



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

**COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES EN
NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
DR. ELPIDIO RESENDEZ RODRIGUEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA



MEXICO, D. F.

2001

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES
EN NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA

DR ELPIDIO RESENDEZ RODRIGUEZ.

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA.**


MEXICO, D.F.

2001

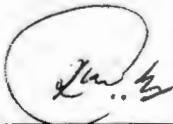
**COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES EN NIÑOS
MEXICANOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



Dr. Pedro Sánchez Marquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe Departamento de Pre y
Posgrado



Dr. Rogelio Paredes Aguilera
Profesor Titular del curso
Tutor del trabajo de
Investigación



Dra. Norma López Santiago
Médico Adscrito Hematología
Cotutor del trabajo de
Investigación

	Página
I. RESUMEN _____	1
II. ABSTRACT _____	2
III. ANTECEDENTES _____	3
IV. JUSTIFICACION _____	7
V. OBJETIVOS _____	8
5.1 Objetivo General	
5.2 Objetivos Específicos	
VI. HIPOTESIS _____	8
VII. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION _____	8
VIII. MATERIALES Y METODOS _____	9
7.1 Población universo y objetivo	
7.2 Criterios de inclusión	
7.3 Criterios de exclusión	
7.4 Descripción del método	
IX. DEFINICIONES OPERACIONALES _____	10
X. ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS _____	13
XI. ASPECTOS ETICOS _____	13
XII. RESULTADOS _____	14
XIII. DISCUSION _____	25
XIV. CONCLUSIONES _____	29
XV. CUADROS _____	32
XVI. ANEXO I _____	46
XVII. BIBLIOGRAFIA _____	48

COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES EN NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. Rogelio Paredes Aguilera, Norma López Santiago, Elpidio Reséndez Rodríguez.

Las leucemias agudas mieloblásticas (LAM), tienen un índice anual de incidencia en EUA de 6.2 por millón para la raza blanca y 4.5 para otras razas en individuos menores de 15 años de edad. Entre 17 y 25% de los niños y adolescentes que desarrollan leucemia aguda tienen alguna forma de LAM. Objetivo: Describir la frecuencia de LAM, en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (INP), así como las características clínicas y biológicas asociadas a los subtipos de LAM al momento del diagnóstico. Materiales y Metodos: Se realizó un estudio observacional, comparativo, retrolectivo y transversal. Se revisaron los expedientes clínicos de los niños con diagnóstico de LAM, en el INP. Resultados: Se recopilaron un total de 159 casos en un período comprendido de 15 años, encontrando una incidencia en LAM M1 de 12 casos (7.7%), M2 con 31 casos (19.5%), M3 con 42 casos (26.4%), M4 con 17 casos (10.7%), M5 con 23 casos (14.5%), M6 con 4 casos (2.5%) y M7 con 30 casos (18.2%). Se encontró una media de edad de 7.2 años(a), una desviación estándar (DE) de $\pm 4.5a$, con un rango entre 15 días y 17a. Con hemoglobina (Hb) al diagnóstico (gr/dl) de 6.8 (media), DE de ± 2.7 con rango entre 1.5 y 14.3. Con un recuento leucocitario (mm³) de 38930 (media), DE de ± 50000 , con rango entre 650 y 364000. Se obtuvieron cifras plaquetarias (mm³) de 58000 (media), DE de ± 80000 , con rango entre 1000 y 416000. Se realizó un seguimiento mínimo de 11 meses y un máximo de 140 meses. La supervivencia libre de evento (SLEv) fue de 37.6% al cese electivo de quimioterapia (CEQT) y de 25.3% a una mediana de seguimiento de 33.8 meses y la supervivencia libre de enfermedad (SLEnf) fue de 54.92% al CEQT y de 45.07% a un seguimiento de 67.6 meses. Setenta y un pacientes (60.68%) alcanzaron la remisión completa (RC), 17 (14.53%) fueron fallas terapéuticas (FTX) y 29 (24.78%) murieron en etapa en inducción a remisión (MI) de los 71 pacientes que alcanzaron RC 28 (39.43%) presentaron recaída a médula ósea (RMO) y 4 (5.63%) murieron en remisión completa (MR), de los 39 (54.92%) pacientes restantes que continuaron tratamiento 16 abandonaron el seguimiento estando en remisión completa continua por lo que fueron censados hasta el momento del abandono; 2 pacientes se encuentran actualmente en tratamiento y 21 alcanzaron la etapa de CEQT. Siete pacientes (9.85%) presentaron recaída post CEQT, 5 fueron RMO con 3 vivos a 13, 17 y 120 meses de 2ª RC, con 2 RMO refractarias, 1 fue recaída testicular actualmente a 96 meses de 2ª RC, 1 fue recaída sumiltanea RMO y SNC siendo refractaria. En contraste con lo informado en la población caucásica, se observó una mayor frecuencia de los subtipos M3 y M7 como se ha informado en México y otros países latinoamericanos. En el análisis univariado no se observó diferencia estadísticamente significativa en la SLEnf final de acuerdo a sexo, edad, carga leucocitaria o recuento plaquetario. Detectándose una p: de 0.05 con respecto a una mejor SLEnf final en relación con el subtipo M2 con respecto al resto.

Palabras clave: Leucemia mieloides aguda, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de evento.

BEHAVIOR OF THE ACUTE MYELOID LEUKEMIAS IN MEXICAN CHILDREN ASSISTED IN THE SERVICE OF HEMATOLOGY OF THE NATIONAL INSTITUTE OF PEDIATRICS.

Rogelio Paredes Aguilera, Norma López Santiago, Elpidio Reséndez Rodríguez.

Acute myeloid leukemia (AML), is the second most common leukemia in children, with an annual incidence in USA of 6.2 cases per million in white children and 4.5 cases per million in black children under 15 years of age. Thus, AML is a relatively uncommon disease of childhood, affecting < 400 children each year. Objective: to describe the rates of the incidence, clinical and biological characteristics associated to the subtypes of AML, in the National Institute of Pediatrics (INP). We review the clinical files of the children with diagnosis of AML. Results: Between January 1985 and December 1999 we found 159 children < 17 years of age with AML. The incidence in LAM M1 12 cases (7.7%), M2 31 cases (19.5%), M3 42 cases (26.4%), M4 17 cases (10.7%), M5 23 cases (14.5%), M6 4 cases (2.5%) and M7 30 cases (18.2%). The median age was 7.2 years, the standard deviation (SD) was ± 4.5 years, (15 days – 17 years). The median hemoglobin (Hb) was 6.8 (gr/dl) , SD ± 2.7 (range 1.5 -14.3). The median WBC was 38930 (cel/mm³), SD ± 50000 , (range 650 – 364000). The median platelets count was 58000 (cel/mm³), SD ± 80000 , (range 1000 – 416000). The rate event-free survival (EFS) was 37.6% to cessation of treatment (CT). The disease-free survival (DFS) was 54.92% to the CT. Seventy one patients (60.68%) reached the complete remission (CR), 17 cases (14.53%) were therapeutic failure and 29 (24.78%) died to remission induction. 28/71 patients at CR (39.43%) were bone marrow relapse (BMR) , 4/71 (5.63%) died in complete remission. 39/71 patients (54.92%) continued with the treatment, 16 of them abandoned the treatment during complete remission. Actually 2 patients are in treatment and 21 arrived the cessation of treatment. Seven patients (9.85%) were relapse post CT. Conclusion: We observed an important frequency of the subtypes AML M3 and M7, similar to the Mexican and other Latin American countries were informed and very different with the reviews in the Caucasian population.

Key words: acute myeloid leukemia, disease-free survival, event-free survival.

ANTECEDENTES

Las leucemias agudas mieloblásticas (LAM), son padecimientos hematológicos que se diagnostican con mayor frecuencia en pacientes adultos que en niños, tiene un índice anual comunicado de incidencia en Estados Unidos por millón de población es de 6.2 para raza blanca y 4.5 para otras razas, en individuos menores de 15 años de edad^(1,2)

Entre 17 y 25% de los niños y adolescentes que desarrollan leucemia aguda tienen alguna forma de LAM, con excepción de un nivel máximo ligero en los adolescentes, no hay un punto máximo de incidencia de la enfermedad en niños, pero muchos lactantes menores de 4 semanas de edad, se han reportado con leucemia congénita LAM. Cerca de 10% de los niños con LAM son lactantes de un año de edad o menores^(2,3,4)

Aunque la etiología de la leucemia en el ser humano no se conoce, hay algunas enfermedades genéticas y factores ambientales que se han asociado con un aumento en el desarrollo de LAM. ^(1,4,5)

Los niños con síndrome de Down tienen cuando menos un riesgo 11 veces mayor de desarrollar leucemia aguda. La proporción de pacientes con síndrome de Down que desarrollan LAM en relación a la leucemia linfoblástica aguda (LAL), es la misma que en la población general. Los pacientes con síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, granulocitopenia de Kostman o síndrome de Schwachman, que se caracterizan por inestabilidad cromosómica o herencia recesiva autosómica, o ambas cosas están asociados con un mayor riesgo de desarrollo de LAM^(2,5,6)

De manera similar, los niños con anemia hipoplásica congénita cuya herencia no está establecida, neurofibromatosis, que se hereda en forma dominante, y el síndrome de Klinefelter, debido cuando menos a un cromosoma X adicional, también se han asociado al desarrollo de LAM. El tipo de leucemia que se ha reportado con mayor frecuencia en los pacientes con estos síndromes y enfermedades es LAM M5^(5,6,7,18)

Entre los factores ambientales que se han asociado con una mayor incidencia de LAM esta el tratamiento con agentes alquilantes, particularmente en combinación con radioterapia , y el uso materno de marihuana. No hay efecto de respuesta a dosis en los alquilantes ni en la radioterapia para el desarrollo de LAM. Los resultados reportados con control de casos del Children's Cancer Study Group (CCSG), han sugerido un riesgo 10 veces mayor de desarrollo de LAM en lactantes que nacen de madres que fumaron marihuana durante el embarazo. También aquí el tipo de leucemia más común fue monocítico ; la edad promedio de los pacientes fue significativamente menor en el momento del diagnóstico que en los pacientes con otro tipo de LAM^(1,2,8,9)

Existen diversas anomalías cromosómicas que se pueden correlacionar con los diferentes tipos de LAM como la monosomía 7 con M2,M4,M5, o la monosomía 5 con del(5q) en M1 y M2, la translocación (8;21)(q22;q22) en M2 y M4, la translocación (15;17)(q21;q21) en M3, la translocación (9;11)(p22;q23) en M5,M4 y M2, la inversión (16)(p13;q22), con delección(16q) en M4Eo,M2 y M5, la translocación (6;9)(p23;q34) en M1,M2 y M4 y la translocación (9;22)(q34;q11) en M1; estas anomalías cromosómicas clonales que se pueden detectar en LAM pueden también involucrar progenitores eritroides , mieloides así como células de linaje mieloide^(1,2,6,8,9,10)

Las investigaciones epidemiológicas analíticas de LAM de la infancia son poco comunes. Esta falta de información se puede atribuir al número reducido de casos diagnosticados anualmente (unos 350 por año en Estados Unidos de Norteamérica {EUA}). En contraste , las investigaciones realizadas en la LAM del adulto han proporcionado una información considerable referente a exposiciones a radiación ionizante, solventes, productos del petróleo y agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, que se han asociado con mayor riesgo. Es de particular interés el hecho de que los estudios de LAM en adultos han mostrado correlaciones entre la exposición al agente y la frecuencia de las anomalías citogenéticas recurrentes específicas que se presentan al momento del diagnóstico^(1,2,9)

Durante los últimos 20 años se han publicado múltiples estudios acerca de la mayor incidencia de LAM observada en varias poblaciones. Sin embargo estas comunicaciones en su mayoría se han limitado a poblaciones adultas o no han proporcionado una caracterización específica a la edad, sobre todo en personas menores de 20 años de edad^(2,8,11)

De 204 casos analizados por el CCSG de menores de 15 años de edad no se identificaron riesgos estadísticamente significativos (comparados con un grupo de población regional de control, igualado en edad y raza) por exposiciones in útero a rayos X, ultrasonido, tabaco, alcohol, pesticidas, herbicidas, pinturas, solventes químicos o productos derivados del petróleo. Cuando se evaluaron la exposiciones posnatales se obtuvieron hallazgos no significativos en relación a pinturas, solventes y herbicidas. Se encontraron riesgos estadísticamente significativos en la exposición posnatal a pesticidas (riesgo relativo de 1.8) y productos del petróleo (riesgo relativo de 1.9).^(1,2,9)

Como en la actualidad apenas sobreviven a largo plazo alrededor del 25% de los pacientes con LAM, los factores pronósticos están menos bien definidos en este padecimiento que en LAL. Sin embargo, numerosos factores se han relacionado en un riesgo alto en cuanto a muerte temprana o recidiva, mismos que será interesante correlacionar en el presente estudio. Entre los factores que se mencionan en la literatura encontramos:

Factores de riesgo para :	<i>Muerte Precoz</i>		<i>Recidivas</i>	
	<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>	<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>
Epidemiológicos				
Edad	NS	NS	5 a 10 a.	<5 o > 10 a.
Raza	Caucásico	Negro	NS	Hispanoamericano
Clínicos				
Infiltración SNC	Ausente	Presente	NS	NS
Hipertrofia gingival	Ausente	Presente	NS	NS
Infección	Ausente	Presente	NS	NS
CID	Ausente	Presente	NS	NS
Hematológicos				
Cuenta de Plaquetas	> 25000	< 25000	---	---
Cuenta de Leucocitos	< 100000	> 100000	---	---

Morfológicos			
FAB	M1, M2	M3, M4, M5	
Clasificación citogenética			Inv (16) t(15-17) t(8-21) Del -5,-7 t(1-7) t(6-9) Inv(3) t(3;3) Anormalidades cariotípicas complejas.
Respuesta al tratamiento			MO = M1 1 ciclo de I.R. MO = M1 > 1 ciclo de IR.
(Indicadores de valor pronóstico en leucemia aguda mieloblástica infantil). (19,21)			

Debido a lo anteriormente referido se consideró, de suma relevancia investigar el comportamiento de estos casos en nuestro medio. En el Instituto Nacional de Pediatría existían ya análisis previos del comportamiento de LAM en nuestra población; uno de ellos realizado por los Drs Paredes y Barlli el cual incluía 7 años (1978 –1985), sin embargo durante este período de tiempo no se tenía como apoyo la realización de inmunofenotipo de clonas leucémicas que nos respaldacen el diagnóstico morfológico, además que las modificaciones del grupo FAB para LAM, M7 y M0 se realizaron en los años de 1985 y 1991 respectivamente por lo que no se incluyeron estos subtipos de LAM dentro de este estudio⁽¹⁹⁾ En nuestro estudio, se incluyeron los subtipos de LAM M0 y M6 diagnosticados en nuestro servicio tanto morfológica como inmunofenotípicamente.

JUSTIFICACIÓN

1. Las leucemias agudas mieloblásticas (LAM), representan cerca de 17% de los casos de leucemia en grupos menores de 15 años de edad, por lo que es de suma relevancia el conocer el comportamiento de la misma en niños mexicanos y detectar similitudes o diferencias con reportes previos realizados en nuestro medio con anterioridad.
2. En contraste con lo reportado en LAL en LAM al momento no se ha reportado un punto de incidencia máximo singular durante los primeros años de vida y se han reportado datos interesantes en poblaciones latinas de alta incidencia de ciertos subtipos de LAM, en relación con el resto de la población, como la LAM M3 y M7, que sería importante corroborar o descartar en nuestro grupo de pacientes a estudiar⁽²²⁾.
3. El presente estudio nos permitira conocer las características clínicas y biológicas de las pacientes atendidos en nuestro servicio asi como nos permitirá obtener datos sobre la sobrevida de los mismos y los factores que pudiesen influir en la misma.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir el comportamiento de la LAM en niños mexicanos atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

1. Describir la frecuencia de LAM entre los pacientes diagnosticados con leucemia en el Servicio de Hematología del INP
2. Describir las características clínicas y biológicas asociadas al diagnóstico de los subtipos de LAM (de acuerdo a clasificación FAB).
3. Describir la evolución y sobrevida de los pacientes con LAM, y detectar factores que pudiesen influir en la misma.
4. Describir la frecuencia de algunos de los subtipos de LAM en nuestro medio.

HIPÓTESIS

1. Menos del 25% de las leucemias atendidas en el Servicio de Hematología corresponden a LAM
2. Mas del 50% de las LAM son de tipo LAM-M3 , LAM-M2 y LAM-M7.
3. Los factores pronósticos en LAM no son diferentes de lo reportados previamente en la literatura mundial.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Estudio observacional, comparativo, retrolectivo y transversal

MATERIALES Y MÉTODOS.

Población universo y objetivo

Se revisaron los expedientes clínicos de los niños con diagnósticos de LAM atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 01 de Enero de 1985 al 01 de Enero del 2000. Se estudiaron solo estos pacientes, dado que antes de 1985, no existía análisis del inmunofenotipo que nos permitía hacer la diferenciación de la leucemia M0 y M7.

Criterios de inclusión

1. Edad < 18 años
2. Cualquier género
3. Diagnóstico de LAM

Criterios de exclusión

1. Se excluyeron del estudio y análisis aquellas variables que no se encuentren en más del 80% del total de pacientes a estudiar. Se consideraron en la sección de limitantes del estudio.

Descripción del método

Los datos de cada paciente fueron recolectados en formatos especiales (Ver anexo 1), incluyendo nombre, registro, edad, sexo, tipo de LAM (FAB), antecedentes familiares, ambientales y personales, origen, tiempo de evolución de sintomatología, hallazgos clínicos a su ingreso (adenopatías, hepatoesplenomegalias), hallazgos hematológicos en sangre periférica (SP) y aspirado de médula ósea (AMO). Posteriormente los datos fueron capturados en sistema de cómputo con programa Excell y el análisis estadístico se efectuó a través de SPSS para Windows versión 9.0 a través de una computadora personal pentium II con disco duro de 1.2 Gb .

Definiciones operacionales

LEUCEMIA AGUDA: Proliferación maligna de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos mieloides normales.^(2,5)

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA: Observación de blastosis medular que iguale o supere el 30% de la celularidad total, siendo estos de características mieloides o linfoides.⁽⁵⁾

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: Es un grupo heterogéneo de malignidades de la médula ósea caracterizado por la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras de tipo mioide (hemocitoblastos leucémicos) en sitios medulares y extramedulares, que se agrupan en subtipos de acuerdo al grupo FAB.^(1,2,5)

CLASIFICACIÓN FRANCO-AMERICANO-BRITÁNICA (FAB): Es un sistema de clasificación uniforme para las leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos desarrollado por un grupo internacional de investigadores en 1976, este sistema está basado en la morfología de los blastos por tinción-Romanovsky y tinciones citoquímicas. Modificaciones ulteriores fueron realizadas en 1981 para categorizar los linfoblastos y los criterios para leucemia megacariocítica fueron adoptados en 1985, así como para LAM minimamente diferenciada (M0) en 1991.^(3,12,13,14,15,16)

LAM M0: Leucemia mieloblástica minimamente diferenciada, caracterizada por + 30% de mieloblastos sin gránulos, con Cuerpos de Auer {CA}{-}, mieloperoxidasa{MPO}{-} o sudan negro {SN} (-), cloroacetato esterasa {CE} (-), esterasa no específica {NE}{-}.

LAM M1: Leucemia aguda mieloblástica sin diferenciación, con presencia de + 30% de mieloblastos, con o sin presencia de gránulos, con - 10% de células maduras en la celularidad total, CA (-+), MPO(+), CE(-+), NE(-).

LAM M2: Leucemia aguda mieloblástica con diferenciación, con presencia de + 30% de mieloblastos con gránulos ; promielocitos o células maduras en + de 10% y células monocíticas en – 20%, CA(+), MPO(+), CE(-+), NE(-).

LAM M3: Leucemia aguda promielocítica , con + de 30% de mieloblastos y promielocitos con gránulos prominentes. CA(++), MPO(+), CE(+), NE(-).

LAM M4: Leucemia aguda mielomonocítica , con presencia de mieloblastos, monoblastos,, y promielocitos en + 30% de las células medulares, con + de 20% de componente monocítico, CA(-+), MPO(+), CE(+), NE(++).

LAM M5: Leucemia aguda monoblástica, se subdivide en :

M5a (sin diferenciación): Con presencia de + de 80% de células monocíticas; con mayor componente monoblástico, CA(-), MPO(-), CE(-), NE(+).

M5b (con diferenciación): Con presencia de + de 80% de células monocíticas; con componente monocítico, promonocitos y abundante monocitosis en sangre periférica.

LAM M6: Eritroleucemia aguda, con presencia de + 50% de precursores eritróides megaloblásticos y + de 30% de mieloblastos, con CA(+), MPO(+), CE(-), NE (-).

LAM M7: Leucemia megacariocítica, con presencia de megacarioblastos , con morfología "linfoide" (L1, L2, M1), con CA(-), MPO(-), CE(-+), NE(-++).
(3,12,13,14,15,16,17)

CARGA LEUCOCITARIA: Numero de células (serie blanca), detectadas en el recuento de sangre periférica en pacientes con LA.^(5,7)

HIPERLEUCOCITOSIS: Numero incrementado de células en sangre periférica, consideradas mayor de 50,000cel/ μ L, con mayor riesgo en LAM en cifras mayores de 100,000cel/ μ L.^(5,7)

ANEMIA: Disminución de los niveles de Hb considerados a más de 2 variantes de las cifras consideradas como normales para edad, sexo y habitat⁽⁵⁾

LEUCOPENIA: Disminución del recuento periférico de leucocitos a cifras menores de 4500 L/ μ L.⁽⁵⁾

TROMBOCITOPENIA: Reducción del recuento plaquetario sérico, en cifras menores de 150,000 plaq/ μ L, clasificada en grados relacionados con la severidad de la misma. ^(2,5)

ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE LOS DATOS

Se efectuó análisis estadístico a través del paquete SPSS versión 9.0 para Windows. Se describieron los resultados mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana o mediante mediana con valores mínimos–máximos o porcentajes para variables sesgadas o categóricas. Se comparan las variables de interés en forma bivariada mediante análisis de chi cuadrada en el caso de variables categóricas, o mediante t de Student o Wilcoxon en el caso de variables numéricas. Las variables que demostraron significancia estadística se incluyeron en un modelo de regresión logística múltiple teniendo como variable dependiente de interés la sobrevida y la muerte. Se efectuó análisis de sobrevida mediante el método estadístico de Kaplan y Meier, con análisis comparativo de log-rank, considerando una p significativa < 0.05.

ASPECTOS ETICOS

Por tratarse de un estudio retrolectivo no amerita carta de consentimiento informado ni evaluación por el comité de ética.

RESULTADOS :

En el período estipulado se estudiaron 159 pacientes con diagnóstico de LAM con las siguientes características^(CUADRO 1).

Edad.

La edad media de los 159 pacientes registrados en el estudio, fue de 7.2 años, con un rango de 15 días a 17 años, con una desviación estándar de 4.56 y una edad mediana de 7 años. La distribución de los casos de acuerdo a la edad, mostró un predominio en los grupos de mayor edad, observándose la mayor incidencia en la adolescencia (58 casos [36.4%]), con un segundo pico en la etapa de lactantes (46 casos [28.9%]), continuando con los niños en edad escolar (33 casos [20.7%]) y la menor frecuencia en edad pre-escolar (22 casos [13.8%]).

Se observaron 3 picos de incidencia en relación a la edad, uno a los 6 años (15 casos [9.4%]), y dos picos similares a los 2 y 12 años (14 casos [8.8%]); presentándose la menor incidencia en el grupo de 16 años (0 casos), y de 17 años (2 casos [1.2%]); quedando los casos restantes distribuidos de una manera uniforme, en los otros grupos de edad. ^(Fig. 1) . No se observó diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó la frecuencia de leucemia aguda mieloide (LAM) en función del sexo, habiéndose registrado 72 pacientes del sexo femenino (45.3%) y 87 del sexo masculino (54.7%), o sea una relación 1/1.33 de predominio al sexo masculino ^(Fig. 2).

Cincuenta y uno de los 159 pacientes (32%) tenían a su ingreso un déficit ponderal inferior a la percentila 3, 29 de los cuales correspondían al sexo masculino (56.8%) y 22 al sexo femenino (43.1%).

No se observó diferencia estadísticamente significativa, cuando se comparó el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, en función del peso, de acuerdo a la frecuencia acumulada, ya que el diagnóstico se elaboró antes de los 2.5 meses de evolución, en una proporción similar de pacientes en ambos grupos. En solo 23 de los 159 pacientes (14.4%) se registró la talla a su ingreso, por lo que no se pueden realizar comparaciones estadísticamente significativas.

Intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.

El intervalo medio fue de 14 semanas con rangos de 1 a 59 semanas y una mediana de 7 semanas para todos los grupos de edad. En la mayoría de los casos (86.1%) transcurrieron menos de 3 meses entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico. No se observó diferencia estadísticamente significativa en el intervalo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico, entre los niños de mayor edad (adolescentes y escolares) y los de menor edad (prescolares y lactantes).

Hallazgos clínicos y de laboratorio.

Las características clínicas y hematológicas más relevantes en el momento diagnóstico fueron, anemia en 147 de los pacientes (92.44%), la cual fue grado I en 24 pacientes (15.0%), de grado II y III en 91 pacientes (57.63%) y de grado IV en 44 pacientes (27.67%), fiebre mayor de 38.5°C en 118 pacientes (74.2%), los pacientes que presentaron adenopatías discretas (1cm) en una o más regiones al momento del diagnóstico fueron 23 casos (14.46%), pero solamente en 7 (4.4%) de estos se podían atribuir de manera directa al proceso leucémico siendo de crecimiento moderado (2-3cm). No se observó diferencia estadísticamente significativa en la magnitud de las adenopatías, en función de la clasificación citomorfológica del FAB, de acuerdo a la frecuencia acumulada.

111 pacientes (69.81%) tenían hepatomegalia y 86 (54.08%) esplenomegalia. Cuando se comparó la magnitud de la hepatomegalia y la esplenomegalia (dimensiones registradas en cms. bajo el reborde costal) en función de la clasificación citomorfológica de la FAB, de acuerdo a frecuencia acumulada se encontró mayor tamaño en las variedades de componente monocítico (M4y M5), sin embargo esta no fue una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.45$).

De los pacientes con infiltración a nivel gingival y retrocular esta solo se documentó en 2 casos de M5, a nivel parotideo en 1 caso de M7 y la presencia de cloromas en 1 caso de M2, lo cual no es significativo para análisis.

De los pacientes analizados en este estudio solamente 3 casos (1.88%) se detectó infiltración al sistema nervioso central al momento del diagnóstico de los cuales 2 pertenecieron al subtipo M5-b (9.5% del total de pacientes M5) y 1 al subtipo M4 (5.8% del total de pacientes M4) del FAB. Al comparar la frecuencia de infiltración a SNC en función de la clasificación citomorfológica del FAB agrupados en categorías (M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7), no se observó ningún tipo de asociación estadísticamente significativa, sin embargo vale la pena resaltar que los subtipos predominantes fueron aquellos de componente monocítico (M4 y M5) siendo los pacientes de 7, 10 y 13 años de edad los que presentaron esta afectación. La cifra de leucocitos en estos pacientes osciló entre 37 a 45 x 10⁹/L. Dos de estos pacientes (M4 y M5) lograron RCC sin embargo 1 abandono tx en RCC y el segundo murió por sepsis en RCC, El tercer paciente (M5) no logró RCC abandonando tx en IR posterior a 1er ADOAP.

Se detectó un paciente (M7) el cual presentó infiltración retroocular bilateral, contando con 1 año de edad al diagnóstico con carga leucocitaria de 112000, la cual llega a 7 meses de RCC y abandonó tratamiento en remisión completa.

En el grupo de pacientes analizado no se documentó la presencia de infiltración extradural en canal raquídeo en ninguno de los casos.

Se encontró anemia en 147 de los pacientes (92.44%), la cual fue grado IV (\leq 5mg/dl) en 44 pacientes (27.67%), de grado II y III (5 a 10 mg/dl) en 91 pacientes (57.63%) y de grado I ($>$ 10mg/dl) en 24 pacientes (15.0%)^(CUADRO 1).

La cifra de leucocitos en la biometría hemática osciló entre 0.65 y 364 x10⁹/L, con una media de 38 x10⁹/L, una mediana de 16 x 10⁹/L y una moda de 2.8 x 10⁹/L. 68 pacientes (42.76%) tenían una cifra de leucocitos inferior a 10 x10⁹/L, 49 pacientes (30.81%) presentó cifras leucocitarias entre 10 a 50 x10⁹/L, 22 pacientes (13.83%) oscilaron entre 50 y 99 x10⁹/L, con 20 pacientes (12.57%) con cifras leucocitarias mayores a 100 x10⁹/L.

Veinte pacientes (12.57%) tenían trombocitopenia severa al momento del diagnóstico (\leq 10 x 10⁹/L), 80 pacientes (50.31%) presentaron trombocitopenia moderada a severa (10 a 49 x 10⁹/L), 22 (13.83%) pacientes presentaron

trombocitopenia leve a moderada (50 a $99 \times 10^9/L$) y 37 pacientes (23.27%) presentaron cifras mayores de $100 \times 10^9/L$. En cifras generales se obtuvo un recuento plaquetario con una media de $58 \times 10^9/L$, con una mediana de $25 \times 10^9/L$, una moda de $10 \times 10^9/L$, con un rango fluctuante entre 1 y $416 \times 10^9/L$ (CUADRO 1).

Al comparar trombocitopenia en función con la clasificación citomorfológica del FAB, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Así como también se observó una supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes con cifras mayores de $50 \times 10^9/L$ sin embargo esta no es estadísticamente significativa con una $p=0.71$.

En el momento del diagnóstico tenían evidencia de coagulación intravascular diseminada 24 pacientes (15.09%) del total de 159 pacientes analizados en este estudio. Cuando se comparó la frecuencia de coagulación intravascular diseminada en función de la clasificación citomorfológica del FAB, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, habiéndose registrado una mayor proporción de pacientes en los grupos de M3, M5, M7 y M1 ($p 0.03$). Cabe señalar que el 42.85% de los pacientes con M3, el 16.6% de los pacientes con M1, el 8.6% de los pacientes con M5 y el 6.6% de los pacientes con M7 tenían evidencia biológica de coagulación intravascular diseminada al momento del diagnóstico. Las alteraciones hemostáticas más frecuentemente registradas en los pacientes con coagulación intravascular diseminada fueron, prolongación de 2 o más de las pruebas de escrutinio y/o positividad de algunas de las pruebas confirmatorias, alteraciones sugestivas en la mayoría de las ocasiones, de una coagulopatía por consumo, asincrónica o parcialmente compensada. Las manifestaciones clínicas más importantes detectadas fueron diátesis hemorrágica severa y no complicaciones tromboembólicas.

En cuanto a la frecuencia de presentación de los subtipos de leucemias agudas mieloides de acuerdo a la clasificación citomorfológica del FAB, se encontró que la variedad más frecuentemente observada fue de M3 con 26.4% de los casos, seguida por la variedad M2 con 19.5% , continuando la variedad

M7 con 18.8% de los casos, posteriormente la variedad M5 con 14.5%, la M4 con 10.7%, la M1 con 8.2% y la M6 con 2.5% de los casos. No se observó ningún caso de la variedad M0 durante el período de este estudio^(Fig 3).

No se observó ningún tipo de asociación estadísticamente significativa cuando se comparó la edad en función de la clasificación citomorfológica del FAB de acuerdo a la frecuencia acumulada, sin embargo es importante destacar que en contraste con lo informado en la población caucásica, se observó una mayor incidencia de los subtipos M3 y M7, como se ha informado en México y otros países latinoamericanos^(Fig 3).

En cuanto a la supervivencia de los pacientes, se presentaron 39 pacientes (24.52%) no evaluables por tener abandono en inducción de los 159 pacientes iniciales, registrándose 32 pacientes (20.12%) con muerte en inducción encontrando mayor incidencia de muerte en inducción en la variedad M3 del FAB con 19 pacientes (59.37% del total de muertes en inducción), lo cual es estadísticamente significativo ($p: 0.03$). De las causas de muerte en inducción los fenómenos más comunmente asociados fueron coagulación intravascular diseminada (predominio en subtipo M3) y sepsis grave. Se encontró 13 pacientes como fallas a tratamiento encontrando una mayor incidencia de M4 (5 casos), seguido de M7, M2 y M3 (3 casos de cada subtipo), M5 (2 casos) y M1 (1 caso) lo cual no representa significancia estadística, sin embargo es relevante mencionar la respuesta a quimioterapia de inducción en la variedad M4.

Del total de pacientes evaluables se logró documentar remisión de la enfermedad mediante toma de aspirado de medula ósea en 71 pacientes (60.68%), se logró una supervivencia libre de evento (SLEv) al cese electivo de quimioterapia de 37.6% de los casos, con una SLEv actuarial de 25.3%. Y se documentó una supervivencia libre de enfermedad (SLEnf) al cese electivo de quimioterapia de 54.92%, con una SLEnf actuarial de 45.07% de nuestros pacientes evaluables^(Fig 5 y 6).

Factores de riesgo en leucemia aguda mieloide.

Se integró un grupo de estudio constituido por los pacientes que fallecieron antes de recibir tratamiento de inducción a la remisión y otros tres grupos de acuerdo al tipo de respuesta observado en esta etapa temprana del tratamiento.

Muerte temprana.

Tres de los 159 pacientes fallecieron antes de recibir tratamiento de inducción a la remisión, a consecuencia de hemorragias de sistema nervioso central de tipo fulminante y atribuibles a una alteración en el mecanismo hemostático. Estos tres pacientes presentaban edades de 6, 6.5 y 7 años, correspondían a la variedad M3 de la clasificación citomorfológica del FAB, sus cifras de hemoglobina fluctuaron a su ingreso entre 6 y 7.7 gr/dl con una media de 7.06 y una mediana de 7.5, las cifras de leucos oscilaron entre 3.4 y 33 $\times 10^9$ con una media de 15.3 $\times 10^9$, con una mediana de 7.5 $\times 10^9$, los recuentos de plaquetas se presentaron entre $\pm 10 \times 10^9$ hasta 20 $\times 10^9$ con una media de 13 $\times 10^9$ y una mediana de 10 $\times 10^9$. Los pacientes no presentaban blastos circulantes (por ser variedad M3) pero presentaban presencia de premielocitos anormales con alteración en pruebas de TP y TTP así como pruebas de función hepática, por tiempo de estancia hospitalaria cortos no se tomaron niveles de fibrinógeno ni los productos de degradación del mismo en ninguno de los casos. Sin embargo presentaban evidencia biológica de coagulación intravascular diseminada, presentando sitios de sangrado activo al momento del diagnóstico.

Cabe mencionar que el sexo de los pacientes incluidos en este grupo de muerte temprana fueron 2 masculinos y 1 femenino, sin embargo dado el número pequeño de pacientes incluidos en este rubro los hallazgos son interesantes mas no presentan significancia estadística. Los pacientes fallecieron antes de cumplir 24 horas de estancia intrahospitalaria.

Todos los pacientes de este subgrupo presentaban como rasgos distintivos una evolución relativamente corta, alteraciones de la hemostasia (trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada) y alteraciones metabólicas severas.

Factores de riesgo en la inducción a remisión.

Treinta y nueve pacientes rehusaron continuar el tratamiento en el Instituto y solicitaron su alta voluntaria o bien abandonaron seguimiento, de los 120 pacientes restantes 3 (1.88%) fallecieron antes de instituir cualquier tipo de manejo quimioterapéutico y fueron descritos en la sección previa de muerte temprana, por lo que continuaron siendo evaluables para nuestro estudio un total de 117 pacientes, de los cuales 32 (27.35%) fallecieron en esta etapa del tratamiento, 71 pacientes (60.68%) alcanzaron la remisión completa continua y 17 pacientes (14.52%) no respondieron al tratamiento (fallas terapéuticas)^(CUADRO 2).

Muerte en Inducción.

La septicemia fue la causa directa de la muerte en 23 de los 32 pacientes (71.87%) que fallecieron en la etapa de inducción a remisión, seguido por fenómenos hemorrágicos en los 9 restantes (4 de ellos con hemorragia intracraneal y del subtipo M3 del FAB), la sepsis se confirmó por los datos clínicos de los pacientes, no lográndose documentar en el expediente clínico los reportes de germen causal en hemocultivos iniciales.

En la mayor parte de los casos, 25 (78.1%); el proceso séptico se instaló entre la segunda y tercer semana de tratamiento, en 4 pacientes (12.5%) se instaló en la semana inicial del tratamiento y el resto al finalizar el período de inducción a remisión. Algunos de los pacientes con procesos sépticos presentaron además manifestaciones hemorrágicas severas asociadas como un evento terminal y aunque indudablemente contribuyeron de manera muy importante al deceso, la muerte podría considerarse inevitable o inminente debido al proceso infeccioso fulminante.

El rango de edad de los pacientes que presentaron este evento fluctuó entre los 9 meses y los 15 años de edad con mayor incidencia en menores de 2 años y con un promedio de 7.5 años y una mediana de 9 años. Las cifras de leucocitos al momento del diagnóstico variaron entre $.65 \times 10^9$ y 249×10^9 con una media de 50.2×10^9 y una mediana de 22.7×10^9 , 6 pacientes (18.7%)

documentaron cifras iniciales mayores de 50×10^9 (leucocitosis) y solo 4 (12.5%) pacientes presentaron cifras mayores de 100×10^9 (hiperleucocitosis)^(CUADRO 3).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre septicemia ($p: 0.01$) y trombocitopenia $10 \times 10^9/L$ ($p: 0.03$) y muerte en inducción.

Falla terapéutica.

Diez y siete casos (14.52%), del total de pacientes en los que se inició el manejo de inducción a la remisión presentaron falta de respuesta a la misma, clasificándose como fallas terapéuticas del tipo II de Preisler por la presencia de actividad leucémica persistente después de 3 o más ciclos terapéuticos completos.

La frecuencia de este evento por subgrupos de acuerdo a la clasificación del FAB, no presenta significancia estadística; sin embargo cabe resaltar que es mayor para el subtipo M4 con 5 casos, seguidos de los subtipos M2, M3 y M7 con 3 casos cada uno, el subtipo M5 con 2 casos y el subtipo M1 con 1 caso del total de pacientes incluidos en este evento.

En cuanto al sexo se presentó este evento en una proporción similar con 9 casos de pacientes masculino y 8 femeninos. El rango de edad fluctuó entre 1 año y 2 meses hasta los 14 años, con una media de 6.4 y una mediana de 6. Contando con 5 pacientes (29.41%) menores de 5 años y 4 (23.52%) mayores de 10 años con los 8 pacientes restantes (47.05%) fluctuando entre los 2 y 10 años. Con respecto al rango de las cifras de hemoglobina reportadas al momento del diagnóstico se reportó una media de 7.14gr/dl, con un rango de 1.9 a 11 gr/dl, con una mediana de 7.25 gr/dl. En cuanto a la cifra de leucocitos estos fluctuaron entre 3.6×10^9 y $240 \times 10^9/L$ con una media de $52.2 \times 10^9/L$ y una mediana de $18.5 \times 10^9/L$, detectándose 3 pacientes (17.64%) con cifras mayores de $50 \times 10^9/L$ (leucocitosis) y 3 mas (17.64%) con cifras de más de $100 \times 10^9/L$ (hiperleucocitosis). En cuanto a cuenta plaquetaria esta fluctuó entre 1×10^9 hasta $110 \times 10^9/L$ con media de $31 \times 10^9/L$ y mediana de $29 \times 10^9/L$ encontrándose 6 pacientes (35.29%) con cifras menores de $20 \times 10^9/L$ al momento del diagnóstico^(CUADRO 2).

Cabe mencionar que ninguno de estos pacientes presentó evidencia biológica de coagulación intravascular diseminada al momento del diagnóstico.

Remisión completa continua.

Setenta y un pacientes (65.3%) alcanzaron la remisión completa y como se hizo referencia previamente 17 pacientes (14.52%) no respondieron al esquema de inducción (fallas terapéuticas tipo II de Preisler).

Treinta y siete de los pacientes (52.11%) de este grupo que alcanzó la remisión completa continua se encontraban dentro del grupo de edad con rango entre los 2 y los 10 años de edad, 24 pacientes (33.8%) se encontraban en el grupo de mayores de 10 años de edad y los 10 pacientes restantes que alcanzaron la remisión completa continua se agrupaban dentro de los menores de 2 años de edad. En general los rangos de edad fluctuaron entre 1 mes hasta los 17 años, con una media de 7.4 y una mediana de 7.2 años^(Fig. 7).

En cuanto a la relación de los pacientes que alcanzó la remisión completa continua y el sexo de los mismos, se encontró predominio del sexo masculino con 41 casos (57.74%) por 30 casos (42.25%) de sexo femenino. Sin embargo esto no representó diferencia estadísticamente significativa en cuanto a remisión completa y sexo de los pacientes^(Fig. 8).

Las cifras de leucocitos que presentaron los pacientes al momento del diagnóstico variaron de 0.7×10^9 hasta $148 \times 10^9/L$, con una media de $32 \times 10^9/L$ y una mediana de $16.4 \times 10^9/L$, 54 pacientes (76.05%) presentaban células leucémicas circulantes (blastos) y en 32 pacientes (45.07%) presentaban diferenciales de sangre periférica con más de 20% de blastos circulantes. Las cifras de plaquetas al momento del diagnóstico oscilaron entre $1 \times 10^9/L$ hasta $400 \times 10^9/L$ con una media de $61 \times 10^9/L$ y una mediana de $23 \times 10^9/L$. Con respecto a los niveles de hemoglobina en los pacientes incluidos en este grupo de remisión se encontraron rangos entre 1.5 y 12.8 gr/dl, con una media de 6.8 y una mediana similar de 6.8 gr/dl^(CUADRO 4).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de remisión con los siguientes factores de riesgo: edad, agrupados en categorías de

menores de 2 años, entre 2 y 10 años y mayores de 10 años, sin embargo vale la pena mencionar que el porcentaje más grande de pacientes que alcanzaron remisión se incluyó en el grupo de pacientes entre 2 y 10 años (52.11%); sexo, clasificación citomorfológica del FAB agrupados en M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7, sin embargo es relevante recalcar que el menor porcentaje de subtipo en lograr remisión completa continua es el M3 con 35.71% del total de casos que lograron llegar a remisión completa y esto es debido al alto grado de dificultad en el manejo de la inducción a remisión dado principalmente por las complicaciones hemorrágicas que este subtipo conlleva, el grupo de la variedad M5 también presentó una baja cifra de remisión completa con 39.13% del total de pacientes de dicho subtipo que alcanzaron remisión, con una mejor respuesta para remisión en M1 con 66.6% del total de casos^(Fig. 4 y 9).

En cuanto a la relación de remisión completa y recuento leucocitario esta fue inversamente proporcional a la cifras de leucos al momento del diagnóstico, encontrando que 61% de los pacientes con leucos menores de 50×10^9 llegaban a remisión, mientras 46% de los pacientes con cifras mayores de 50×10^9 llegaban a remisión completa continua. Con respecto a las cifras de plaquetas al diagnóstico inicial, se encontró un mejor porcentaje de remisión en aquellos con cifras superiores a $25 \times 10^9/L$. sin embargo como se menciono previamente estos hallazgos a pesar de ser relevantes no tuvieron significancia estadística^(Fig.10).

Tratamiento de mantenimiento.

Cincuenta y cinco de los 71 pacientes (77.46%) que alcanzaron remisión fueron evaluables para esta etapa de tratamiento. 16 (22.5%) de los pacientes fueron excluidos por abandono del control y seguimiento mientras evolucionaban en remisión completa continua por períodos que fluctuaron entre 1 y 11 meses.

La duración de la remisión completa en estos 55 pacientes fue de un rango entre 1 y 140 meses con una mediana de seguimiento de 20 meses. Hubo 28 recaídas (39.46%) durante el tratamiento de mantenimiento, 21 (75%) de ellas se presentaron antes de los 12 meses de remisión completa. Mas de la mitad de

los pacientes (64.28%) que presentaron recaída temprana se presentaron en los primeros 9 meses de remisión completa continua. El sitio de la recaída fue la médula ósea en 27 casos (96.4%) y 1 caso (3.57%) simultáneo en médula ósea y sistema central. 4 pacientes fallecieron durante esta etapa por complicaciones infecciosas durante períodos de aplasia medular secundaria a toxicidad por agentes de quimioterapia utilizados durante esta etapa. Ninguno de los pacientes con recaída a médula ósea durante este período de tratamiento presentó una segunda remisión completa continua.

Veintiun pacientes (38.18%) alcanzaron la etapa de cese electivo de quimioterapia de estos pacientes 3 presentaron recaídas tempranas antes 1 año de cese electivo (36 meses de remisión completa continua) y 4 mas presentaron recaídas tardías (posterior de 36 meses de remisión completa continua) siendo consideradas 7 recaídas (33.3%) del total de pacientes que llegaron a remisión completa continua. Con respecto a las recaídas post-cese la primera de esta se presentó a los 6/12 de cese electivo (subtipo M7) actualmente en 17 meses de segunda remisión completa, la segunda se presentó recaída a los 8/12 de cese electivo (subtipo M4) siendo esta refractaria, la tercera (subtipo M3) presentó recaída simultánea a médula ósea y sistema nervioso central a los 12/12 de cese electivo siendo esta refractaria, la cuarta (subtipo M2) presentó recaída testicular a los 14/12 de cese electivo cursando actualmente con 96/12 de segunda remisión completa, la quinta (subtipo M3) presentó recaída a médula ósea a los 14/12 de cese electivo cursando actualmente con 13/12 de segunda remisión completa continua, la sexta (subtipo M4) se detectó recaída a médula ósea a los 17/12 de cese electivo actualmente se encuentra en 120/12 de segunda remisión completa continua, la séptima recaída (subtipo M3) presentó recaída medular a los 29/12 de cese electivo siendo esta refractaria^(Fig. 5).

DISCUSION.

Es relevante mencionar en base al análisis de los resultados del presente estudio, que uno de los principales problemas de los niños con diagnóstico de LAM es el alto índice de deserciones (24.52%), un problema similar a lo encontrado en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Sin duda alguna el principal detonante para este alto índice de abandono es el económico, esto debido al alto costo que conlleva el tratamiento de esta patología lo cual se exagera en pacientes foráneos. Otro factor relevante es el socio-cultural, pues una gran proporción de nuestros pacientes provienen de áreas rurales con escasos recursos de sanidad y educación, lo que provoca conductas patrones de pensamiento erróneos sobre el origen y comportamiento de las enfermedades y sobre la manera de controlarlas y curarlas.^(19,20)

Al comparar los resultados de la distribución de los diferentes subtipos de LAM de acuerdo a la clasificación citomorfológica del FAB, se ha encontrado algunos datos interesantes con algunas diferencias y similitudes respecto a series reportadas por otros autores ^(19,21,22). Si bien la prevalencia de leucemia aguda mieloblástica es similar a lo reportado por la mayoría de dichos autores, en el presente estudio se detectó cifras elevadas en las variedades de M3 y M7 como lo han reportado algunas series realizadas en pacientes latinoamericanos^(19,22). Esto es interesante mencionarlo debido a que en todos nuestros pacientes se realizó estudios citomorfológicos y en la mayoría de ellos de inmunofenotipo que corroboraron el diagnóstico de cada subtipo de LAM. En ocasiones puede existir cierto grado de dificultad en la diferenciación entre las variedades de M2 y M3 , lo cual no es el caso en nuestro estudio debido a que la mayoría de los diagnósticos de M3 presentaban en los aspirados de médula ósea los 2 rasgos distintivos característicos principales, es decir, una completa substitución de los elementos normales característicos de la médula ósea por premyelocitos hipergranulares anormales y la presencia de células con múltiples bastones de Auer, en ocasiones dispuestos en manojos (células astilladas o de Faggot). Una explicación probable de este hallazgo es la relación de las diferencias raciales como ya ha sido informado en estudios previos en nuestro

país con respecto a LAL de tipo T⁽²³⁾, y como sugieren otros estudios en pacientes con LAM en donde la prevalencia de LAM M3 es bastante similar a nuestra casuística^(19,24,25).

Es importante hacer notar el diferente compartamiento biológico que presentaron nuestros pacientes con LAM, esto nos apoya la información que las leucemias agudas no son enfermedades homogéneas, pese a presentar ciertos rasgos distintivos comunes entre ambas variedades de leucemias agudas.

Un hallazgo importante a este respecto fue la diferencia entre el intervalo de inicio de la sintomatología y el diagnóstico entre algunas variedades de LAM, que nos parece indicar expresiones variables de la misma alteración subyacente que condicionan a diferentes cuadros clínicos y diferentes respuestas a tratamiento. Esta nos podría explicar la evolución corta, la hiperleucocitosis, el rápido incremento leucocitario y las tasa elevadas de mortalidad temprana en algunas variedades de LAM tales como M4 y M5 y nuestros datos apoyan este sentido⁽²⁶⁾.

Un significativo número de pacientes incluidos dentro de los subtipos M5 y M3 presentan síndrome de coagulación intravascular diseminada, algunos lo hacen desde el momento del diagnóstico (principalmente observado en la variedad M3). Se ha especulado que la citólisis espontánea con liberación de sustancias tromboplásticas, atribuibles a la leucocitosis, sea el mecanismo patogénico de esta complicación⁽²¹⁾. Cabe mencionar que en nuestro estudio una gran parte de los pacientes incluidos en la variedad M3, se presentaron como un padecimiento rápidamente progresivo y con desenlace fatal en la mayoría de los casos sobre todo en el período de inducción a remisión o previo al mismo y esto debido en la mayor parte de los casos a complicaciones asociadas a coagulación intravascular diseminada y sangrados a múltiples sitios principalmente a nivel de sistema nervioso central previo al inicio de quimioterapia o en las fases iniciales del tratamiento, lo que nos lleva considerar esta variedad como una verdadera urgencia hematológica.

Algunos autores refieren la presencia de tumores sólidos (cloromas o sarcomas granulocíticos) al momento del diagnóstico y que parece ser un rasgo

distintivo de la variedad M2 con $t = 8 : 21$, sin embargo en nuestro estudio no se observó esta complicación lo cual probablemente se debe a un diagnóstico más oportuno que anteriormente en que la evolución natural de la enfermedad era más prolongada previo al diagnóstico.

La muerte temprana es un fenómeno característico en investigaciones clínicas que involucran pacientes con leucemias agudas, y su análisis es de suma importancia, en virtud de que permite distinguir de una manera más precisa, la contribución dependiente del impacto de la enfermedad y los factores ambientales, de la atribuible a la enfermedad y la quimioterapia.

En nuestro estudio la mortalidad durante las primeras 48 hrs, fue de 1.88% y se relacionó directamente con sangrados y coagulación intravascular diseminada que involucró sangrado de SNC en la variedad M3 de forma predominante. Cabe mencionar que los pacientes con LAM variedades M3, 4 y 5 presentan mayor riesgo de hemorragia intracraneal debido a la tendencia a desarrollar coagulación intravascular diseminada o bien a fenómenos de leucostasis.

Se ha evaluado la capacidad predictiva de ciertos factores en cuanto al riesgo de muerte temprana por leucostasis, en especial en pulmón y encéfalo. Los 2 factores que la mayoría de los investigadores consideran asociados con leucostasis son, un recuento extremadamente elevado de leucocitos y la presencia de blastos de grandes dimensiones, rígidos, poco deformables (mieloblastos o monoblastos), los cuales pueden llegar a formar verdaderos "trombos blancos", que ocluyen total o casi totalmente la luz vascular, produciendo obstrucción mecánica de los capilares y en ocasiones de las arteriolas. Se conocen algunos factores que amplifican la magnitud del fenómeno, entre ellos la liberación de péptidos vasoactivos y nucleótidos, que incrementan la estasis y la agregación celular comprometiendo aun más el flujo de la microcirculación. La anemia, los trastornos en el intercambio gaseoso pulmonar y el consumo elevado de oxígeno por parte de los blastos, pueden causar hipoxemia, llegando a provocar eventualmente daño endotelial e invasión de las paredes vasculares por células inmaduras^(19,21,26). En nuestro estudio se

documento solamente 1 caso de leucostásis que correspondió a un paciente femenino de 3/12 de edad la cual presentó la variedad M5 (FAB) y cursó con 249000 leucos al momento del diagnóstico con 90% de células inmaduras en sangre periférica. Algunos estudios han sugerido que el mecanismo desencadenante de la leucostasis, puede ser una modificación brusca en la viscosidad sanguínea por un rápido incremento de la hiperleucositosis, reflejo de tiempos de duplicación muy cortos característico de leucemias agudas mielocíticas con poblaciones leucémicas con un mayor potencial de crecimiento (M4 y M5)^(19,26).

CONCLUSIONES.

En el presente estudio hemos identificado un grupo de pacientes de riesgo alto de muerte temprana por hemorragia intracraneana fulminante. Este perteneciente al subtipo de M3 en los que no hubo diferencia en cuanto al sexo, con predominio en mayores de 10 años de edad (41.66%) con cifras leucocitarias fluctuantes entre .6 y $240 \times 10^9/L$, con predominio en leucos mayores de $50 \times 10^9/L$ en 42.8% de los casos, los recuentos de plaquetas fueron inferiores de $20 \times 10^9/L$ en todos los casos, estos pacientes presentaron evolución tórpida con mala respuesta a manejo de sosten con complicaciones de coagulación intravascular diseminada documentada clínica y biológicamente, culminando en hemorragia intracraneal de desenlace fatal, con mecanismo fisiopatogénico atribuible a la cid y trombocitopenia.

En base al análisis de los resultados de nuestro estudio y en base a la experiencia de otros autores es posible caracterizar un grupo de pacientes de alto riesgo para muerte temprana constituido por pacientes mayores de 10 años, trombocitopenia severa (plaquetas $< 10 \times 10^9/L$), coagulación intravascular diseminada y variedad citomorfológicas de M3, M4 y M5.

En cuanto al esquema de tratamiento para la inducción a remisión los esquemas de tratamiento instituidos incluyen Ara C, que es un análogo de las pirimidinas que inhibe la síntesis del ADN por inhibición competitiva de la polimerasa del ADN (como agente aislado se reportan remisiones completas de 25%), esto aunado a drogas marginalmente eficaces, tales como la 6-tioguanina o la vincristina y la prednisona incrementaron la tasa de remisiones completas entre 35 y 56%, con tasas promedio de 40%. Al agregar daunorrubicina, que es un agente altamente eficaz para el tratamiento de la enfermedad el cual inhibe la replicación de ADN, por su incorporación entre los pares de bases, con este agente la mayoría de las instituciones reportaban a mediados de la década de los setentas una tasa de remisión de alrededor de 50%. Al incrementar la intensidad de los regímenes a base de los mismos agentes pero en esquemas de mayor duración, se incrementaron las tasas de remisiones completas alrededor de 60 a 80%⁽²⁷⁾.

La tasa de remisión completa en nuestro estudio fue de 65.3% comparable a lo informado por otros autores con regímenes terapéuticos similares, pero claramente inferior a los resultados de la terapéutica intensiva en otras series pequeñas de niños con LAM, en nuestro estudio el único valor predictivo en cuanto a remisión completa continua fue el recuento leucocitario al momento del ingreso, el grupo de pacientes con cifras menores de $50 \times 10^9/L$ presentó una tasa de remisión completa de 68%, mientras los que presentaban cifras mayores de $50 \times 10^9/L$ presentaron 46% de remisión completa. Otro indicativo de valor pronóstico con probable capacidad predictiva en cuanto a la obtención de la remisión completa continua es la edad de los pacientes encontrándose mejores niveles de remisión completa entre los 2 y 10 años de edad con menores niveles de remisión para los menores de 2 años y mayores de 10 años, sin embargo como se menciono previamente esta diferencia no tuvo significancia estadística.

En cuanto a la variedad de clasificación citomorfológica del FAB no se encontró significancia estadística de la misma para lograr remisión completa, sin embargo es importante mencionar que las variedades de M3, M5 y M4 presentaron menor capacidad de lograr remisión, con una mayor morbimortalidad durante el lapso de inducción a la remisión.

Con respecto a las fallas al tratamiento (pacientes que no alcanzaron la remisión completa continua), todos se clasificaron como fallas tipo II de Preisler. Se han postulado como probables mecanismos de la falla en este grupo, la existencia de una población de células leucémicas con resistencia a los agentes quimioterapéuticos empleados, un mayor poder de regeneración de las células leucémicas que de las normales, o una destrucción insuficiente de células leucémicas por la quimioterapia.

El porcentaje de muertes en inducción en el presente estudio fue de 20.12% un porcentaje similar al reportado por otras series ⁽²⁷⁾. Las variables con valor predictivo para la presentación de este evento, fueron alteraciones en la hemostasia (CID) y la presencia de septicemia documentada, cursando con un recuento de plaquetas menor de $10 \times 10^9/L$ en el momento del diagnóstico. En la mayoría de pacientes en este grupo la mayoría de las muertes se atribuyo a

coagulación intravascular diseminada condicionante de hemorragias severas, principalmente a nivel de sistema nervioso central. En este grupo de pacientes en la mayor parte de los casos no se documento toma de estudio de punción – aspiración de médula ósea antes del deceso, el cual hubiera sido necesario e importante para poder documentar la ausencia de leucemia residual y poder clasificarlos como fallas tipo III de Preisler, que probablemente regeneraran con medula ósea normal de haber sobrevivido el tiempo suficiente para permitir la recuperación medular.

En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad se encontró como único factor estadísticamente significativo la variedad de LAM presentando mejor supervivencia aquellos pertenecientes a los subtipos M2 y M1.

CUADRO 1

PARAMETROS DEL TOTAL DE PACIENTES CON LAM							
ESTADISTICAS	EDAD (ANOS)	PESO (kg)	Hb (gr/dl)	LEUCOCITOS (X 10 ⁹ /L)	PLAQUETAS (X 10 ⁹ /L)	BLASTOS F.S.P. (%)	BLASTOS A.M.O. (%)
MEDIA	7.2	22.2	6.8	38.9	58	22.9	66
MEDIANA	7.0	17.3	6.6	16	25	15	65
MODA	12	13	4.6	2.8	10	0	90
DESVIACION ESTANDAR	± 4.5	± 13.2	± 2.7	± 33	± 65	± 24.6	± 2.1
RANGO	16.9	56.3	12.8	363	415	99	70
MINIMO	0.01	2.7	1.5	0.65	1.0	0	30
MAXIMO	17	59	14.3	364	416	99	100

CUADRO 2

PARAMETROS DE LOS PACIENTES DE FALLA AL TRATAMIENTO					
RANGOS	EDAD (ANOS)	Hb (gr/dl)	LEUCOCITOS ($\times 10^9/L$)	PLAQUETAS ($\times 10^9/L$)	BLASTOS SANGRE PERIFERICA (%)
MAYOR	14	11	240	110	90
MENOR	1.2	1.9	3.6	1.0	0
MEDIA	6.4	7.1	52.2	31	23
MEDIANA	6	7.2	18.5	29	20

CUADRO 3

PARAMETROS DE PACIENTES CON MUERTE EN INDUCCION					
RANGOS	EDAD (ANOS) +(MESES)	Hb (gr/dl)	LEUCOCITOS (X 10⁹/L)	PLAQUETAS (x 10⁹/L)	BLASTOS SANGRE PERIFERICA (%)
MAYOR	15	14.3	249	170	98
MENOR	9+	3.2	0.65	1.0	0
MEDIA	7.6	6.6	50.2	35	7.2
MEDIANA	9	6.8	22.7	20	15

CUADRO 4

PARAMETROS DE LOS PACIENTES QUE LLEGARON A REMISION COMPLETA CONTINUA					
RANGOS	EDAD (ANOS) +(DIAS)	Hb (gr/dl)	PLAQUETAS (x 10⁹/L)	LEUCOCITOS (x 10⁹/L)	BLASTOS SANGRE PERIFERICA (%)
MAYOR	17	12.8	400	148	95
MENOR	25+	1.5	1.0	0.7	0
MEDIA	7.4	6.8	61	32	22
MEDIANA	7.2	6.8	23	16.4	15

FIGURA 1

EDADES POR TIPO DE LAM

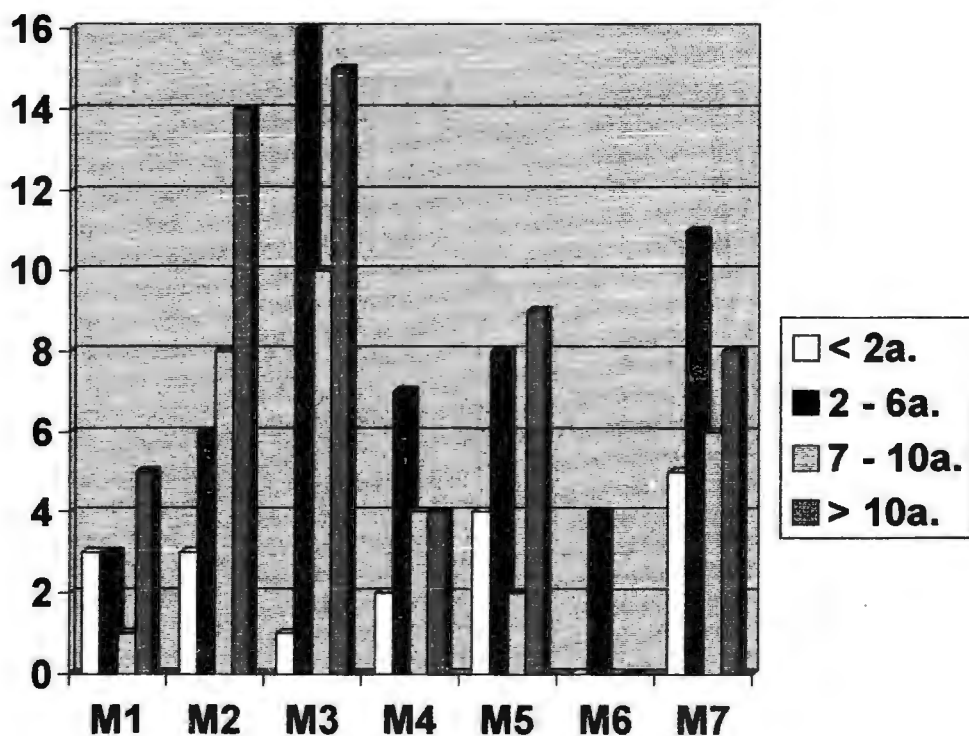


FIGURA 2

RELACION ENTRE SEXO Y TIPO DE LAM

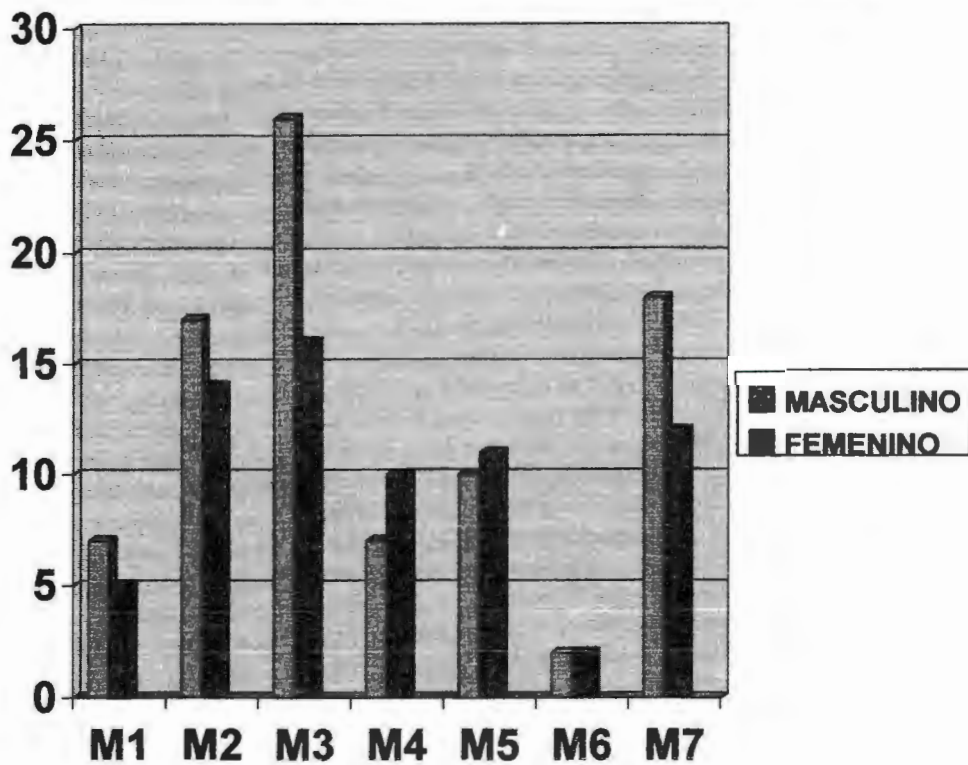


FIGURA 3

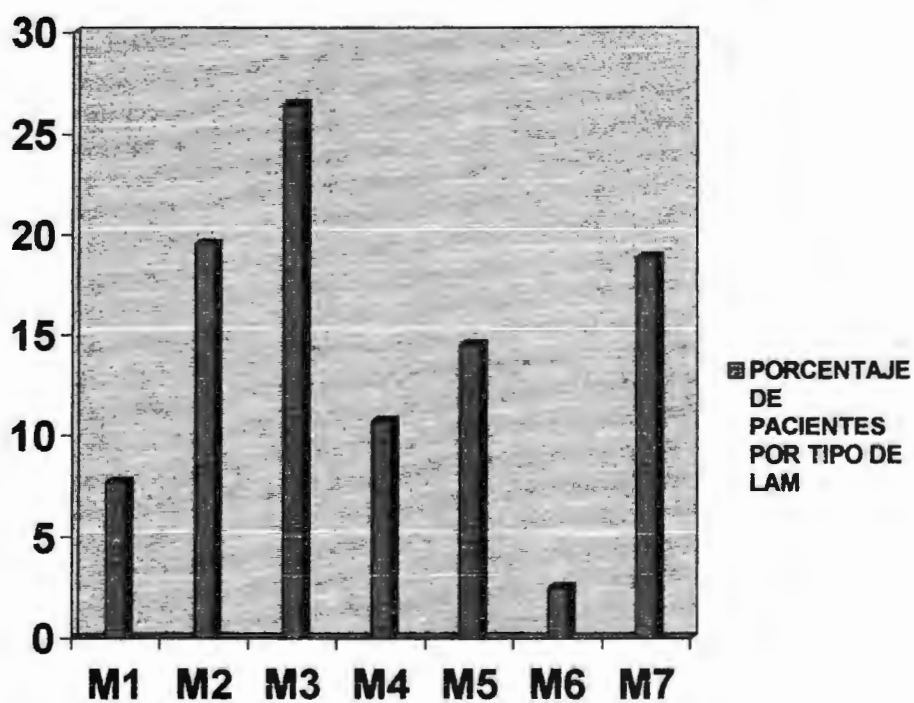
PORCENTAJE DE PACIENTES POR VARIEDAD DE LAM

FIGURA 4

REMISION POR TIPO DE LAM

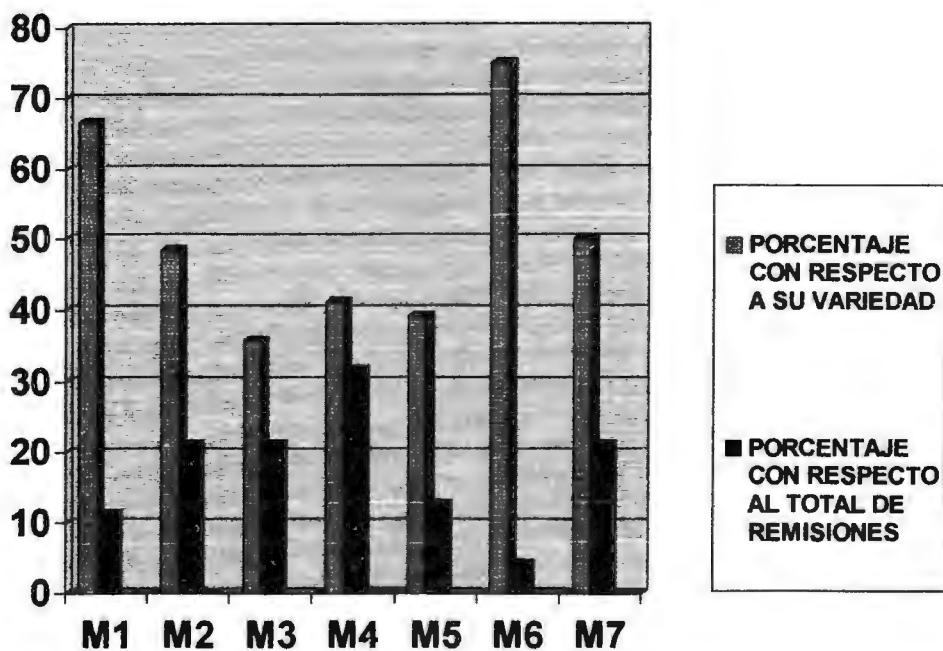


FIGURA 5

S. L. de Enf. Actuarial

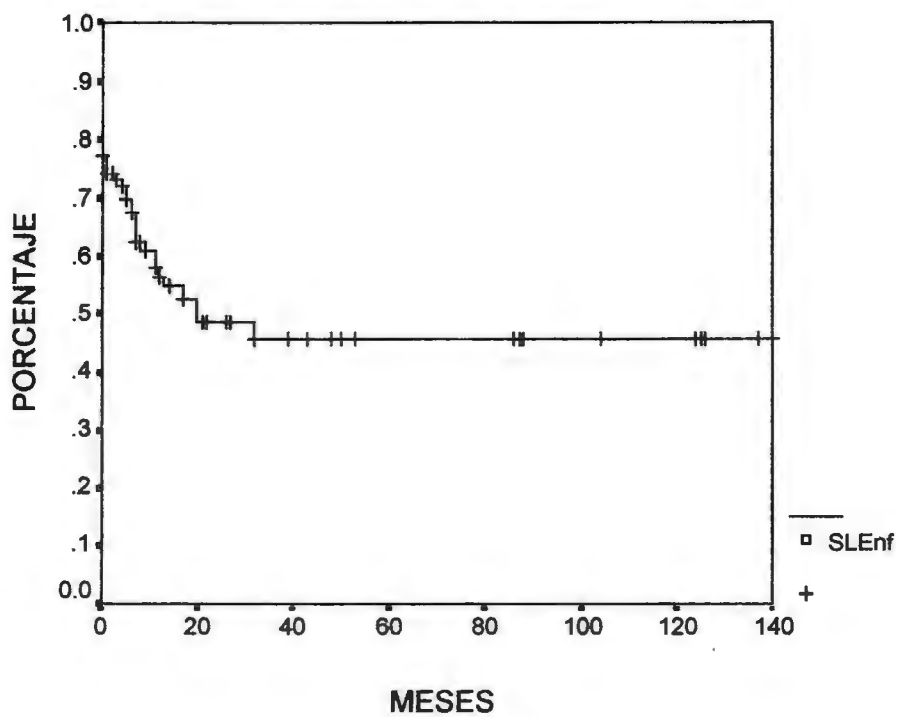


FIGURA 6

S.L.Evento Actuarial

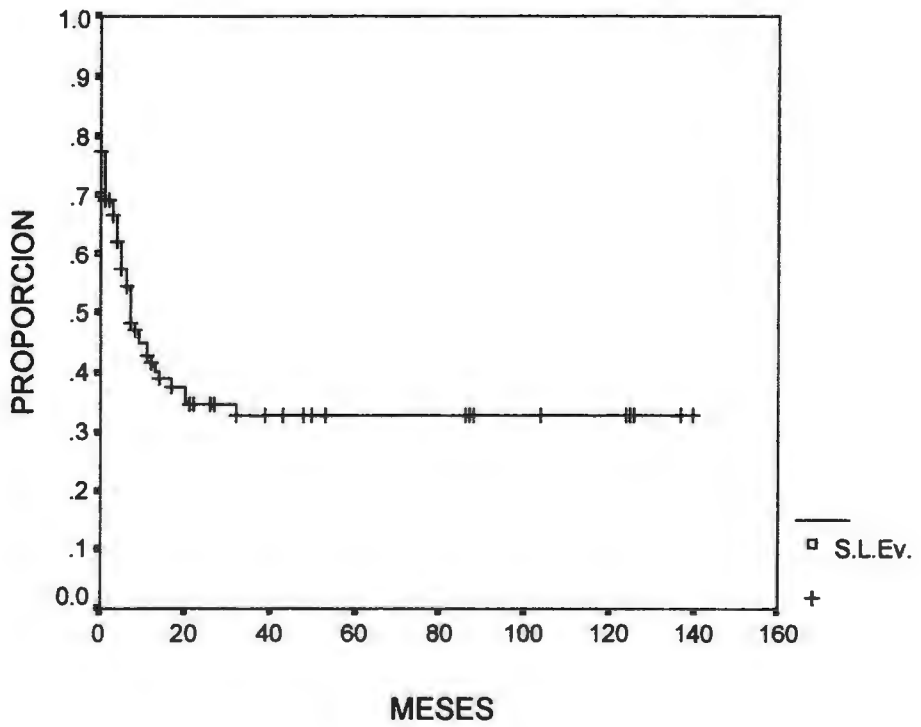


FIGURA 8

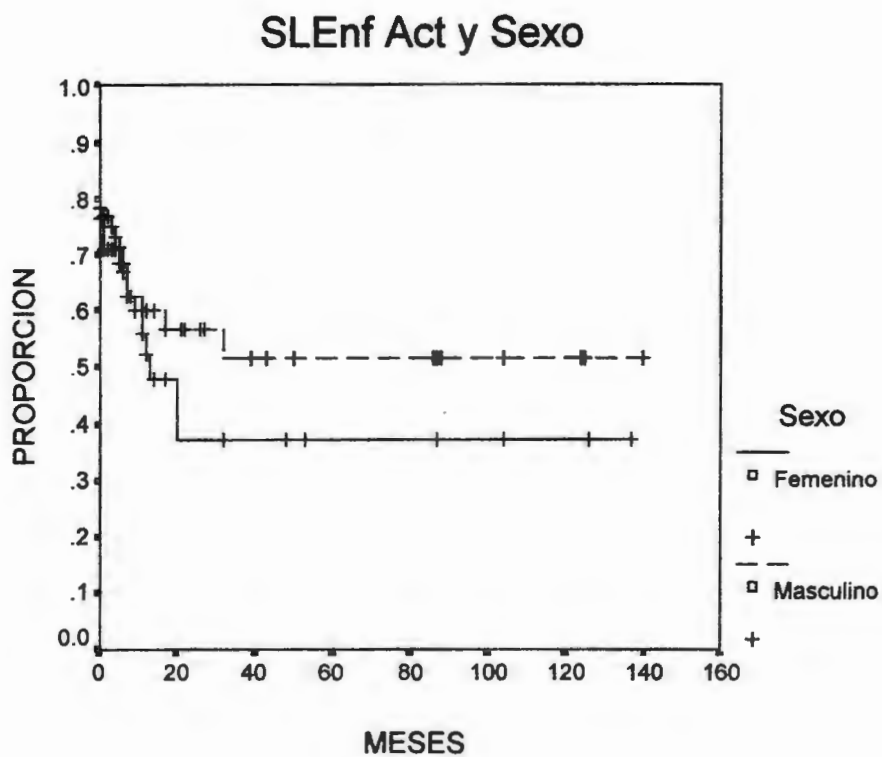


FIGURA 9

SLEnf Act Y Subtipo FAB

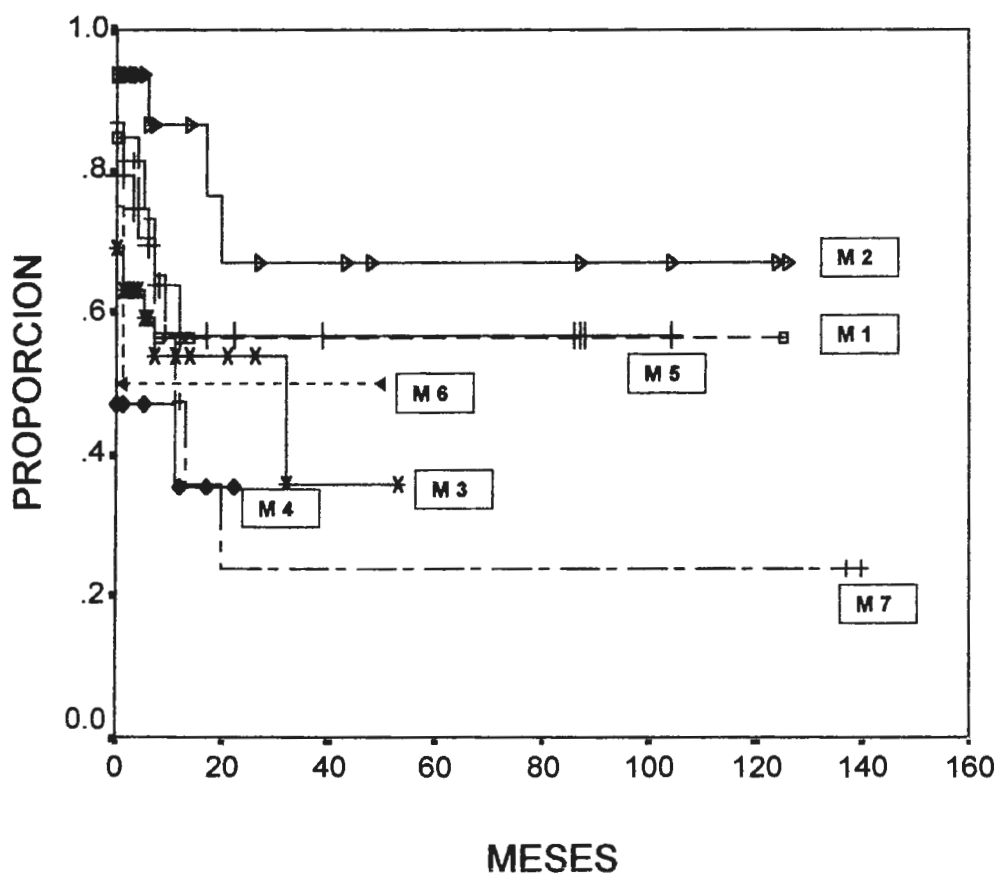
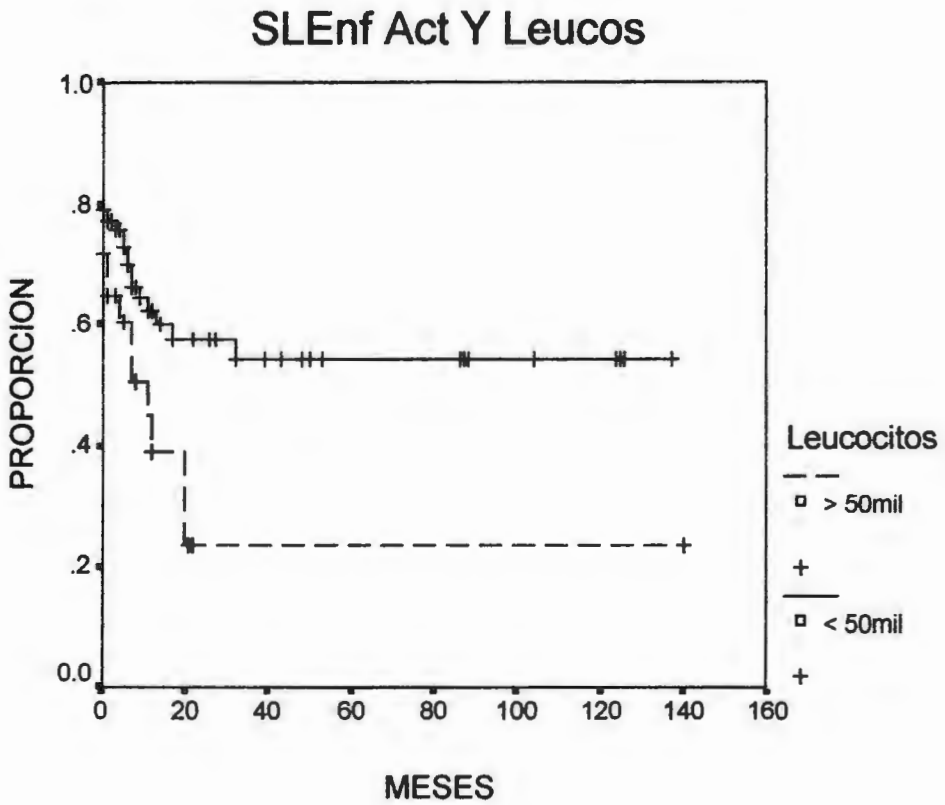


FIGURA 10



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (ANEXO 1)

DATOS GENERALES:

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____
 SEXO (1:FEM / 2:MASC): _____ EDAD: _____ ORIGEN: _____
 FECHA DX: _____ TIEMPO DE EVOLUCIÓN (MESES): _____
 TIEMPO DE ATENCIÓN (a < 1 MES / b DE 1 A 3 MESES / c + DE 3
 MESES): _____ PESO: _____ (Kg)
 HIGADO (cm/pdrcd): _____ BAZO (cm/pdrci): _____ GANGLIOS(cm): _____
 EQUIMOSIS (0=SI/1=NO): _____ PETEQUIAS (0=SI/1=NO): _____
 HIC (0=SI/1=NO): _____ HPUL (0=SI/1=NO): _____
 SANGRADOS OTRO NIVEL (0=SI/1=NO): _____
 DESCRIBIRLOS: _____
 CLASIFICACIÓN FAB (0=M0/1=M1/2=M2/3=M3/4=M4/5=M5/6=M6/7=M7): _____
 AFECCIÓN SNC (0=NO/1=SI): _____ AFECCIÓN TEST (0=NO/1=SI): _____
**CLASIFICACIÓN
 CITOGENÉTICA:** _____
 AHF: _____ APN: _____ APP: _____
 A AMB: _____

LABORATORIO HALLAZGOS:

Hb: _____ (gr/dl) LEUCOS: _____ (L/ μ l) PLAQ: _____ (L/ μ l)
 BLASTOS (FSP): _____ % (AMO): _____ % TP: _____ % TTP: _____"
 FIBRINOGENO: _____ MONOMEROS: _____ DIMEROS: _____

MARCADORES INMUNOLOGICOS:

HLADR/I2: _____ CD20/B1: _____ CD21/B2: _____ CD19/B4: _____
 CD10/J5: _____ μ : _____ CD5/T1: _____ CD7/T2: _____
 CD4/T4: _____ CD8/T8: _____ CD14/My4: _____ CD13/My7: _____
 CD15/My8: _____ CD33/My9: _____ CD34/My10: _____ CD41/PLT: _____
 MPO: _____ PAS: _____ NS: _____ ROS: _____ MPO(c): _____
 CD3(c): _____ CD22(c): _____ CD79(c): _____ GplIb/IIIa: _____

FECHA INICIO Tx: _____ FECHA DE RCC: _____
 FECHA DE CESE: _____ FECHA DE 2ª RCC: _____
 RECAIDAS (0=NO/1=SNC/2=MO/3=TEST): _____
 COMPLICACIONES (0=NO/1=SI){REFERIR}: _____
 ABANDONO (0=NO/1=IR/2=RCC/3=CESE): _____
 MUERTE 90=NO/1=SI: _____ DESCRIBIR: _____

OBSERVACIONES: _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1: Smita Bhatia, MD. Epidemiology of Childhood Acute Myelogenous Leukemia. [review]. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 17(2): 94-100, 1995.
- 2: P. Neglia, MD. Epidemiology of childhood acute leukemias [review]. Pediatr Clin of North Am, V(4): 727-41, 1988.
- 3: Bennett JM, MD. French-American-British (FAB) cooperative group proposal for the classification of acute leukemias. Br J Haematol 33:451-458. 1976.
- 4: Jimenez H, MD. Clasificación y diagnóstico de las leucemias agudas [revisión]. Haematologica (ed. esp.), vol 83, supl 1, pj 18-30, Oct 1998.
- 5: P. Greer J, MD. Acute Myelogenous Leukemia, Wintrobe's Clinical Hematology 10th edition, Vol 2, pj 2272-333, 1999.
- 6: Sverre O. Lie, MD. A population-based study of 272 children with acute myeloid leukaemia treated on two consecutive protocols with different intensity: best outcome in girls, infants, and children with Down's syndrome. British Journal of Haematology, 1996, 94, 82-88.
- 7: Ventura G.J, MD. Acute Myeloblastic Leukemia With Hyperleukocytosis: Risk Factors for Early Mortality in Induction. American Journal of Hematology 27:34-37 (1988).
- 8: Ravindranath Y, Cols MD. Acute myeloid leukaemias (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. Blood, 80, 2210-2214.

9: Lampkin B.C, MD. Lange B, MD. Características biológicas y tratamiento de la leucemia no linfocítica en niños. Communication of ANLL Strategy Group, Children's Cancer Study Group. *Pediatr Clin of North Am*, V(4): 801-824, 1988.

10: Woods WG, MD. The occurrence of leukemia in patients with the Schwachman's syndrome. *J Pediatr* 1981; 99:425-8.

11: Robinson LL, MD. Down syndrome and acute leukemia in children; a ten-year retrospective survey from Children's Cancer Study Group, *J Pediatr* 1984; 105:235-42.

12: Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British cooperative group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 626-629.

13: Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991; 78:325-329.

14: Catovsky D, Matutes E et al, A classification of acute leukaemia for the 1990's. *Ann Haematol* 1991; 62: 16-21.

15: Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage (M7). *Ann Intern Med*, 1985; 103: 460-462.

16: Barnard DR, Kalousek DK, Wiersma SR, et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic classification of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in childhood: a report from the Children Cancer Group Leukemia 1996, 10: 5-12.

17: Lowenberg B, Downing J, Burnett, et al. Acute Myeloid Leukemia [review]. *The New England Journal of Medicine*, Vol 341, N 14, pj 1051-1062, Sep 99.

18: Raymakers, R. De Witte, J. et al . In vitro growth pattern and differentiation predict for progression of myelodysplastic syndromes to acute nonlymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 1991, 78, 35-41.

19: Paredes-Aguilera R, Barelli M, Correa-González L, y col. Muerte temprana en LAM. *Memorias de la XXXI Jornada Anual de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología . Monterrey , NL, México, 1990: 0-27.*

20: Cárdenas C, Figueroa B, Lopez F, Gutierrez C. Factores Pronósticos en niños con LAM. *Experiencia en el INP en el período 1990-7. (Tesis Onco-Ped INP 1998).*

21: Ruiz-A G, San-Miguel J F, Romero F, Paredes R, *Actualización en leucemias, Cap 4 (Definición de riesgos de LA , de acuerdo a la clasificación), 1er Edición ; 1996: 41-49.*

22: Otero C, Santillana S, Fereyros G. High Frequency of Acute Promyelocytic Leukemia Among Latinos With Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, Vol 88, No 1(July 1), 1996:pp 377-9.

23: Ruiz A, Marín López, Ruiz A., Immunologic classification of the acute non granular leukemias in México: its value in the diagnosis and prognosis. *Blood* 66 (Suppl 1): 182a, 1985.

24: Sultan C, Deregnacourt J, Ko, YW, y Col.: Distribution of 250 cases of acute myeloid leukemia (AML) according to the FAB classification and response to therapy. *Brit J of Haematol* 1981; 47: 545-551.

25: Jarque I, Sanz MA, Martín-Aragónés G, y col.: Leucemia premyelocítica aguda microgranular (M3 variante). *Sangre* 1988; 33:102-107.

26: Wald BR, Heisel MA, Ortega JA.: Frecuency of early death in children with acute leukemia presenting with hiperleukocytosis. Cancer 1982; 50: 150-153.

27: Weinstein H, Mayer RJ, Rosenthal DS. Y cols.: Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. N Engl J Med 1980; 303: 473-478.

INF
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION