



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

TESIS

Que para obtener el título de
PEDIATRA
Presenta
Dr. Octavio González Pérez

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO
RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES PEDIATRICAS.**

ASESOR CLINICO
Dra. Mayra Ivette López Ruiz

ASESORES METODOLÓGICOS
Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez

TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS. AGOSTO 2023



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
RESIDENCIAS MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS.

TESIS

QUE PARA OPTAR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA

Dr. Octavio González Pérez

TUTOR DE TESIS

Dra. Mayra Ivette López Ruiz

FIRMA

Médico Adscrito del Servicio de Hematología.

ASESORES METODOLÓGICOS

Dra. Helen Araceli Ralda Gómez

FIRMA

DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
Encargada de la Dirección. Dra. Mayra Ivette López Ruiz
FIRMA

SECRETARÍA DE SALUD
COMISIÓN COORDINADORA DE
INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y
HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
EN PEDIATRÍA

DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Agosto de 2023

DEDICATORIA.

Dedico mi tesis principalmente a Dios, por darme la fuerza necesaria para culminar esta meta.

A mi madre, por todo su amor y por motivarme a seguir hacia adelante.

También a mi novio que actualmente es mi esposo, por brindarme su apoyo moral en esas noches que tocaba investigar.

Y, finalmente, a los que no creyeron en mí, con su actitud lograron que tomará más impulso

INDICE

CONTENIDO	Página
RESUMEN	5
I. MARCO TEORICO	6
I.1 ANTECEDENTES	6
I.2 Definición.	6
I.3 Epidemiología.	6
I.4 Clasificación.	7
I.5 Cuadro clínico.	8
I.6 Diagnóstico.	9
I.7 Tratamiento	12
I.8 Pronóstico y factores pronósticos.	13
I.9 Otros factores de mala respuesta al tratamiento.	15
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
IV. JUSTIFICACIÓN	17
V. HIPOTESIS	18
VI. OBJETIVOS	
VI.1 General	18
VI.2 Específicos	18
VII. DISEÑO METODOLÓGICO O MATERIAL Y METODOS	19
7.5 VARIABLES	20
VIII. RESULTADOS	22
IX. DISCUSION	30
X. CONCLUSIONES	31
XI. BIBLIOGRAFIA	32

RESUMEN

Octavio González Pérez. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS.

INTRODUCCIÓN: La leucemia mieloide aguda infantil (LMA) representa del 15% al 25% de leucemia en niños. La LMA es un grupo heterogéneo de neoplasias hemáticas que surgen como resultado de expansión clonal de precursores hematopoyéticos mieloides en la médula ósea. No solo se observa la circulación de células leucémicas (también llamadas blastocitos) en la sangre periférica, sino que también son comunes la granulocitopenia, la anemia y la trombocitopenia porque la proliferación de células leucémicas interfiere con la hematopoyesis normal y la infiltración de órganos como hígado y bazo

METODOLOGIA: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo; el objetivo es Identificar los factores de riesgo de muerte temprana en pacientes con leucemia mieloide aguda atendidos en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas durante el periodo 2011-2021; se incluyeron el total de 70 pacientes ingresados de enero de 2011 a diciembre de 2021 con el Diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Toda la información se obtuvo de los expedientes electrónicos de los pacientes. Se construyó en base a la literatura actual y se comparó con los datos obtenidos. **RESULTADOS:** En el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2021 se atendieron 70 pacientes con leucemia mieloide aguda, 33 fueron de sexo masculino y 37 femenino; la edad comprendida fue de 1 a 24 años; El tipo de LMA más frecuente fue el LMA-M2, el cual se identificó en el 28.6% de los pacientes (n=20). La translocación 8;21 y 15;17 se presentaron en 1.4% (n=1) de los casos, respectivamente. La cuenta leucocitaria más frecuente entre los pacientes fue de <10,000 leucocitos/ μ l en el 40% de los pacientes (n=28), el 51.4% (n=36) presentaron falla a la inducción, El 18.6% de los pacientes (n=13) presentaron recaída a medula ósea, El 15.6%% (n=15) del total de pacientes abandonaron el tratamiento, el 10% (n=7) lo hizo durante la inducción y el 11.4% (n=8) lo hizo durante la consolidación. el 71.4% (n=50) fallecieron durante el tratamiento mientras que el 28.6% (n=20) sobrevivieron. La principal causa de muerte fue la sepsis que se presentó en el 32% (n=16) de los casos. La falla a la inducción y el abandono al tratamiento mostraron relación estadísticamente significativa con el fallecimiento durante el tratamiento. Al realizar el análisis de riesgo, la falla a la inducción incrementó 44 veces el riesgo de fallecer (OR 44.3 IC 95%:5.42-362 p=0.000

CONCLUSIONES: La falla en la inducción incrementó 44 veces el riesgo de fallecimiento entre los pacientes. El tipo de LMA más frecuentemente identificado fue el LMA-M2 tanto en la población general como en los pacientes fallecidos. La translocación 8;21 y 15;17 se identificaron en mayor frecuencia. El 18.6% de los pacientes presentó recaída a medula ósea. El 30% de los pacientes que fallecieron habían abandonado el tratamiento durante alguna de sus etapas, y estuvo relacionado significativamente a la muerte. La principal causa de muerte documentada fue la sepsis.

I. MARCO TEORICO

I. ANTECEDENTES

1. Definición.

La LMA es un grupo heterogéneo de neoplasias hemáticas que surgen como resultado de expansión clonal de precursores hematopoyéticos mieloides en la médula ósea. No solo se observa la circulación de células leucémicas (también llamadas blastocitos) en la sangre periférica, sino que también son comunes la granulocitopenia, la anemia y la trombocitopenia porque la proliferación de células leucémicas interfiere con la hematopoyesis normal y la infiltración de órganos como hígado y bazo ^{(1) (2)}

2. Epidemiología.

La leucemia mieloide aguda infantil (LMA) representa del 15% al 25% de leucemia en niños. En los últimos años, la leucemia mieloide aguda ha mejorado sustancialmente dando como resultado una supervivencia a 5 años al 70% en el mundo desarrollado. Esta mejor supervivencia se atribuye a los regímenes de quimioterapia intensiva basados en el riesgo, el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y mejores medidas de terapia de soporte. ⁽¹⁻³⁾

Sin embargo, la mayoría de los niños vive en países de ingresos bajos y medianos. (PIBM), donde las tasas de supervivencia están por debajo del 40%. ⁽⁴⁾ La LMA es una enfermedad poco común de la que se diagnostican unos 850 casos nuevos al año en los Estados Unidos. ⁽⁴⁾

La variante M3 de la LMA es la más frecuente en la población hispana. Varios autores han descrito que es más frecuente en el sexo masculino con relación hombre: mujer entre 1.6:1, La LMA comprende del 15 al 20% de los casos de leucemia en pacientes menores de 15 años; con relación al pico de edad se estima que la incidencia es mayor en el primer año de vida y posteriormente disminuye hasta mantener una prevalencia constante a los 4 años. En los niños de raza blanca la incidencia en los primeros años de vida es de 3 veces mayor que en los niños de raza negra. ⁽⁵⁾

La LMA es una enfermedad fatal, con una media de sobrevida con terapia de soporte de 11 a 20 semanas, presentando complicaciones como falla medular infecciones y hemorragia. ⁽⁵⁾

3. Clasificación.

La clasificación del grupo cooperativo franco-americano-británico (FAB) se sigue utilizando, especialmente en el momento en el que se detectan los elementos blásticos en la sangre periférica del paciente, con aparición aguda de síntomas clínicos. La primera orientación diagnóstica de LA mieloide o linfóide se realiza en base a lo que se dispone en ese momento; es decir mediante la atenta observación morfológica de los elementos inmaduros. Posteriormente por la aplicación de todos los estudios de actuales (citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular), permitirá clasificar el tipo de leucemia.

La clasificación más reciente de la OMS es de gran utilidad para el manejo clínico de los pacientes ^(6, 7)

Tabla 1. Clasificación por la franco-americana-británica de LMA.

M1: leucemia mieloblástica aguda con mínima diferenciación, pero con la expresión de MPO que se detecta mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo.

M2: Leucemia mieloblástica aguda con diferenciación.

M3: Leucemia promielocítica aguda (LPA) tipo hipergranular.

M3v: LPA, variante microgranular. El citoplasma de los promielocitos muestra una granularidad fina y los núcleos a menudo se pliegan. M3v tiene las mismas implicaciones clínicas, citogenéticas y terapéuticas que M3.

M4: leucemia mielomonocítica aguda (LMMA).

M4Eo: LMMA con eosinofilia (eosinófilos anormales con gránulos basófilos displásicos).

M5: Leucemia monocítica aguda (LMAo).

M5a: LMAo sin diferenciación (monoblástico).

M5b: LMAo con diferenciación.

M6: Leucemia eritroide aguda (LEA).

M6a: Eritroleucemia.

M6b: leucemia eritroide pura (componente mieloblástico no aparente).

M6c: Presencia de mieloblastos y proeritroblastos.

M7: leucemia megacariocítica aguda.

La clasificación de la OMS incorpora diversos elementos a la biología de la leucemia mieloide aguda, como información genética, morfológica, citometría de flujo y características clínicas, definiendo seis grupos principales. (7)

Tabla 2. Clasificación de LMA por la OMS.
LMA con ciertas anomalías genéticas. <ul style="list-style-type: none">• LMA con una translocación entre el cromosoma 8 y 21.• LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16• APL (M3) con PML-RARA• LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11.• LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9• LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3.• LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22.• Entidad provisional: LMA con BCR- ABL.• LMA con NPM1 mutado.• LMA con mutaciones bialecticas de CEMPα.• Entidad provisional; LMA con RUNX1 mutado.
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia.
LMA relacionado con administración previa de quimioterapia o radiación.
LMA no especificada de otra manera. <ul style="list-style-type: none">• LMA con maduración mínima (M1)• LMA sin maduración (M2)• LMA con maduración (M2)• Leucemia mielocítica aguda (M4)• Leucemia monocítica/monoblastica aguda (M5)• Leucemia eritroide pura (M6)• Leucemia megacarioblastica aguda (M7)• Leucemia basófila aguda.• Panmielosis aguda con fibrosis.
Sarcoma mieloide.
Proliferación mieloide relacionada con el síndrome de Down. <ul style="list-style-type: none">• Mielopoiesis anormal transitoria.• Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down.

4. Cuadro clínico.

La leucemia mieloide aguda requiere entre uno y tres meses para ser diagnosticada a partir de los síntomas iniciales, que son consecuencia directa de la sustitución de los elementos normales de las líneas celulares de la médula ósea por blastos. En el caso de la serie roja, habrá palidez, cansancio, debilidad, disnea de esfuerzo secundario a la anemia.

Las infecciones frecuentes acompañados de fiebre son secundarias a la alteración de la serie blanca. La trombocitopenia llevará a la aparición de hemorragias mucocutáneas y a nivel de sistema nervioso central. En las infiltraciones sobreviene crecimiento visceral, aparición de cloromas e hiperplasia gingival; ésta última muy frecuente en la leucemia mieloide aguda de componente monoblástico de acuerdo con un estudio publicado por The University of Texas MD Anderson Cancer Center.

La infiltración al sistema nervioso central se encuentra presente en el 19% de las leucemias mieloides agudas.

Cuando los síntomas son secundarios a leucostasis ocurre visión borrosa, mareos, cefalea, confusión, priapismo, disnea, dolor óseo, lisis tumoral e insuficiencia renal. Mientras que la coagulación intravascular diseminada se observa con mayor frecuencia en la leucemia mieloide aguda M3. ⁽⁸⁾

. Con menos frecuencia, los pacientes presentan signos o síntomas relacionados con la acumulación de células leucémicas en ciertas ubicaciones anatómicas, como el compromiso del sistema nervioso central (SNC), el compromiso testicular, o la presencia de un sarcoma mieloide (también llamado cloroma) (figura 2). Los síntomas de la leucemia aguda suelen surgir en un periodo de 4 a 6 semanas antes del diagnóstico. ⁽⁹⁾

5. Diagnóstico.

1.5.1 *Gen de fusión BCR-ABL*; El cromosoma Philadelphia descrito por Nowell y Hungerford en 1960, es la anormalidad citogenética más común observada en leucemias. Esta anormalidad cromosómica es originada por una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 t(9;22) (q34;q11). ⁽¹⁰⁾

En el cromosoma 22 se encuentra la región BCR (breakpoint cluster region), denominada también gen BCR, en el cual se puede distinguir la región mayor (M-bcr) entre los exones 12 y 16 (originalmente descritos como exones b1-b5), la región menor (m-bcr) ubicada entre los exones e2' y e2 y la micro región (μ -bcr) ubicada en el exon 19 ⁽¹⁰⁾

Cuando una parte del gen ABL (Abelson) localizado en el cromosoma 9, es transferida e insertada dentro del gen BCR se origina el gen de fusión BCR-ABL. Los puntos de ruptura más frecuentes en el gen BCR ocurren en los exones: 1(e1), 12(b2), 13(b3) y 19(e19) y el punto de ruptura en el gen ABL habitualmente se produce en el exon 2(a2), generando los reordenamientos e1a2, b2a2 o b3a2 y el e19a2. Los productos de estos reordenamientos

corresponden a proteínas de fusión de 190 kd (p190^{BCR-ABL}), de 210 kd (p210^{BCR-ABL}) y de 230 kd (p230^{BCR-ABL}), asociadas principalmente a leucemia *linfoblástica aguda (LLA)*, *leucemia mieloide crónica (LMC)*, *aguda, (LMA)* y *LM neutrófila respectivamente*.⁽¹⁰⁾

Normalmente el gen ABL codifica una proteína de 145 kd con actividad tirosina-quinasa que juega un rol crítico en el control y proliferación celular. Además, se le ha asociado un rol en la respuesta celular al estrés genotóxico. En cambio, las proteínas generadas del gen de fusión BCR-ABL tienen actividad tirosinaquinasa aumentada, lo que favorece la proliferación neoplásica de las células hematopoyéticas a nivel de células primitivas pluripotenciales, tanto en la LMC como en la LLA. Recientemente se ha introducido como tratamiento en la LMC, la droga Gleevec (STI 571) que actúa precisamente inhibiendo la actividad de la tirosinaquinasa, con la cual se ha logrado respuestas clínicas en un alto porcentaje de pacientes con LMC, especialmente en la fase crónica o en la fase acelerada.

El gen de fusión BCR-ABL está presente en más del 95% de las LMC y su detección tiene importancia diagnóstica. Se ha visto que se negativiza el gen de fusión BCR-ABL con terapias prolongadas de Interferón Alfa y la detección de este gen post-trasplante alogénico de médula ósea, es considerado un predictor independiente de recaída. En pacientes con LLA se ha detectado en el 3-5% de los niños y en el 20-30% de los adultos. Su presencia es un factor de mal pronóstico y de riesgo independiente; presentando los pacientes una remisión de corta duración, por lo que se recomienda terapias más agresivas y/o considerar el trasplante de médula ósea. En la LMA se ha detectado el gen de fusión BCR-ABL en el 2% de los casos y sobre el 30% en la leucemia bifenotípica, siendo en ambas también un factor de mal pronóstico.⁽¹⁰⁾

Durante varias décadas la detección y estudio de anormalidades citogenéticas se ha realizado mediante el análisis o mapeo cromosómico. Actualmente técnicas de biología molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han permitido identificar más de 50 translocaciones cromosómicas, muchas de las cuales han demostrado ser específicas para distintos subtipos de leucemias. Una de las técnicas más usadas, es la PCR con transcripción reversa (RT-PCR), mediante la cual a partir de secuencias del ARN mensajero es posible detectar transcritos de fusión del gen BCR-ABL e identificar diferentes reordenamientos según el punto de ruptura dentro del gen BCR con una mayor sensibilidad y especificidad que con el estudio citogenético.⁽¹⁰⁾

De este modo, el uso de la técnica de RT-PCR entrega más información para el diagnóstico y pronóstico de las leucemias, como también es de gran utilidad en la detección de la enfermedad residual mínima (ERM) durante la remisión clínica. ⁽¹⁰⁾

1.5.2 Citometría de Flujo

La diferenciación de la LMA de otras formas de leucemia, en particular la leucemia mielógena crónica y la leucemia linfocítica aguda, tiene implicaciones terapéuticas fundamentales. La herramienta principal para determinar el diagnóstico es la citometría de flujo con el fin de evaluar los antígenos de superficie en las células leucémicas. La citometría de flujo mide diferentes parámetros de una célula: nucleares, citoplasmáticos, de superficie y extracelulares. Una gran ventaja de esta metodología es la posibilidad de medir tantos parámetros como anticuerpos hayan marcados con diferentes fluorocromos. Así es posible caracterizar una célula por su fenotipo morfológico o por los antígenos de superficie que presenta. Un simple estudio morfológico no es adecuado para determinar el linaje y, como mínimo, se necesitan tinciones histoquímicas especiales. Si bien es posible establecer la sospecha clínica mediante la evaluación de la sangre periférica, se emplea una biopsia de la médula ósea para evaluar las características morfológicas y los marcadores de superficie celular, y también permite obtener material para el análisis citogenético y molecular. Se necesita un recuento de blastocitos en la sangre periférica o la médula ósea de 20 % o más para establecer el diagnóstico, excepto en los casos con ciertas anomalías cromosómicas (es decir, t(15;17), t(8;21), inv(16) o t(16;16)). ⁽¹¹⁾

1.5.3 Citogenética

Para esta prueba se estudian los cromosomas de las células al microscopio. Las células humanas contienen 23 pares de cromosomas, cada uno de ellos tiene un determinado tamaño y forma que nos permiten clasificarlos por técnicas de bandas. Antes de analizarlos, hay que hacer que las células entren en división para que el material genético del núcleo se condense formando los cromosomas, y detener entonces el proceso para poder estudiarlos.

En la leucemia mieloide aguda pueden existir múltiples alteraciones cromosómicas o aparecer un cariotipo normal.

Las alteraciones más frecuentes en la LAM son:

La traslocación: El cambio recíproco de material genético entre cromosomas, como si se hubiesen cortado y pegado equivocadamente. Las más frecuentes son las que se dan entre los cromosomas 8 y 21, o entre los cromosomas 15 y 17, que se expresan como t(8;21) o t(15,17).

La inversión: Es el cambio dentro de un mismo cromosoma de material, como si se hubiera cortado y pegado al revés. La más característica es en el cromosoma 16, que se expresa como inv. ⁽¹⁶⁾.

La delección: Es la pérdida de una parte o de todo un cromosoma. Puede afectar al cromosoma 7, y entonces se expresa como del (7) o -7.

Duplicación: Es la presencia de material extra de un cromosoma. Puede ser un cromosoma entero extra o un fragmento. En la LMA puede verse duplicado el cromosoma 8, que se expresa como +8. ⁽¹²⁾

6. Tratamiento

1.6.1 Tratamiento dirigido: Hablando de tratamiento, la principal estrategia es la administración de quimioterapia, encaminada a eliminar la enfermedad sistémica y en médula ósea. La mayoría de los protocolos pediátricos usan quimioterapia intratecal, aunque esto no ha demostrado mejora en la sobrevida. El tratamiento regularmente se divide en 2 fases: inducción a la remisión y consolidación/intensificación. La terapia post remisión incluye un número variable de ciclos de quimioterapia y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos. En los protocolos de estudio actuales del Children's Oncology Group (COG) y el Medical Research Council (MRC) se usan regímenes de quimioterapia similares que consisten en 2 ciclos de quimioterapia para inducción seguidos de 2 a 3 ciclos de quimioterapia de consolidación. ^(13, 14)

1.6.2 Terapia de mantenimiento; se usa principalmente en LMA M3, ya que el ácido transretinoico (ATRA) en combinación con quimioterapia ha demostrado mejoría en la sobrevida global y sobrevida libre de evento.

Actualmente las principales complicaciones del tratamiento deben ser vigiladas en hospitales por médicos especialistas y acceso a áreas de cuidado intensivo. En los últimos reportes del COG la incidencia de falla a la remisión se encuentra entre el 11% y el 13% debido a persistencia de la enfermedad y solo entre el 2% y el 3% por toxicidad relacionada a quimioterapia durante los dos ciclos de inducción. ⁽¹⁵⁾

1.6.3 Nuevas estrategias terapéuticas

En los últimos años se está avanzando hacia tratamientos más personalizados donde se tengan en cuenta las características de cada individuo y de la enfermedad (subtipo genético, molecular). La investigación en este campo es muy activa y, por tanto, no es de extrañar que se hayan desarrollado nuevos fármacos para estas enfermedades. La mayoría de ellos aún no forman parte de los protocolos estándar de tratamiento, pero muchos se encuentran en fases avanzadas de implementación clínica. ⁽¹⁶⁾

1.7 Pronóstico y factores pronósticos.

Los adelantos en el tratamiento de la LMA han dado lugar a mejoras importantes en las tasas de remisión completa (RC). La intensidad del tratamiento deberá ser suficiente para lograr una RC, puesto que la remisión parcial no ofrece beneficios importantes de supervivencia. ⁽¹⁷⁾

La quimioterapia múltiple intensiva consigue la remisión en el 85-90% de los pacientes, aproximadamente. La supervivencia ha ido incrementando desde la década de 1970, cuando solo el 15% de los pacientes diagnosticados sobrevivía, frente a una tasa de supervivencia actual del 60-70% con el tratamiento actual. ⁽¹⁸⁾

Del 15 al 10% no entran en la remisión completa y de este mismo grupo alrededor de la mitad tienen leucemia resistente y la otra mitad muere a raíz de las complicaciones propias de la enfermedad o de su tratamiento de las cuales se destacan mielosupresión grave, la morbilidad y mortalidad la cual deriva de la aparición de infección o hemorragias durante el periodo de infección. ⁽¹⁹⁾

El uso sistemático de las pruebas diagnósticas moleculares, la identificación de mutaciones somáticas recurrentes en *NPM1*, *FLT3*, *CEPBA* y *RUNX1*, entre otros genes, se ha vuelto una parte rutinaria para determinar el pronóstico. Los análisis citogenéticos y moleculares han proporcionado la información más sólida para el pronóstico, lo que permite anticipar el desenlace después de la inducción a la remisión y la terapia posremisión. ⁽²⁰⁾

Otros factores de pronóstico adverso de la LMA son los siguientes:

- Edad en el momento del diagnóstico. Las tasas de remisión de la LMA en adultos exhiben una relación inversa con la edad, se anticipa una tasa de remisión superior a 65 % en pacientes menores de 60 años. Hay datos que indican que la duración de

la remisión quizás es inferior en los pacientes de edad más avanzada. El aumento de la morbilidad y mortalidad durante la inducción guarda relación directa con la edad.

- Compromiso leucémico en el sistema nervioso central.
- Infección sistémica en el momento del diagnóstico.
- Leucocitosis (>100 000/mm³) en el momento del diagnóstico.
- Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento a base de alquilantes y radioterapia.
- Antecedentes de síndrome mielodisplásico u otro trastorno hemático previo.

La identificación de diferentes factores de riesgo en la LMA, ha permitido ajustar e individualizar la intensidad de los tratamientos lo cual se ha traducido en un aumento de la supervivencia. Los principales factores pronósticos en los últimos años son: alteraciones moleculares, la edad del paciente, la respuesta evaluada por citometría de flujo durante el seguimiento de los pacientes. Los principales factores clínicos que influyen en el tratamiento de la LMA son la edad, la cifra de leucocitos al diagnóstico, que se trate de una leucemia aguda de Novo o secundaria, la edad superior a 60 a 65 años es un factor independiente de mal pronóstico. ⁽²¹⁾

Los pacientes pediátricos tienen más probabilidad de alcanzar la curación de la enfermedad que los de edad avanzada. Sobre todo, porque la mortalidad en inducción y durante el tratamiento post-remisión es menor. ⁽²¹⁾

Además, los enfermos con leucemia aguda secundaria a tratamiento quimio-radioterápico previo o tras mielodisplasia presentan con frecuencia leucemia resistente y los periodos de citopenias post-tratamiento son prolongados, lo que favorece las complicaciones infecciosas graves. ⁽²¹⁾

El mal pronóstico de las LMA secundarias se ha asociado a las anomalías cromosómicas 5 y 7 en pacientes previamente tratados con agentes alquilantes, y deleciones del brazo largo del cromosoma 11 en pacientes tratados con inhibidores de la topoisomerasa II. ⁽²¹⁾

Los subtipos morfológicos M6 y M7 también se consideran de peor pronóstico probablemente por su asociación más frecuente a citogenéticas desfavorables. ⁽²¹⁾

Tabla 3. Factores pronósticos favorables y desfavorables para LMA

Favorables	Desfavorable
<p>Factores clínicos LMA de novo Niños y adultos jóvenes Cifra de leucocitos normal</p> <p>Clasificación FAB LMA promielocítica. LMA con eosinofilia.</p> <p>Citogenética T(8;21), t (15;17), inv (16)t(16;16) (incluso con alteraciones adicionales)</p> <p>Molecular Mutaciones NPM1 Mutaciones CEBPA</p> <p>Respuesta al tratamiento RC tras un ciclo de quimioterapia ≤20% blastos en MO tras 1 ciclo de QT.</p> <p>RC inmunofenotípica tras QT.</p>	<p>Factores clínicos. LMA secundaria. Adultos de edad avanzada (≥60 años) Leucocitosis intensa (≥50-100x10⁹/L)</p> <p>Clasificación FAB LMA indiferenciada, monocítica, eritroide, megacarioblastica.</p> <p>Citogenética Alt. 3q-5 o 5q-, -7, alt 11q23, alt múltiples.</p> <p>Molecular Mutaciones FLT3 (FLT3-ITD) Reordenamiento MLL.</p> <p>Respuesta al tratamiento. RC CON >2 ciclos de QT. >20% blastos en MO tras 1 ciclo de QT.</p> <p>Persistencia de EMR por inmunofenotipo tras la inducción y/o consolidación.</p>

En el caso de la LMA de buen pronóstico, especialmente en las asociadas a la t (8:21) se ha descrito la utilidad del índice leucocitario en sangre periférica por la ratio de blastos en medula ósea (índice leucocitario= cifra leucocitos sangre periférica x (%de blastos medula ósea/100). Un índice leucocitario superior a 20 identifica a pacientes con peor pronóstico (menor duración de la remisión completa, sobrevida libre de enfermedad y menor sarcoma granulocítico).⁽²¹⁾

Es conveniente comentar que se ha descrito que los pacientes con LMA asociado a síndrome de Down, como los niños con leucemia promielocítica aguda tienen un pronóstico favorable, la cual es explicada por el aumento de los niveles de cistationina-b-sintetasa (CBS) y una alta frecuencia de polimorfismo CBS que son importantes para el metabolismo de la citarabina.⁽⁴⁾

1.8 Otros factores de mala respuesta al tratamiento.

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de trastornos que representan aproximadamente el 20% de las leucemias infantiles, pero es responsable de hasta el 50% de las muertes relacionadas con la leucemia en el mundo occidental.⁽²²⁾

La Mortalidad relacionada al tratamiento (TRM) sigue siendo un problema importante para los niños con LMA aun en países con ingresos altos, donde se han informado tasas del 7,6 al 13,8%. Mientras tanto la tasa TRM en Centroamérica se encontró "inaceptablemente alta" de (78,5%) esta cohorte ocurrió ya sea antes o durante la terapia de inducción, lo que se traduce en una tasa de muerte temprana del 18,3%.⁽²²⁾

Recuento de leucocitos superior a 10×10^9 /L es un factor pronóstico importante para la leucemia mieloide promielocítica. Recuento de leucocitos superior a 20×10^9 / L se asocia con un mayor riesgo de muerte debido a hemorragia intracraneal durante la quimioterapia de inducción.⁽²²⁾

Para los pacientes con otros subtipos de AML que lograron la remisión, el riesgo de recaída fue mayor que el riesgo de muerte por toxicidad. Estos resultados concuerdan con los de estudios anteriores tanto en países de ingresos bajos como de países de ingresos bajos y medianos.⁽²³⁾

En un estudio publicado en Pakistán del año 2020, se encontraron los siguientes factores que incrementaron la mortalidad relacionada al tratamiento en los pacientes pediátrico, con leucemia mieloide aguda: hiperleucocitosis al momento del diagnóstico, la presencia de infección asociada a eventos hemorrágicos, infección asociada a desnutrición e insuficiencia respiratoria. Sobre todo, los últimos tres factores, se asociaron a altas tasas de mortalidad durante la inducción.⁽²⁴⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer en la infancia es la segunda causa de muerte a nivel nacional, el diagnóstico y tratamiento oportuno repercuten en el pronóstico y sobrevida. El pronóstico de las mismas depende del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, del apego al tratamiento, complicaciones de tratamiento, factores socioeconómicos. Actualmente la leucemia aguda mieloide representa el segundo tipo de leucemia más frecuente en la edad pediátrica, siendo esta una de las principales causas de hospitalización prolongada, así como reingresos en centros pediátricos a nivel nacional en pediatría y en el Hospital de Especialidades Pediátricas, no existe la actualización de las características epidemiológica de los pacientes con diagnóstico de LMA en los últimos 10 años. ⁽¹²⁾

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a mortalidad en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en el Hospital de especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas?

IV. JUSTIFICACIÓN

Dada la incidencia de leucemia mieloide aguda en la edad pediátrica resulta de suma importancia caracterizar a la población afectada, tanto características clínicas como demográficas, con el propósito de determinar con qué frecuencia se presentan y que factores influyen para la muerte de los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Pediátricas y con esto mejorar los protocolos de atención y respuesta ante la presencia de dichos factores.

Conocer a la población atendida se espera que permita anticiparse a proporcionar un mejor tratamiento y acompañamiento que ayude a disminuir las cifras de mortalidad entre los pacientes o mejorar la calidad de vida de estos pacientes, disminuyendo días de estancia hospitalaria, costos de tratamiento o mejoras en el pronóstico.

V. HIPOTESIS

Los factores asociados a mortalidad en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda en el Hospital de especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas son la infección, falla a la inducción y abandono durante el tratamiento.

VI. OBJETIVOS

1. General

Identificar los factores de riesgo de muerte en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda atendidos en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas durante el periodo 2011-2021.

6.1 Específicos

- 6.1.1 Determinar el número y proporción de pacientes con LMA tratados en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas entre 2011-2021.
- 6.1.2 Identificar el tipo de LMA diagnosticado en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas entre 2011-2021
- 6.1.3 Documentar el gen más frecuente identificado en los pacientes con LMA fallecidos durante tratamiento en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas entre. 2011-2021.
- 6.1.4 Estimar el porcentaje de pacientes con recaída durante el tratamiento o durante toda la fase de tratamiento en los pacientes con LMA en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas entre 2011-2021.
- 6.1.5 Identificar la causa de muerte en los pacientes con LMA durante el tratamiento en los pacientes con LMA en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas entre 2011-2021.
- 6.1.6 Establecer el número de pacientes con LMA que abandonaron tratamiento en cualquier fase en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas entre 2011-2021.
- 6.1.7 Conocer la complicación asociada a muerte en los pacientes con LMA en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas entre 2011-2021.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO O MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

7.1 DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO

Servicio de oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO Y /O TAMAÑO DE LA MUESTRA

Expedientes de pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda en el servicio de oncología del hospital de especialidades pediátricas entre 2016-2021, en total se incluyeron a 70 expedientes.

7.3 DEFINICION DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
- Expedientes de pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda.
- Expedientes de pacientes pediátricos que tuvieron su seguimiento en el Hospital de Especialidades Pediátricas.
- **CRITERIOS DE EXCLUSION**
- Expedientes de pacientes pediátricos que fueron trasladados a otra unidad médica.
- Expedientes de pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico de Leucemia mieloide crónica no corroborada.
- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**
- Expedientes de pacientes con datos insuficientes.

7.4 PERIODO DE ESTUDIO

Enero 2011- diciembre 2021

7.5 VARIABLES

NOMBRE	DEFINICION	CATEGORIA	UNIDAD DE MEDICION
Leucemia Mieloide Aguda	Mieloblastos mayor al 30% en Médula Ósea. Linaje definido por morfología.	Cualitativa nominal	1. LMA-M0 2. LMA-M1 3. LMA-M2 4. LMA-M3 5. LMA-M4 6. LMA-M5 7. LMA-M6 8. LMA-M7
edad	Edad cumplida en años al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	1. < 1 año 2. 1-9 años 3. ≥ 10 años
sexo	Sexo biológico de cada paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Infiltración a Sistema Nervioso central	Blastos presentes en líquido cefalorraquídeo al diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
Cuenta leucocitaria.	Número de leucocitos en hemograma al diagnóstico de LMA	Cualitativa ordinal	1. < 10.000 2. 10.000- 49.999 3. 50.000- 99.999 4. ≥ 100.000
Translocación o inversión	Intercambio de segmento del genoma entre 2 cromosomas	Cualitativa nominal	1. t(8;21) 2. inv16 3. t(9;11) 4. t(15;17) 5. t(6;9) 6. inv3 7. t(1;22) 8. Negativo 9. No procesada 10. Otras
Falla a la Inducción	Médula Ósea con más de 5% de blastos al final de la inducción	Cualitativa dicotómica	1. Si (mas 5% blastos) 2. No (menor al 5% blastos)
Recaída a Medula Ósea	Más de 30% de blastos después de haber logrado una remisión Hematológica.	Cualitativa dicotómica	1. Si (mas 30% de blastos en AMO) 2. No (menos 30% de blastos en AMO)
Abandono a tratamiento.	Falta de asistencia a una sesión de quimioterapia en cualquier etapa del tratamiento.	Cualitativa dicotómica	1. Si a) inducción b) consolidación 2. No
Muerte durante el tratamiento	Efecto irreversible que resulta con la extinción del proceso de homeostasis durante Inducción a la remisión	Cualitativa dicotómica	1. Si a) inducción b) consolidación 2. No

Causas de muerte.	Efecto irreversible que resulta con la extinción del proceso de homeostasis.	Cualitativa dicotómica	1.- sepsis 2.- hemorragia 3. choque séptico + hemorragia 4.desconocida: cuidados paliativos/alta voluntaria 5.otros 6.choque séptico + hemorragia + CID
Retraso en el diagnóstico.	El tiempo entre el primer síntoma hasta recibir el diagnóstico certero.	Cualitativa dicotómica	< 3 meses 3-6 meses >6 meses

7.6 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

Los datos requeridos para la realización de la presente investigación fueron obtenidos del expediente clínico del paciente y recolectados de acuerdo a las variables de estudio. Una vez recolectada la información, esta fue vaciada en una base de datos digital en programa Excel, para su posterior análisis estadístico.

7.7 Técnicas de procesamiento y análisis de datos.

Se utilizó el programa estadístico SPSS v.25 para el análisis de los datos, el cual consistió en análisis estadístico descriptivo en el que se utilizaron medidas de dispersión y de tendencia central, según se trató de variables paramétricas o no paramétricas.

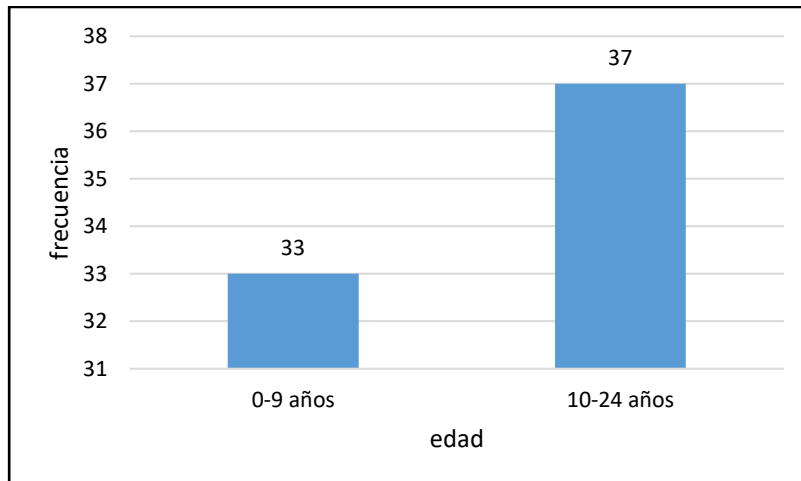
El análisis inferencial se realizó con Chi-cuadrada (X^2) para variables cualitativas o prueba de T de Student para las variables cuantitativas, con la finalidad de determinar si existen diferencias significativas entre los grupos, se considera significativa una $p < 0.05$.

Para el cálculo del odds ratio se utilizó el programa Epi Info TM. excel para análisis de medidas de tendencia central y graficos.

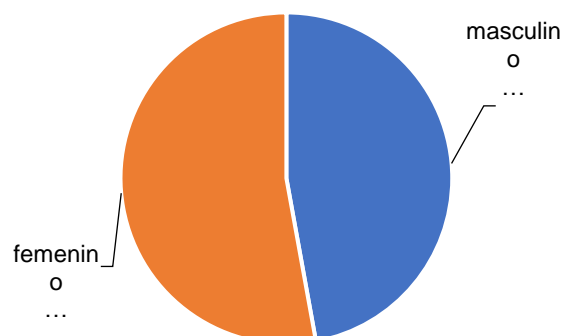
VIII. RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA), el promedio de edad fue de 10.01 años (DE 5.6), con una edad mínima de 1 año y edad máxima de 24 años. La edad de diagnóstico promedio fue de 8.2 años. al agrupar la edad, se encontró una frecuencia de 33 pacientes (47.1%) con edades entre 0-9 años y 37 pacientes (52.9%) con edades 10-24 años. **Gráfica 1**

Gráfica 1. Grupos de edad



El 47.1% (n=33) de los pacientes fueron del sexo masculino y el 52.9% (n=37) correspondieron al sexo femenino. **Gráfica 2**



Gráfica 2. Sexo

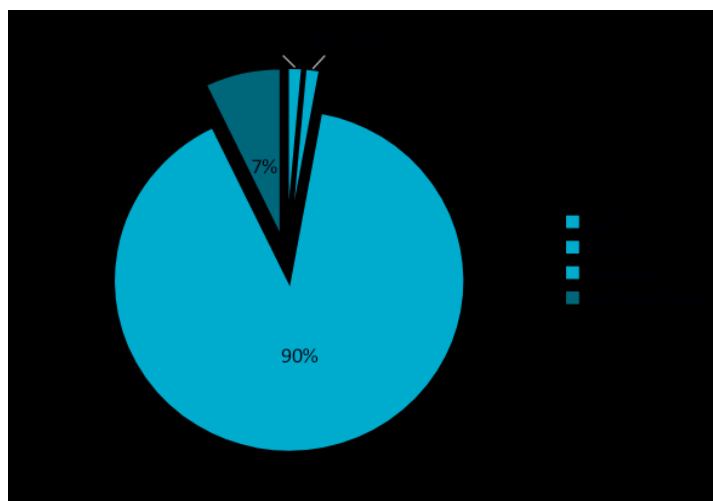
La moda para LMA fue el LMA-M2, identificada en el 28.6% de los pacientes (n=20) mientras que en menor frecuencia se encontró la LMA-M5 y LMA-M7 con el 4.3% de los casos (n=3) respectivamente. El tipo LM2 también fue de mayor frecuencia entre los pacientes fallecidos en un 26% (n=13). **Tabla 1**

Tabla 1. Tipo de LMA

Tipo de LMA	Frecuencia n=70	Porcentaje %
LMA-M0	9	12.9
LMA-M1	8	11.4
LMA-M2	20	28.6
LMA-M3	13	18.6
LMA-M4	14	20
LMA-M5	3	4.3
LMA-M6	0	0
LMA-M7	3	4.3

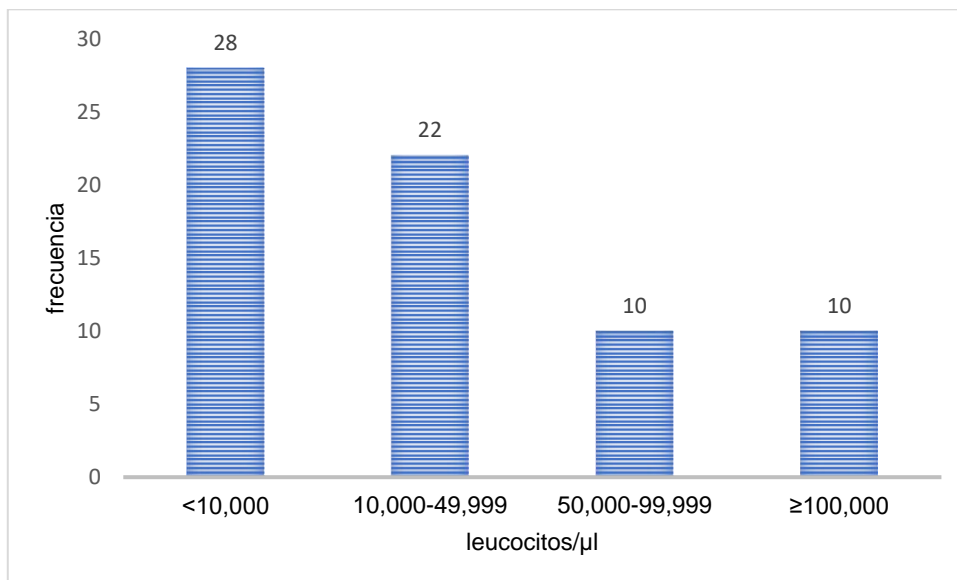
La translocación cromosómica 8;21 y 15;17 se presentaron en 1.4% (n=1) de los casos, respectivamente. Mientras que el 90% (n=63) resultó negativo y 7.1% (n=5) no fueron procesadas. **Gráfica 3**

Gráfica 3. Translocación o inversión



La cuenta leucocitaria más frecuente entre los pacientes fue de <10,000 leucocitos/ μ l en el 40% de los pacientes (n=28) mientras que \geq 100,000 leucocitos/ μ l se presentó en el 14.3% (n=10) de los pacientes. **Gráfica 4**

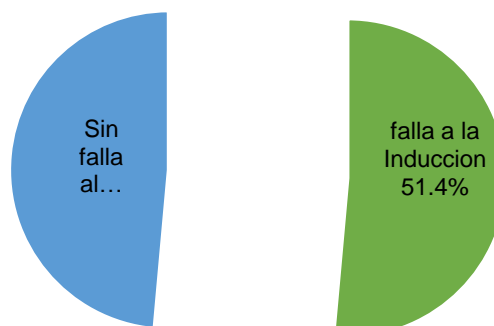
Gráfica 4. Cuenta leucocitaria



En los pacientes que fallecieron, se encontró una mayor frecuencia de conteos <10,000 leucocitos/ μ l en el 40% de los casos (n=20).

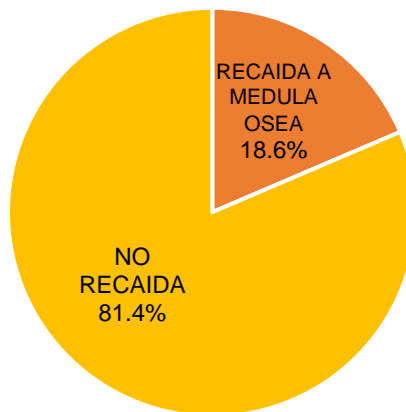
Del total de pacientes, el 51.4% (n=36) presentaron falla a la inducción, mientras que el 48.6% (n=34) no tuvieron falla en esta etapa del tratamiento. **Gráfica 5**

Gráfica 5. Falla a la inducción



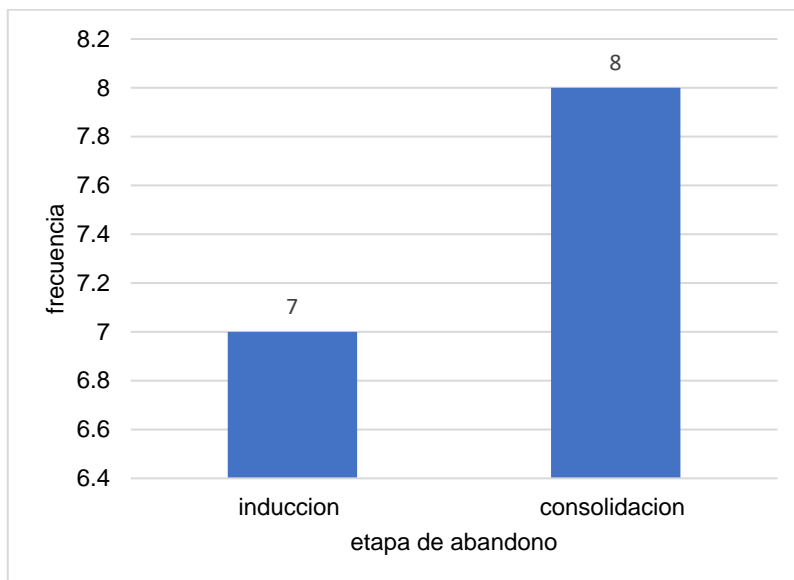
El 18.6% de los pacientes (n=13) presentaron recaída a medula ósea mientras que el 81.4% (n=57) no la presentaron. Se observó que del 18.6% que presentó recaída a medula ósea la presentó en un 70% dentro de los primeros 6 meses. **Gráfica 6**

Gráfica 6. Recaída a medula ósea



El 15.6% (n=15) del total de pacientes abandonaron el tratamiento, el 78.6% (n=55) no lo hizo. De los que abandonaron el tratamiento, el 46% (n=7) lo hizo durante la inducción y el 53% (n=8) lo hizo durante la consolidación. **Gráfica 7**

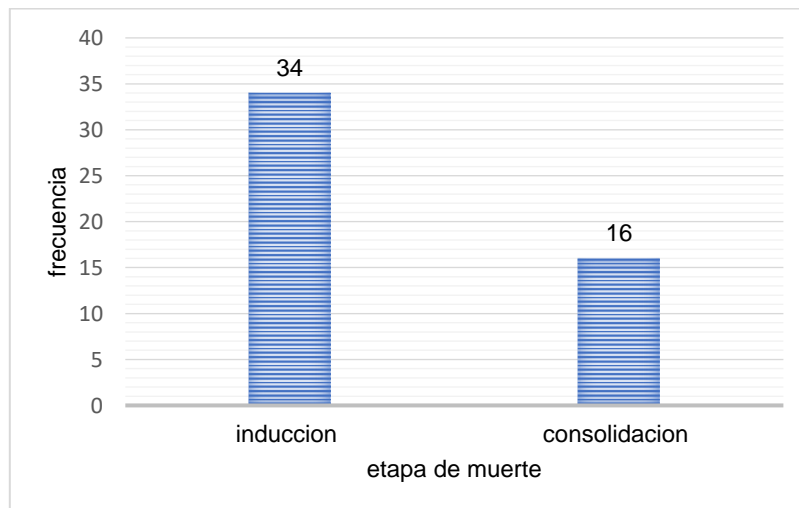
Gráfica 7. Etapa de abandono al tratamiento



De acuerdo a los datos recabados, se encontró que el 71.4% (n=50) fallecieron durante el tratamiento mientras que el 28.6% (n=20) sobrevivieron. En este grupo se identificó a las translocaciones T8;21 y T15;17 con frecuencia de un paciente cada una.

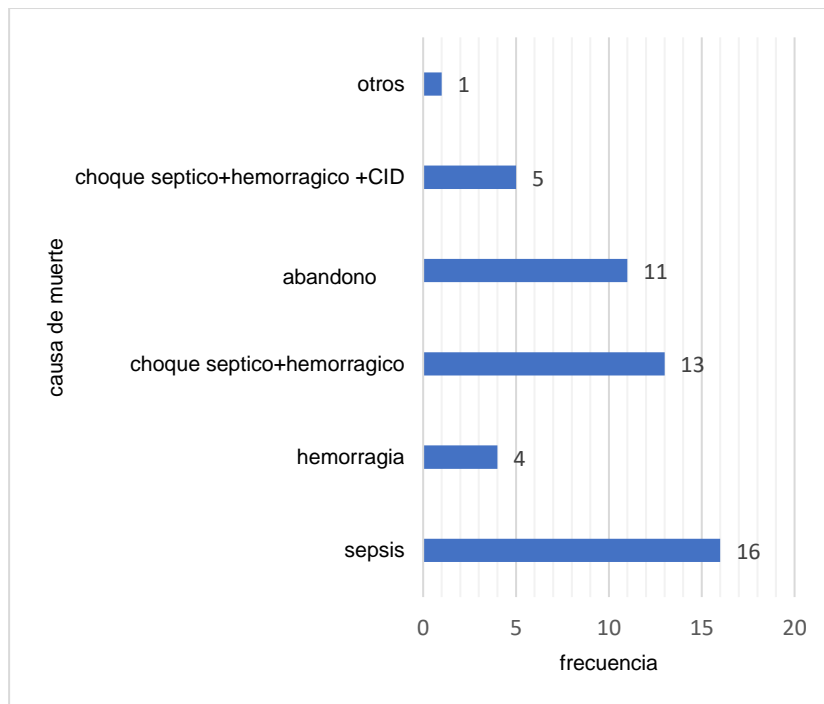
El fallecimiento del 68% (n=34) se presentó durante la inducción y del 32% (n=16) se dio durante la consolidación. **Gráfica 8**

Gráfica 8. Etapa de muerte



La principal causa de muerte fue la sépsis que se presentó en el 32% (n=16) de los casos, seguido de choque séptico + hemorragia en el 26% (n=13); el 22% (n=11) de los casos decidió la alta voluntaria (ABANDONO) para su posterior fallecimiento en casa. **Grafica 9**

Gráfica 9. Causas de muerte



La falla a la inducción y el abandono al tratamiento mostraron relación estadísticamente significativa con el fallecimiento durante el tratamiento. Tabla 2

Tabla 2. Muerte y factores

variable	Muerte durante el tratamiento		Valor p
	SI n=50 (%)	NO n=20 (%)	
Sexo			
• Masculino	21 (42%)	12 (60%)	0.173
• Femenino	29 (58%)	8 (40%)	
Edad			
• 0-9 años	27 (54%)	6 (30%)	0.069
• 10-24 años	23 (46%)	14 (70%)	
Infiltración a SNC			
• Si	47 (94%)	20 (100%)	0.266
• No	3 (6%)	0 (0%)	
Falla a la inducción			
• Si	35 (70%)	1 (5%)	0.000
• no	15 (30%)	19 (95%)	

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Recaída a MO			
• Si	13 (26%)	0 (0%)	0.012
• No	37 (74%)	20 (100%)	
Abandono al tratamiento			
• Si	15 (30%)	0 (0%)	0.006
• No	35 (70%)	20 (100%)	

Al realizar el análisis de riesgo, la falla a la inducción incrementó 44 veces el riesgo de fallecer (OR 44.3 IC 95%:5.42-362 p=0.000). **Tabla 2**

Tabla 2. Muerte y riesgo

variable	OR	p	IC 95%
Sexo	2.0	0.172	0.72-5.95
Edad	2.73	0.069	0.9-8.28
Falla a la inducción	44.3	0.000	5.42-362

IX. DISCUSIÓN

La leucemia mieloide aguda infantil (LMA) representa del 15-25% de leucemia en niños, se considera que la variante M3 es la más frecuente en la población hispana, sin embargo, en los pacientes incluidos en el presente estudio, la variante más frecuente fue la M2 en un 28.6% de los pacientes incluidos. (5)

La LMA comprende del 15-20% de los casos de leucemia en pacientes menores de 15 años, de acuerdo a los pacientes del estudio, el 52.9% de estos tenían edades entre 10-24 años, cifra superior a lo reportado por algunos autores. Por otro lado, se ha descrito mayor frecuencia en hombres, sin embargo, en el presente estudio se encontró mayor frecuencia en el sexo femenino. (5)

Según la literatura, la translocación más frecuente que se presenta en los pacientes con LMA son las que se dan entre los cromosomas 8 y 21 así como en los cromosomas 15 y 17, expresados como t (8;21) o t (15;17), tal y como se presentó en los pacientes incluidos en el estudio, los cuales presentaron dichas translocaciones. (16)

La infiltración a SNC se presentó con mayor frecuencia en los pacientes que fallecieron, tal y como se describe en la bibliografía al compromiso leucémico en el sistema nervioso central como un factor de pronóstico adverso en estos pacientes.

El tratamiento regularmente se divide en 2 fases, la inducción y mantenimiento, la falla durante la inducción y la muerte del paciente mostraron relación estadísticamente significativa ($p=0.000$) aumentando hasta 44 veces el riesgo de morir si se presentaba este factor. (13)

De acuerdo a Ghafoor la presencia de infección asociada a eventos hemorrágicos fueron causa de fallecimiento, datos similares a lo reportado ya que se encontró a la sépsis seguido de choque séptico + hemorrágico como causas de muerte. Por otro lado, reporta la hiperleucocitosis al momento del diagnóstico como un factor de mortalidad, sin embargo, en los pacientes que fallecieron se encontró mayor frecuencia de conteos leucocitarios de $< 10,000$ leucocitos/ μ l. (24)

X. CONCLUSIONES Y REFERENCIA

1. La falla en la inducción incrementó 44 veces el riesgo de fallecimiento entre los pacientes.
2. El tipo de LMA más frecuentemente identificado fue el LMA-M2 tanto en la población general como en los pacientes fallecidos.
3. La translocación 8;21 y 15;17 se identificaron en mayor frecuencia.
4. El 18.6% de los pacientes presentó recaída a medula ósea.
5. El 30% de los pacientes que fallecieron habían abandonado el tratamiento durante alguna de sus etapas, y estuvo relacionado significativamente a la muerte.
6. La principal causa de muerte documentada fue la sepsis.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Aquino VM. Acute myelogenous leukemia, *Curr Probl Pediatric Adolesc Health Care*. 2002; 32: 50-58.
2. Rodgers GP. *Bethesda Manual de Hematología Clínica*. 4ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
3. Rubnitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia, *Blood*. 2012; 119(25):5980-5988.
4. Sierrasesúмага L., Antillon F. *Tratado de oncología pediátrica enfermedades malignas del niño y del adolescente*, 1th. Ed. Pearson educación, 2006.
5. Mejía-Aranguré JM. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la identificación de las causas de la leucemia en niños, *Permanyer*. 2016; 152: 66-77.
6. Rber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood*. 2016; 127(20): 2391-2405.
7. Merino A. *Clasificación de las leucemias mieloides agudas*, Elsevier Doyma. 2010; 3(3): 139-147.
8. Leyto-Cruz F. Acute myeloid leukemia, *Hematol Mex*. 2018; 19(1): 24-40.
9. Hurtado Monroy R. Leukemia for the general practitioner, *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2012; 55(2): 11-25.
10. Artigas C., Melo A. Detección de secuencias del gen BCR-ABL mediante RT-PCR en pacientes con leucemia en la IX región, *Revista médica de Chile*. 2002; 130(6): 623-630.
11. Vujkovic M, Attiyeh EF, Ries RE, et al. Genomic architecture and treatment outcome in pediatric acute myeloid leukemia, A Children Oncology Group report, *Blood*. 2017; 129(23): 351-358.
12. Lepe J, Jeronimo F, Hernandez J. *Bol Med Hospital Infant Mex*, 2017;74 (2): 122-33
13. Hann IM, Webb DKW, Gibson BES, Harrison CJ. MRC trials in childhood acute myeloid leukaemia, *NIH*. 2004; 83: 59-137.
14. Gibson B, Webb D, Howman A, et al. Results of randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia, Medical Research Council AML12 trial, *BJHaem*. 2011; 155(3): 366-376.
15. Fenau P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group, *Blood*. 1999; 94(4): 1992-2000.

16. Dahl GV, Weinstein HJ. Acute myeloid leukemia in children. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier; 2005:1121-1133.
17. San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Hematología: Manual básico razonado. 5^a ed. España: Elsevier; 2020.
18. Kliegman RM, Stanton BF. Nelson. Tratado de Pediatría Vol. 1. 20a ed. España: Elsevier; 2016.
19. Paris Mancilla E, Sánchez I. Meneghello. Pediatría Vol. 2. 6^a ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2014.
20. Sumit Gupta , Miguel Bonilla, Patricia Valverde.: Treatment-related mortality in children with acute myeloid leukaemia in Central America: Incidence, timing and predictors. 2011 Elsevier Ltd.
21. Stéphanie Nguyen, Thierry Leblanc, Pierre Fenaux.: A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood*. Volume 99, Issue 10, 15 May 2002, Pages 3517-3523
22. Kim Klein, Valérie de Haas & Gertjan J.L. Kaspers: Clinical challenges in de novo pediatric acute myeloid leukemia, *Expert Review of Anticancer Therapy*, (2018)
23. Mecneide Mendes Lins, Maria Julia Gonçalves Mello, Raul C Ribeiro.: Survival and risk factors for mortality in pediatric patients with acute myeloid leukemia in a single reference center in low–middle-income country: *Annals of Hematology* volume 98, pages1403–1411 (2019).