 mil		Entre 50 mil y 100 mil	Entre 20 mil y 50 mil	< 20 mil	
Infiltración extramedular	Si		No		Se desconoce	
Subtipo EGIL 1998	B-mieloide		T-mieloide		Linfoide B-T	
Subtipo OMS 2016	Linfoide B-mieloide	Linfoide T-mieloide	Linfoide B-T		Linfoide B-T-mieloide	Otros (LLA/LMA)
Cariotipo al diagnóstico	Cariotipo normal	Presencia de t(9;22)	Presencia de t(11q23)	Cariotipo complejo	Otros	No disponible / no valorable
Quimioterapia de inducción a la remisión	Esquema tipo LMA		Esquema tipo LLA		Esquema de intensificación (3+3+2/FLAG-IDA)	Paliativo
Uso de ITK	Si			No		
Tipo de ITK	Imatinib			Dasatinib		
Respuesta completa tras la inducción	Si			No		
Falla primaria	Si			No		
EMR negativa	Si		No		No determinada	
TCPH	Si			No		
HLA	Si			No		
SLE						
SG						
Fecha de muerte						
Causa de muerte						