



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

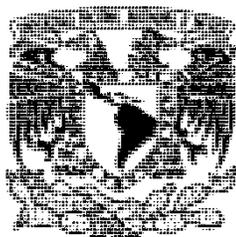
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DEL ADULTO

TESIS QUE PRESENTA

DRA. ZAIDA DE LOS ANGELES BORREGO GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
HEMATOLOGÍA

ASESORES: DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ
DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA



.CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA
DIANA G. MÉNEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR
LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA

DOCTOR
EDUARDO TERREROS MUÑOZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

DOCTORA
SUSANA GUERRERO RIVERA
ASESOR METODOLÓGICO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **05/06/2017**

DR. JUAN FERNANDO PEREZ ROCHA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Epidemiología de las Leucemias Agudas del Adulto

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3601-109

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA

En memoria del Doctor Juan Fernando Pérez Rocha por ser mi Maestro, por enseñarme a llevar mi residencia de una mejor manera, por vivir grandes alegrías, logros y momentos bonitos a su lado, por tener siempre una palabra de aliento, por tener ese carisma que lo caracterizó y entusiasmo a superar adversidades.

Honor a quien honor merece Doctor Pérez, este trabajo fue su idea original, espero haberlo cumplido, todo mi amor y admiración para usted.

Puedes llorar porque se ha ido, o puedes sonreír porque ha vivido.

Puedes cerrar los ojos y rezar para que vuelva,

o puedes abrirlos y ver todo lo que ha dejado;

tu corazón puede estar vacío porque no lo puedes ver,

o puede estar lleno del amor que compartiste.

Puedes llorar, cerrar tu mente, sentir el vacío y dar la espalda,

o puedes hacer lo que a él le gustaría:

sonreír, abrir los ojos, amar y seguir...

Zaida de los Angeles Borrego González

Ciudad de México. Febrero 2018

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por todo el amor, respeto, cariño, sustento económico que me han brindado a lo largo de mi carrera, por no tener un no y creer en mí, por estar siempre conmigo a pesar de la distancia y ser pacientes en los momentos de ausencia.

Al Dr. Eduardo Terreros por su interés, carisma, dedicación, orientación y tiempo para la realización de este trabajo, le agradezco su apoyo, no solo como maestro, sino como consejero y sobre todo por confiar en mí.

Al Dr. Marco Jiménez por tomarse el tiempo y tener paciencia conmigo, por brindarme apoyo, su colaboración forma parte importante de este trabajo.

A la Química Laura Rabelo, por todo el apoyo que me brindó, reconociendo su entusiasmo y conocimiento sobre citometría de flujo.

A mis demás Maestros Hematólogos, de esta gran Institución por compartir sus conocimientos conmigo, asesoría de clases, incluso regaños y hasta palabras de aliento: Dr. Meillón, Dr. Guitierrez, Dra. Gómez, Dra. Contreras, Dra. González, Dra. Delgado, Dr. Ramos, Dr. Mendoza, Dr. Medrano, Dr. Fernández, Dr. Rodríguez, Dr. Nacho, Dr. González Avante y Dr. Hernández.

A mis amigas y amigos residentes de Hematología, Dra. Yañez, Dr. Martínez, Dr. Arturo y Dra. Abril, de los cuales aprendí mucho; a Ana, Faby y Ely por estar a mi lado, apoyarme, alentarme, tenerme paciencia, soportar mis momentos de estrés, alimentarme y nunca permitirme caer; a Martín, Priscila, Daniel, Dafne y Lecona, por hacer del Hospital una segunda casa y una gran familia, a los niños no tan niños Anahi, Diana y Manuel por dejarme ser parte de sus vidas y permitirme compartir lo mucho o poco que pudiera saber, llevo a grandes seres humanos en mi corazón.

Zaida de los Angeles Borrego González

Ciudad de México. Febrero 2018

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Borrego
Apellido materno	González
Nombre (s)	Zaida de los Angeles
Teléfono	55 1959 3363
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Hematología
No de Cuenta	515231289
2. Datos de los Asesores	
Apellido paterno	Terreros
Apellido materno	Muñoz
Nombre (s)	Eduardo
Apellido paterno	Guerro
Apellido materno	Rivera
Nombre (s)	Susana
3. Datos de la Tesis	
Título	"Epidemiología de las Leucemias Agudas del Adulto"
Subtítulo	
No de páginas	58
Año	2017
Número de registro	R-2017-3601-109

ÍNDICE

1	Resumen	1
2	Marco teórico	3
3	Pregunta de investigación	19
4	Justificación	20
6	Objetivos	21
7	Hipótesis	22
8	Material y métodos	23
12	Análisis estadístico	27
13	Aspectos éticos	28
15	Resultados	29
16	Discusión	37
17	Conclusiones	41
18	Bibliografía	42
19	Anexos	45

RESUMEN

INTRODUCCION: Las leucemias agudas se definen como una proliferación neoplásica clonal de células inmaduras del sistema hematopoyético, que se caracterizan por aberraciones o arresto en la maduración; se dividen en dos grandes grupos: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA). Puede existir variación del tipo y frecuencia de leucemia de acuerdo a las diferentes poblaciones.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia, características clínicas y demográficas de los pacientes adultos que se diagnosticaron con LLA y LMA en el período de enero de 2012 a julio de 2017. El diagnóstico del tipo de leucemia se estableció mediante morfología e inmunofenotipo.

MATERIAL Y METODOS: Estudio transversal, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron los censos y base de datos de Hematología y Laboratorio de Citometría de Flujo en el área de Hematología Especial, de donde se seleccionaron a los pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda de reciente diagnóstico que cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

RESULTADOS Se encontró un registro de 490 pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda, de los cuales se excluyeron a 73 casos por no contar con un expediente clínico completo y datos de interés para la presente tesis, se incluyeron 192 (45.9%) casos de LLA y 207 (50.4%) casos de LMA, además de 18 (3.6%) casos de Leucemia de Linaje Mixto (LALM). El subtipo más frecuente de LLA fue LLA común (64.5%), y para LMA fue LMA M3 (26%). Al comparar las características clínicas y demográficas de la LLA y LMA son estadísticamente significativos (análisis U Mann Whitney) la edad 35 años (16-84) vs 48 años (16-88) $p < 0.0001$, respectivamente, así como la presencia de blastos en médula ósea 87% vs 60% $p < 0.0001$, nivel de deshidrogenasa láctica 907 UI/L vs 670 UI/L $p < 0.0001$, adenopatías 14.6% vs 5.8 % $p < 0.003$, esplenomegalia 50% vs 24.2% $p < 0.0001$, síndrome de lisis tumoral 6.8 vs 1.4% $p < 0.006$ y coagulopatía 7.3% vs 30.9% $p < 0.0001$. Se observó que 129 (67%) pacientes con LLA son de riesgo alto y de riesgo estándar solo el 33%. Para el riesgo de LMA de acuerdo a la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la MRC (Medical Research Council), de los 74 pacientes que tenían cariotipo o algún estudio molecular, 49% fueron de riesgo intermedio, 27% riesgo favorable y 24% riesgo adverso.

CONCLUSIONES Nuestro trabajo aporta la prevalencia y características clínicas y de citometría de flujo de los pacientes con leucemia aguda sin embargo es necesario desarrollar trabajos interinstitucionales con la finalidad de agrupar datos de diferentes tipos de población y completar el perfil epidemiológico de las leucemias agudas en México. Contar hoy día con elementos de factor pronóstico como el cariotipo y estudios moleculares es vital para la mejor caracterización de la enfermedad ya que con ellos podemos definir con certeza que pacientes son candidatos a terapias blanco o bien requieren un trasplante de forma temprana. Por supuesto existe un grupo bien definido de leucemia mieloides agudas (variedad M3) en las cuales el tratamiento es únicamente quimioterapia (ATRA) alcanzado el éxito de curación por arriba del 90%, situación que en otras variantes no existe.

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DEL ADULTO

La leucemia aguda es una enfermedad del tejido hematopoyético de carácter clonal o maligno, caracterizada por la proliferación y acumulación anormal de células inmaduras (blastos) principalmente en la médula ósea, que puede desplazar o suprimir la hematopoyesis normal, ocasionando citopenias, se dividen en dos grandes grupos: Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).¹

Según GLOBOCAN, un Proyecto de la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (IARC) que provee estimados de alta calidad sobre epidemiología de los diferentes tipos de cáncer, en 2012 reportó que la Leucemia en México ocupaba el 8º cáncer más común en el país, con una incidencia estimada de 6 325 casos (4.3% de todos los cánceres, excluyendo el cáncer de piel de tipo no melanoma), con una prevalencia a 5 años de 6 100 casos (1.7%)²

En el Instituto Mexicano del Seguro Social es la primera ocasión en donde se reporta un número importante de casos de ambas leucemias con las características clínicas asociadas así como el aspecto individual de cada grupo de leucemia aguda.

EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON LEUCEMIAS AGUDAS

La presentación clínica es principalmente asociada a la infiltración de las células leucémicas en la médula ósea, en sangre periférica y sitios extramedulares, es manifestada por síntomas como fatiga, fiebre, ataque al estado general, disnea, mareo, cefalea, hemorragia, dolor óseo e infecciones.

Los hallazgos físicos además de los datos de hemorragia e infección pueden incluir organomegalia, linfadenopatía, dolor esternal, hemorragia de retina, infiltración a encías, piel, tejidos blandos, testículo o sistema nervioso central (SNC).^{3,4}

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan anemia y neutropenia. Hasta un 50% de los pacientes presentan en sangre periférica leucocitosis. La médula ósea está infiltrada entre el 20 – 100% de blastos linfoides o mieloides. La función renal puede verse afectada por infiltración o hiperuricemia,

las alteraciones de la función hepática también pueden reflejar la infiltración leucémica, y también pueden observarse niveles elevados de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en algunos casos.³

La evaluación inicial del paciente con sospecha o diagnóstico establecido de una leucemia aguda debe incluir: biometría hemática, panel para coagulación intravascular diseminada (CID) como dímero-D, fibrinógeno, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, así como panel para síndrome de lisis tumoral (DHL, ácido úrico, potasio, calcio, fósforo), tomografía de tórax para valorar actividad extramedular en mediastino, TAC/RMN de cráneo en caso de presencia de síntomas neurológicos, exploración testicular y US de este nivel por la alta incidencia de infiltración testicular, en el caso de LLA.^{4,5}

Identificar procesos infecciosos asociados y tratarlos previo a la aplicación de quimioterapia brinda la posibilidad de éxito y puede llegar a evitar un desenlace fatal de no tratarse a tiempo

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad neoplásica que resulta de mutaciones somáticas en una sola célula progenitora linfóide en varias etapas de desarrollo. El inmunofenotipo de las células leucémicas en el diagnóstico refleja el nivel de diferenciación alcanzado por el clon dominante. Sin embargo, las células leucémicas se acumulan debido a su respuesta alterada a las señales de crecimiento y muerte, compiten con las células hematopoyéticas normales, dando como resultado anemia, trombocitopenia y neutropenia. Al diagnóstico, las células leucémicas no sólo han reemplazado las células normales de la médula, sino que también se han diseminado a varios sitios extramedulares.^{1,6}

ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

La iniciación y progresión de la LLA están impulsadas por mutaciones sucesivas que alteran las funciones celulares, incluyendo una mayor capacidad de autorenovación, una subversión del control de la proliferación normal, un bloqueo de la diferenciación y una mayor resistencia a las señales de muerte (apoptosis). Los trastornos familiares de la reparación del ADN pueden desempeñar un papel desencadenante. Los agentes ambientales, tales como radiación ionizante y algunos químicos, han sido implicados.

Las asociaciones más poderosas hasta la fecha son los factores genéticos, el papel del virus de Epstein-Barr así como del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en pacientes con LLA de células B maduras.⁷

La leucemogénesis refleja la interacción entre la farmacogenética del huésped (susceptibilidad) y los factores ambientales, un modelo que requiere confirmación en estudios poblacionales y epidemiológicos moleculares bien diseñados.

Las anomalías genéticas adquiridas son un sello distintivo de LLA; el 80% de todos los casos presentan lesiones citogenéticas o moleculares recurrentes con relevancia pronóstica y terapéutica.^{8,9} Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se discernen factores etiológicos.

EPIDEMIOLOGIA

La LLA constituye el 20% de las leucemias agudas del adulto, tiene una distribución bimodal, con una incidencia de 4-5 por 100,000 habitantes en la población de edad de 2-4 años y vuelve a tener otro pico en pacientes mayores de 50 años (1 de 100,000 habitantes).

La American Cancer Society ha estimado que en los Estados Unidos habrá aproximadamente 6020 nuevos casos de LLA en 2014 (3140 en hombres y 2880 en mujeres) y aproximadamente 1440 muertes de LLA (810 en hombres y 630 en mujeres). La mayoría de los casos ocurren en niños, pero la mayoría de las muertes de LLA ocurren en adultos.

La incidencia es de 7,9 por 100.000 niños de 1 a 4 años y de 1,2 para los mayores de 60 años. El riesgo es ligeramente mayor en los hombres que en las mujeres y mayor en los blancos que en los afroamericanos. La edad mediana al momento del diagnóstico es de 13 años y aproximadamente 61% se diagnostican antes de la edad de 20 años. La LLA es la neoplasia maligna más común diagnosticada en pacientes menores de 15 años, que representan el 23% de todos los cánceres y el 76% de todas las leucemias en este grupo de edad.

El pico de edad no está presente en muchos países en desarrollo o subdesarrollados, lo que sugiere una contribución leucemogénica de factores asociados con la industrialización. A excepción de un ligero predominio para las mujeres en la infancia, todos los hombres de ascendencia europea son más jóvenes que las mujeres en todos los grupos de edad. En la mayoría de los grupos de edad, la incidencia de LLA

es mayor en los de ascendencia europea que en los de ascendencia africana, especialmente entre los niños de 2 a 3 años.

En Europa, las tasas más altas de LLA entre los hombres se encuentran en España y las tasas más altas entre las mujeres en Dinamarca. En los Estados Unidos, las tasas más altas para ambos sexos están entre los latinos en Los Ángeles.^{1,10}

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La clasificación morfológica franco-americana-británica (FAB) de LLA se basó en gran medida en la morfología y contenía poca información pronóstica o terapéutica que pudiera ayudar a guiar la elección del tratamiento. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue revisada en 2008 y ha cambiado la clasificación para aumentar la comprensión de la biología y la patogénesis molecular de las enfermedades. La clasificación de la OMS divide estas enfermedades linfoides heterogéneas en dos principales categorías: neoplasmas linfoides precursores y neoplasias linfoides maduras. Las enfermedades linfoides precursoras incluyen tanto la leucemia / linfoma linfoblástico B como la leucemia / linfoma T linfoblástica. La nueva clasificación subdivide aún más los casos precursores de LLA de células B por anomalías citogenéticas moleculares recurrentes para proporcionar información pronóstica y terapéutica y para facilitar la implementación de terapias específicas molecularmente seleccionadas. El linfoma / leucemia de Burkitt es el único subgrupo de LLA que se clasifica como una neoplasia B-linfoide madura.

Considerando que una cantidad del 20% o más de blastos de aspecto linfoide son suficientes para el diagnóstico de LLA.¹¹

El examen de un aspirado de médula ósea es preferible al análisis de sangre periférica para el diagnóstico de LLA porque hasta el 10% de los pacientes carecen de blastos circulantes en el momento del diagnóstico y porque las células de la médula ósea son mejores para estudios genéticos.

La LLA de estirpe B es una neoplasia de precursores comprometidos a la línea del linfocito B, es más común que la LLA de estirpe T, correspondiendo al 80-85% de todos los casos de LLA.

Mientras tanto, la LLA de estirpe T corresponde a una neoplasia de células comprometidas al linaje T, presentándose en el 10-15% de todos los casos de LLA, siendo más común en niños que en adultos.

La National Comprehensive Cancer Network en su Versión 2016.2 define el diagnóstico de LLA como la presencia de >20% de linfoblastos en el frotis de aspirado de médula ósea o biopsia ósea valorados morfológicamente por un experto, recomendando la citometría de flujo para la estadificación según su estirpe y la realización de FISH o Cariotipo convencional para valorar el riesgo citogenético.^{3,11}

En la Tabla 1 se muestran los subtipos de la Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo a su maduración por citometría de flujo.

Tabla 1: Fenotipo Inmunológico de Leucemia Linfoblástica Aguda

Linaje B	
Pro – B	CD10-, CD19+, cCD79a+, cCD22+, TdT+, HLA-DR+
Común	CD10+, CD19+, CD79a+HLA-DR+, TdT+
Pre – B	cIg+, sIg-, CD19+,CD79a+,CD10+/-, HLA-DR+, TdT+
B Madura (Burkitt)	sIg+, CD10+, CR19+,CR79a+, HLA-DR +, TdT+
Linaje T	
Pro – T	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2-, CD4-, CD8-, CD34+/-
Pre – T	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4-, CD8-, CD34+/-
Cortical	cCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+, CD8+, CD34-
Medular	cCD3+, sCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4+ ó CD8+, CD34-

FACTORES PRONÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN DE RIESGO EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Según varios grupos designados al estudio de la LLA, tales como el CALGB (Cancer and Acute Leukemia Group B), PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) y BFM (Berlin-Frankfurt-Munster Group), el riesgo clínico de ésta depende principalmente de un número determinado de variables: cuenta leucocitaria inicial, edad, citogenética, subtipo inmunológico, rapidez de la respuesta inicial.

Según las anteriores variables se clasifica en 2 grupos: riesgo estándar y riesgo alto.

Recientemente, la clasificación citogenética a tomado mayor importancia en la estratificación de riesgo en LLA.¹² En la tabla 2 se muestran los marcadores de mal pronóstico en LLA.

Tabla 2. Marcadores de mal pronóstico en Leucemia Linfoblástica Aguda del adulto

Edad	>60 años
Leucocitos al diagnóstico	>30,000/microL en fenotipo B >100,000/microL en fenotipo T
Inmunofenotipo	Pro-B; Pro-T
Respuesta al Tratamiento	Tiempo para Remisión Completa >4 semanas.
Citogenética	t(4;11) , t(9;22) Hipodiploidias (<44 cromosomas) Cariotipo Complejo (>5 anormalidades)
Enfermedad Mínima Residual	>0.01% a los 3 meses de inicio de la QT.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El tratamiento de la LLA consta principalmente de 3 fases: La inducción a la remisión, las consolidaciones y el mantenimiento.

Inducción a la remisión: El objetivo de esta fase de tratamiento es el lograr una remisión completa (Definida por la OMS como presencia de <5% de blastos en el frotis del aspirado de médula ósea), hasta la fecha no hay un estándar de tratamiento de inducción a la remisión, sin embargo, se recomienda la utilización de un esquema de quimioterapia con múltiples agentes, los cuales deben incluir: Vincristina, corticoides, antracíclicos, con o sin ciclofosfamida y/o L-Asparginasa.

Consolidación: Fase de tratamiento a la cual se progresa sólo si la terapia de inducción a la remisión fue satisfactoria, logrando una remisión completa documentada en el aspirado de médula ósea (AMO) o con determinación de Enfermedad Mínima Residual (EMR)

Mantenimiento: Esta fase consiste principalmente en administración de fármacos de forma ambulatoria, con el objetivo de mantener una leucopenia leve para evitar la proliferación de células malignas, se recomienda una duración de 2 a 3 años.^{6,12.}

Es importante mencionar que dentro de los tratamientos que pueden tener mas impacto hoy en día para los pacientes con cromosoma Philadelphia (CrPh) +, son inhibidores de tirocina cinasa como imatinib y dasatinib.¹³

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal maligna de los tejidos hematopoyéticos que se caracteriza por (1) acumulación de células blásticas anormales (leucémicas), principalmente en la médula ósea, y (2) producción alterada de células sanguíneas normales.^{1,13}

ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

Se establecen factores ambientales causales como: exposición a altas dosis de radiación, exposición crónica a altas dosis de benceno (≥ 40 partes por millón [ppm] -años), tabaquismo y uso previo de un agente quimioterapéutico. Sin embargo la mayoría de los pacientes no han sido expuestos a un factor causal. Un factor endógeno que aumenta el riesgo es la obesidad. Estudios en América del Norte muestran un mayor riesgo de LMA en hombres y mujeres con un índice de masa corporal elevado, y esto es particularmente notable para la leucemia promielocítica aguda.

La LMA puede desarrollarse a partir de la progresión de otros trastornos clonales de una célula hematopoyética multipotencial, incluyendo la leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia neutrofilica crónica, policitemia vera, mielobrosis primaria, trombocitemia esencial y leucemia mieloide oligoblástica.

Se han detectado mutaciones genéticas, la mayoría asociadas con edad avanzada.

Los pacientes que desarrollan LMA pueden tener antecedentes de enfermedad no mieloide predisponente, como anemia aplásica, mieloma, o, raramente SIDA. Se ha descrito una asociación entre la histiocitosis de células de Langerhans, las enfermedades inmunes tiroideas y un trastorno poliendocrino familiar. Varias enfermedades hereditarias presentan un mayor riesgo de LMA, como los síndromes hereditarios: (1) defectos de reparación del ADN, por ejemplo, anemia de Fanconi; (2) genes de susceptibilidad que favorecen una segunda mutación, por ejemplo, síndrome plaquetario familiar; (3) defectos supresores de tumores, por ejemplo, disqueratosis congénita; y (4) mecanismos desconocidos, por ejemplo, ataxia-pancitopenia.

Existen pruebas de estudios de registros centrales de que cualquier trastorno que resulta en estimulación inmunológica crónica, como infección o enfermedades autoinmunes, pueden estar asociados con LMA y SMD.^{14,15}

EPIDEMIOLOGIA

La LMA es una forma de Leucemia Aguda predominante durante el periodo neonatal pero representa una proporción pequeña de casos durante la adolescencia. Aproximadamente 20, 000 nuevos casos de LMA ocurren anualmente, representa aproximadamente el 35% de nuevos casos de leucemia en los Estados Unidos por año. Aproximadamente 12, 000 pacientes con LMA en los Estados Unidos mueren por año, como resultado de esta enfermedad. La incidencia de LMA es aproximadamente 1.5 por 100,000 en niños mayores de un año de edad, disminuye aproximadamente a 0.4 por 100,000 en niños de 5-9 años, incrementa gradualmente a aproximadamente 1 persona por 100,000 hasta la edad de 25 años, y posteriormente incrementa exponencialmente hasta 25 por 100,000 personas octogenarias. La excepción de este incremento exponencial es la Leucemia Promielocítica Aguda, la cual no cambia con la edad. ¹⁶

La LMA representa del 15-20% de las leucemias agudas en los niños y 80% de las leucemias en los adultos. Es más común en los hombres. Se observa poca diferencia en la incidencia entre individuos de ascendencia africana o europea a cualquier edad. Se observa una incidencia menor en las personas de ascendencia asiática. Un aumento en la frecuencia de la LMA se observa en los judíos, especialmente los de ascendencia de Europa del Este. La variante promielocítica aguda de la LMA es más común en los latinos. ^{1,17}

VARIANTES MORFOLOGICAS DE LMA ^{1,18,19,20}

Leucemia Mieloblástica Aguda

Representa aproximadamente el 25 % de los casos de LMA, es una variante en la que el mieloblasto leucémico es la célula predominante en la médula. La leucemia mieloblástica aguda se dividió en dos formas, designadas M0 y M1 en la FAB (ANEXO 2). En cualquier tipo, existe poca maduración de los mieloblastos, y la médula es reemplazada por una población monótona de blastos. En la leucemia mieloblástica aguda (M0), la edad del paciente, el recuento de leucocitos y las anomalías citogenéticas no son distintivas. Los blastos reaccionan con anticuerpos contra la mieloperoxidasa y anticuerpos contra CD13, CD33 y CD34. El antígeno leucocitario humano (HLA) -DR es positivo en la mayoría de los pacientes. Cariotipos anormales y desfavorables (por ejemplo, 5q-, 7q-) y la expresión de la

glicoproteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR) (P170) son frecuentes.

El otro tipo de leucemia mieloblástica es la denominada M1, en la que los mieloblastos constituyen más del 70 % de las células de la médula ósea. Menos del 15 % de las células de la médula ósea son promielocitos y mielocitos. Los bastones de Auer pueden estar presentes, pero los gránulos azurofílos no son evidentes por microscopía óptica. Al menos el 3% de las células blásticas, tienen una reacción positiva cuando se tiñen con peroxidase, Sudán negro o reaccionan con anticuerpos monoclonales específicos para los mielocitos, tales como CD33. La OMS ha dividido la leucemia mieloblástica aguda en tres tipos: LMA sin diferenciación, LMA sin maduración y LMA con maduración (ANEXO 3)

La LMA tipo M2 o designación de la OMS LMA con maduración, está presente en aproximadamente el 15% de los casos de LMA. Las células blásticas constiuyen al menos el 20% de las células de la médula. Los bastones de Auer pueden estar presentes en las células blásticas. La anomalía adquirida de Pelger-Huët, puede constituir 20 a 60% de los granulocitos de la médula. Una translocación entre los cromosomas 8 y 21 t (8; 21) (q22;q22), acompañada por la pérdida del cromosoma Y en hombres o pérdida de un cromosoma X en mujeres, ocurre en pacientes más jóvenes (edad media de aproximadamente 30 años).

Leucemia Aguda Mielomonocítica

Representa aproximadamente el 15 % de los casos de LMA, estos pacientes tienen más probabilidades de tener infiltración extramedular a encías, piel o sistema nervioso central (SNC). Más del 30% de las células de la médula ósea son una población mixta de mieloblastos, que reaccionan con peroxidasa o cloracetato esterasa, y monoblastos o promonocitos, que reaccionan con la esterasa no específica inhibible por uoruro. Más del 20% de las células son monoblastos o promonocitos en sangre y médula ósea; esta variante se denomina M4 en la clasificación FAB y como leucemia mielomonocítica aguda en la clasificación de la OMS. Las translocaciones que implican el cromosoma 3 están asociadas con este fenotipo. Una variante designada M4Eo en la clasificación FAB tiene un aumento del número de eosinófilos de médula ósea (10 a 50%), con bastones de Auer en las células blásticas e inversión o reordenación del cromosoma 16 y macrófagos con cristales de Charcot-Leyden, aunque tiene un mayor riesgo de infiltración del SNC, tiene pronóstico más favorable.

Leucemia Eritroide Aguda

Representa aproximadamente el 5% de los casos de LMA y se denomina M6 en la clasificación FAB. Se divide arbitrariamente en tres grados de gravedad: (1) eritroleucemia en la que más que el 50% de las células de la médula ósea son dismórficas; (2) eritroblastos mezclados con mieloblastos, estos últimos constituyen aproximadamente el 20% de células no eritroides o aproximadamente el 5 a 10% de las células totales de la médula ósea; y (3) una forma en la que más del 80% de las células de la médula ósea son eritroblastos dismórficos con una proporción granulocítica y muy pocos o ninguno mieloblastos. Los eritroblastos son positivos al ácido-Schif (PAS) en casi todos los casos. La anemia y la trombocitopenia están presentes en casi todos los casos. Algunos pacientes pueden tener leucocitos elevados. Los glóbulos rojos muestran marcada anisocitosis, poiquilocitosis, anisocromía y marcada basófila. Las anomalías citogenéticas están presentes en aproximadamente el 70% de los pacientes. Tiene un inmunofenotipo positivo a glicoforina A, espectrina, anhidrasa carbónica I, antígenos de grupo sanguíneo ABH y otros antígenos que se producen en progenitores eritroides tempranos, tales como el receptor de transferrina (CD71).

Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

Es el subtipo morfológico-clínico que se llama M3 en la clasificación FAB y LPA en la clasificación de la OMS, ocurre a cualquier edad y constituye aproximadamente el 7% de los casos de LMA. Ocurre con mayor frecuencia entre latinos de Europa y Centroamérica. Se incrementa en las personas con índice de masa corporal elevado. Las manifestaciones hemorrágicas incluyen hemoptisis, hematuria, sangrado vaginal, melena, hematemesis y hemorragia pulmonar e intracraneal, y más típicamente en piel y mucosas. La trombocitopenia grave ($<50 \times 10^9/L$) está presente en la mayoría de los casos. Las células dominantes son los promielocitos, que comprenden 30 a 90% de las células de la médula ósea con bastones de Auer. Los promielocitos leucémicos se tiñen intensamente con mieloperoxidasa y Sudán negro y expresan CD 9, CD13 y CD33, pero no CD34 o HLA-DR.

Una variante de leucemia promielocítica se denomina microgranular (M3v en la nomenclatura FAB) y representa aproximadamente el 20% de los pacientes con leucemia promielocítica; las células leucémicas pueden imitar a los promonocitos con núcleos convolutos o lobulados, los bastones de Auer

pueden estar presentes pero son menos evidentes. La coagulopatía grave predomina en esta variante. Una translocación entre el cromosoma 17 (q21), que reordena el gen RAR- α en la banda q21 está presente en todos los casos de LPA y en la transformación promielocítica aguda de la LMC. La t(15; 17) (q22; q21) es la anomalía citogenética más frecuente (> 95%), pero se han descrito translocaciones variantes entre los cromosomas 3, 5 o 11 y el cromosoma 17. La fusión t(15; 17), PML-RAR- α , fusión t(5;17), NPM-RAR- α y t (3; 17), TBLR1-RAR- α confieren respuesta a la terapia retinoide, mientras que t(11; 17), la fusión PLZF-RAR- α , suele ser resistente.

Los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial se prolongan y el nivel de fibrinógeno plasmático disminuye en la mayoría de los casos.

En 1988, el éxito del ácido transretinóico (ATRA) en la inducción de remisión fue reportado, sin embargo, la recaída ocurre invariablemente, por lo que se requieren esquemas con adición de trióxido de arsénico. El uso de ATRA ha disminuido el riesgo de complicaciones hemorrágicas tempranas y la muerte, y ha mejorado la respuesta a la quimioterapia a largo plazo. A pesar de la mejora en la terapia, aproximadamente el 5 al 10% de los pacientes mueren durante la inducción de la remisión, la mayoría de hemorragia cerebral.^{21,22}

Leucemia Aguda Monocítica

Representa el 8% de los casos de LMA, se conoce como M5 en la clasificación FAB. Tiene una mayor infiltración extramedular (50%) a piel, ojos, laringe, pulmón, recto y canal anal, vejiga, ganglios linfáticos y meninges. La hepatomegalia y la esplenomegalia son frecuentes. La proporción de células monocíticas suele ser superior al 75% y la hiperleucocitosis ocurre con mayor frecuencia (aproximadamente 35%) que en otras variantes. Las células de la médula son mayormente monoblastos (leucemia monoblástica aguda) o más maduras promocitos y monocitos (leucemia monocítica aguda). En casi todos los casos del 10 al 90% de las células monocíticas reaccionan con tinciones de esterasa no específicas, α -naftil acetato esterasa y naftol AS-D-cloroacetato esterasa; o con anticuerpos monoclonales, especialmente CD14. Hay una asociación entre translocaciones que implican el cromosoma 11, especialmente la región 11q23. La ausencia o disminución marcada de la expresión del producto supresor del crecimiento del gen del retinoblastoma (p105) está presente en aproximadamente

la mitad de los pacientes. Algunos recomiendan la terapia profiláctica intratecal con metotrexato o citarabina para los pacientes que entran en remisión, otros postulan que la dosis altas de citarabina pueden utilizarse en las terapias de consolidación para este propósito.

Leucemia Megacariocítica

Esta leucemia se conoce como M7 en la clasificación FAB. La prevalencia de este fenotipo es de aproximadamente el 5% de todos los casos de LMA. Es una variante que se desarrolla en pacientes con Síndrome de Down o en pacientes con tumores de células germinales mediastínicos.

Los megacarioblastos leucémicos y los promegacariocitos pueden ser difíciles de identificar mediante microscopía óptica, los blastos tienen apariencia linfoide, especialmente si la médula no puede ser aspirada debido a mielobrosis intensa. Pueden utilizarse anticuerpos contra el factor de von Willebrand o la glicoproteína plaquetaria Ib (CD42), IIb / IIIa (CD41) o IIIa (CD61) para identificar células megacariocíticas.

Los pacientes suelen presentar palidez, debilidad, hemorragia excesiva, anemia y leucopenia. La linfadenopatía o hepatoesplenomegalia es poco común al momento del diagnóstico. El conteo de plaquetas puede ser normal o elevado al momento de la presentación. En la sangre se pueden encontrar plaquetas anormales o fragmentos citoplasmáticos megacariocíticos. La aspiración de la médula ósea es insatisfactoria ("aspirado seco") debido a la fibrosis de médula extensa en la mayoría de los casos. Los megacariocitos más maduros reaccionan con el reactivo PAS, contienen esterasa no específica inhibidora del uoruro sódico y no reaccionan por α -naftilbutirato esterasa o mieloperoxidasa. El gen del receptor de la trombopoyetina (LMP) se expresa en megacariocitos (CD116) y muestra la mutación puntual de ganancia de función W515K / L en aproximadamente el 25 % de los casos. El nivel sérico de deshidrogenasa láctica aumenta frecuentemente. Las aberraciones cromosómicas complejas son comunes, se ha informado una asociación de leucemia megacarioblástica en lactantes con t (1; 22) (p13; q13), y las anomalías del cromosoma 3 se han relacionado con hemopatías clonales que expresan un fenotipo megacariocítico.

Leucemia Eosinofílica Aguda

Es una entidad rara y distinta que puede surgir de novo, con 50 a 80% de células eosinofílicas en la sangre y la médula. La anemia, la trombocitopenia y las células blásticas en la sangre y la médula ósea están presentes. Las células eosinofílicas son dismórficas y el citoplasma es hipogranular con gránulos eosinofílicos más pequeños que los normales. La biopsia de la piel, la médula u otros sitios de acumulación de eosinófilos muestran cristales de Charcot-Leyden. Una reacción histoquímica específica, la peroxidasa resistente al cianuro, permite la identificación de células leucémicas con diferenciación eosinofílica. La leucemia eosinofílica aguda puede desarrollarse en pacientes que tienen un síndrome hipereosinofílico. La sobreexpresión de la expresión del gen WT se ha propuesto como un medio para distinguir la leucemia eosinofílica aguda de una eosinofilia reactiva policlonal.

Los pacientes con leucemia eosinofílica aguda no suelen desarrollar signos de broncoespasmo, neurológicos o insuficiencia cardíaca por fibrosis endocárdica como se observa en la leucemia eosinofílica crónica. La hepatomegalia, la esplenomegalia y la linfadenopatía son más comunes que en otras variantes de la LMA. El enfoque de tratamiento es similar a otros tipos de LMA.

Leucemia Basofílica Aguda

Ocurre en aproximadamente 1/100 casos de LMA. La mayoría de los casos de evolucionan de la fase crónica de la LMC, y de novo en la que las células no contienen el cromosoma Ph. Las células se tiñen con azul de toluidina. En algunos casos de leucemia mielomonocítica aguda asociada con t (6; 9) (p23; q34), los basófilos pueden estar aumentados en la médula, pero no en la sangre. Debido a que la LMC con t (9; 22) (q34; q11) tiene el mismo punto de ruptura (q34) en el cromosoma 9 como LMA con t (6;9) ambas enfermedades están fuertemente asociadas con la basofilia de la médula, un gen de punto de ruptura en el cromosoma 9 puede influir en la basofilopoyesis.

La anemia, la trombocitopenia y células blásticas en sangre están presentes al momento del diagnóstico. Los leucocitos usualmente están elevados y la proporción de basófilos es alta. La médula ósea contiene una alta proporción de blastos y mielocitos basófilos tempranos y tardíos. La tinción especial con azul de toluidina o azul de Astra es necesaria para distinguir los promielocitos basófilos de los neutrófilos y los mielocitos. El inmunofenotipo puede mostrar marcadores mieloides (CD33, CD13) que no son

específicos. La presencia de CD9, CD25, o ambos, es característico de la diferenciación basófila. La leucemia basofílica puede confundirse con la leucemia promielocítica. Puede presentarse cefalea en racimo, erupciones cutáneas, con un componente urticariano y síntomas gastrointestinales. Los niveles elevados de histamina en la sangre y la orina y los niveles urinarios de metilhistamina son rasgos característicos. El tratamiento de la leucemia basofílica aguda (Ph-negativa) es similar al de otras variantes de la LMA.

Leucemia Aguda de Mastocitos

Es una rara manifestación de la enfermedad sistémica de los mastocitos. Puede estar relacionada con una mutación del gen KIT. Los mastocitos leucémicos son KIT (CD117) positivos, nafta AS-d-cloracetato esterasa positiva, triptasa positiva, mieloperoxidasa negativa y CD25 negativa. En algunos casos, la microscopía electrónica de las células demuestra los gránulos característicos de los mastocitos y puede ayudar a distinguir los basófilos de los mastocitos. Las principales distinciones de laboratorio entre la leucemia basofílica aguda y la leucemia aguda de mastocitos son que las células en la primera son nafta AS-d-cloracetato esterasa negativa, CD11b positiva, CD117 negativa o débilmente positiva, CD123 positiva y tienen gránulos de tipo basófilo en microscopía electrónica; mientras que las células de la leucemia de mastocitos son naftol AS-d-cloracetato esterasa positiva, CD11b-negativa, CD117-positiva, CD123-negativa, tienen un aumento de células y triptasa de plasma y tienen gránulos de mastocitos en microscopía electrónica. En la tabla 3 se muestra el fenotipo de acuerdo a los subtipos de Leucemia Mieloide Aguda por citometría de flujo.

Tabla 3. Fenotipo Inmunológico de Leucemia Mieloide Aguda

INMUNOFENOTIPO	USUALMENTE POSITIVO
Mieloblástica	CD11b, CD 13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR
Mielomonocítica	CD11B, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
Eritroide	Glicoforina, espectrina, ABH antígenos, anhidrasa carbónica I, HLA-DR, CD71
Promielocítica	CD13, CD33
Monocítica	CD11b, 11c, CD13, CD14, CD33, CD65, HLA DR
Megacarioblástica	CD34, CD41, CD42, CD61, anti-Factor Von Willebrand
Basofílica	CD11b, CD13, CD33, CD123, CD203c
Células Mastocitos	CD13, CD33, CD117

FACTORES PRONOSTICOS Y CLASIFICACION DEL RIESGO EN LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

Los factores pronósticos adversos incluyen edad avanzada en el momento del diagnóstico, enfermedad extramedular (incluida infiltración a SNC), enfermedad relacionada con quimioterapia previa o tratamiento con radiación y la presencia de un trastorno hematológico previo (típicamente SMD o trastornos mieloproliferativos). Los pacientes mayores de 60 años y especialmente aquellos mayores de 75 años tienen una pobre supervivencia a largo plazo debido a factores relacionados con la enfermedad y el hésped, incluida una mayor expresión de genes de resistencia a múltiples fármacos, comorbilidades médicas y bajo estado funcional. Un recuento total de blastos > 50,000 / μL al momento del diagnóstico se asocia con un mayor riesgo de complicaciones vasculares.

Originalmente, las características morfológicas de la enfermedad recién diagnosticada se consideraron determinantes importantes en el pronóstico. Ahora es evidente, sin embargo, que las anomalías cromosómicas (citogenéticas) y moleculares son las herramientas primarias para asignar el riesgo a los pacientes con LMA de recién diagnóstico, como se explica en la Tabla 4 y (ANEXO 4).²³

Para la Leucemia Promielocítica existe un Consenso Internacional en considerar al número de leucocitos al diagnóstico < ó > 10,000/mm³ asociado al conteo plaquetario < ó > 40,000/mm³, para decidir el tratamiento adaptado al riesgo. (ANEXO 5)²⁴

Tabla 4. Riesgo clínico basado en anomalías citogenéticas y moleculares

NCCN	ANORMALIDAD CITOGENETICA	ALTERACION MOLECULAR
BAJO	Inv(16) o t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Citogenética normal: mutación NPM1 en ausencia de FLT3-ITD o mutación aislada bialélica (doble) CEBPA
INTERMEDIO	Cariotipo normal t(8;21), +8 sola t(9;11) Otras no definidas	t(8;21), inv(16), t(16;16): con mutación KIT

ADVERSO	Complejo (>3 anormalidades cromosómicas) Monosomías -5, 5q-, 7-, 7q-11q23 – no t(9:11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Cariotipo normal: con FLT3-ITD y mutación TP53
---------	--	--

Riesgo basado a Guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network)¹⁸

Las alteraciones moleculares también brindan información pronóstica importante para muchos pacientes con LMA, particularmente aquellos con enfermedad de cariotipo normal.

Se han descrito en la literatura correlaciones entre perfiles de inmunofenotipo y alteraciones moleculares sobre todo para asociar la mutación de FLT3 o NMP1 (ANEXO 6).

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de los tipos de Leucemias Agudas del adulto y que características clínicas y de laboratorio presentan al momento del diagnóstico en el servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI?

JUSTIFICACION

Las leucemias agudas continúan siendo una de las neoplasias más agresivas y de peor pronóstico, con altas tasas de mortalidad.

Con el objeto de contribuir a la epidemiología descriptiva de las enfermedades hematológicas en nuestro país, en el presente trabajo se hizo una revisión demográfica de los pacientes que son referidos a nuestra unidad, ya que el Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI es un centro de referencia de otras Unidades Médicas tanto de la Ciudad de México como de otras ciudades del país, cuyos casos se caracterizan por ser pacientes adolescentes hasta ancianos, que se reciben en malas condiciones generales, que además comparten características de peor pronóstico contribuyendo a una elevada mortalidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia, características clínicas y demográficas de los pacientes adultos que se diagnostican con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el riesgo clínico de leucemias agudas que se diagnostican en nuestro Hospital.
- Comparar características clínicas y de exámenes de laboratorio de la leucemia linfoblástica aguda con la leucemia mieloblástica aguda en nuestra población.

HIPOTESIS

- De acuerdo a la población que se recibe en esta unidad y de acuerdo a la literatura se espera que existan mas leucemias mieloides agudas en la edad adulta que leucemias linfoblasticas agudas, y se espera que las leucemias linfoblásticas agudas sean mas frecuentes en adultos jóvenes.
- De acuerdo al riesgo clínico, se espera que existan pacientes adultos con criterios de peor pronóstico en ambas leucemias agudas que en pacientes mas jóvenes.

MATERIAL Y METODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Transversal, descriptivo y retrospectivo.

2. UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron los censos y base de datos de resultados de citometria de flujo del servicio de Hematología y Hematología Especial del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de donde se seleccionaron a los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de leucemia aguda de novo dentro del periodo de tiempo comprendido de Enero 2012 a Julio de 2017.

3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Intervalo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Género	En la clasificación de especies o taxonomía, es una unidad para la clasificación de organismos; se ubica entre la familia y la especie; así, un género es un grupo que reúne a varias especies emparentadas, sin embargo, existen algunos géneros que son monoespecíficos.	El término distingue los aspectos atribuidos a hombres y mujeres desde un punto de vista social de los determinados biológicamente	Cualitativa nominal	Hombre/Mujer
IMC	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo	Bajo peso IMC <18.5 Rango normal IMC 18.5-24.9 Sobrepeso IMC 25-29.9 Obesidad IMC >30	Cualitativa ordinal	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad

Hemoglobina	Pigmento que da color a la sangre, contenido en los hematíes de todos los vertebrados y disuelto en el plasma sanguíneo de algunos invertebrados. Se oxida fácilmente en contacto con el aire, ya atmosférico, ya disuelto en agua, y se reduce luego para proporcionar a las células el oxígeno que necesitan para su respiración.	Proteína presente en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a los órganos y tejidos del cuerpo, y transporta el dióxido de carbono de los órganos y tejidos de nuevo a los pulmones.	Cuantitativa continua	gr/dl
Leucocitos	Componente importante de la sangre y pieza clave en el sistema inmunológico del cuerpo.	Leucocitosis >10 000/uL Leucopenia < 4 000/uL	Cuantitativa continua	Número/ μ L
Plaquetas	Célula oval de la sangre de los vertebrados, desprovista de núcleo, que interviene en el proceso de la coagulación.	Trombocitopenia leve <100,000/uL Trombocitopenia grave <50 000/uL	Cuantitativa continua	Número/ μ L
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (NAD), así como de su forma reducida: NADH. Normalmente, hay cinco isoenzimas de la deshidrogenasa láctica.	El incremento de la DHL refleja: hemólisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplásica, etc.	Cuantitativa continua	UI/L
Blastos en médula ósea (MO)	Célula inmadura; concretamente, célula primitiva indiferenciada en médula ósea.	Célula inmadura; concretamente, célula primitiva indiferenciada en médula ósea.	Cuantitativa continua	%
Infiltración extramedular	Extensión blástica fuera de la médula ósea a distintos órganos como bazo, hígado, testículo, SNC, piel, nódulos linfáticos, paladar, encías, etc.	Extensión blástica fuera de la médula ósea a distintos órganos como bazo, hígado, testículo, SNC, piel, nódulos linfáticos, paladar, encías, etc	Cualitativa nominal	Ausente Presente
Coagulopatía	Entidad en la que la capacidad de coagulación de la sangre está disminuida.	Alteración en alguna de las pruebas de coagulación como protrombina, tromboplasina parcial o fibrinógeno	Cualitativa nominal	Ausente Presente

Inmunofenotipo	Análisis detallado de las características fenotípicas de las células leucémicas, para su clasificación de acuerdo a la línea hematopoyética afectada y su estadio madurativo.	Análisis detallado de las características fenotípicas de las células leucémicas, para su clasificación de acuerdo a la línea hematopoyética afectada y su estadio madurativo.	Cualitativa nominal	
Cariotipo	Presenta una cantidad específica de cromosomas, con un cierto tamaño y una determinada forma, que está vincula a las características de una especie.	Análisis cromosómico de las células con el propósito de detectar ciertas enfermedades.	Cualitativa nominal	Normal Anormal
Síndrome de lisis tumoral	Desorden metabólico que frecuentemente se presenta después de la destrucción celular, posterior a la iniciación de terapia citotóxica, provocando liberación abrupta de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas al espacio extracelular	Desorden que se caracteriza por falla renal, hipocalcemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia y uremia.	Cualitativa nominal	Ausente Presente
Riesgo	Riesgo clínico otorgado al paciente según las características de la enfermedad	Riesgo clínico otorgado al paciente según las características de la enfermedad	Cualitativa ordinal	LLA: estándar o alto LMA: favorable, intermedio y alto
Comorbilidad	Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la coexistencia de dos o más patologías médicas no relacionadas.	Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la coexistencia de dos o más patologías médicas no relacionadas.	Cualitativa nominal	

4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

A) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes que ingresaron al Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, donde se estableció el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda o Mieloblástica Aguda de reciente diagnóstico y que reunieron los criterios de inclusión durante el periodo comprendido entre Enero de 2012 a Julio de 2017.

B) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 16 años

- Cualquier género.
- Con el diagnóstico de leucemia aguda por morfología y que cuenten con estudio de inmunofenotipo
- Pacientes que cuenten con Expediente Clínico para su revisión.

Criterios de Exclusión

- Pacientes en los cuales no se disponga del expediente clínico físico para realizar el análisis.
- Pacientes referidos de otras Unidades Médicas donde el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda o Mieloblástica aguda no se realizó en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI

5. PROCEDIMIENTO GENERAL

En el servicio de Hematología, se cuenta con el laboratorio de Citometría de Flujo y Medicina Molecular en el que se registran todos los pacientes que ingresan al Hospital, después de obtener los datos demográficos se procedió a revisar el expediente para obtener características clínicas de los pacientes ingresados al Servicio de Hematología de la UMAE HE CMN Siglo SXXI en el periodo de Enero de 2012 a Julio 2017.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva no paramétrica, debido a que los datos que se encontraron fueron libres de distribución, se utilizó U Mann Whitney para evaluar diferencias entre las variables cuantitativas de ambos grupos. Las variables cualitativas dicotómicas se compararon con Chi2.

Se compararon el tipo de leucemia aguda por grupo de edad, género y características clínicas presentadas al momento del diagnóstico, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo.

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se apega a las normas éticas vigentes de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se trata de un estudio sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza una ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se cuidó la confidencialidad de la siguiente manera: no se incluyeron nombres ni identificadores de pacientes; se emplearon los expedientes clínicos que se encuentran en el archivo del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

RESULTADOS

Se encontró el registro de 490 pacientes con el diagnóstico de leucemias agudas en el periodo comprendido de enero de 2012 a julio de 2017, de las cuales se excluyeron a 73 casos por no contar con un expediente clínico completo y datos de interés para la presente tesis. **Figura 1.**



Figura 1. Distribución de pacientes

La prevalencia encontrada de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de acuerdo al universo de leucemias agudas estudiadas fue del 45.9%, de la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) del 50.4% y de Leucemia Aguda de Linaje Mixto (LALM) 3.6%.

De la LLA 93 de los pacientes (48.4%) fueron hombres y 99 mujeres (51.6%) con una mediana de edad de 35 años (16-84 años). En cuanto a la LMA, 108 fueron hombres (52%), 99 mujeres (48%) la mediana de edad al diagnóstico fue de 48 años (16-88 años), mostrando significancia la edad. Además se encontró un número pequeño de leucemias agudas de linaje mixto 10 hombres (55.6%) y 8 mujeres (44.4%), aunque no se realizó comparación con las dos leucemias previas, ver **Tabla 5.**

Tabla 5. Número de casos de hombres y mujeres por cada tipo de leucemia y mediana de edad.

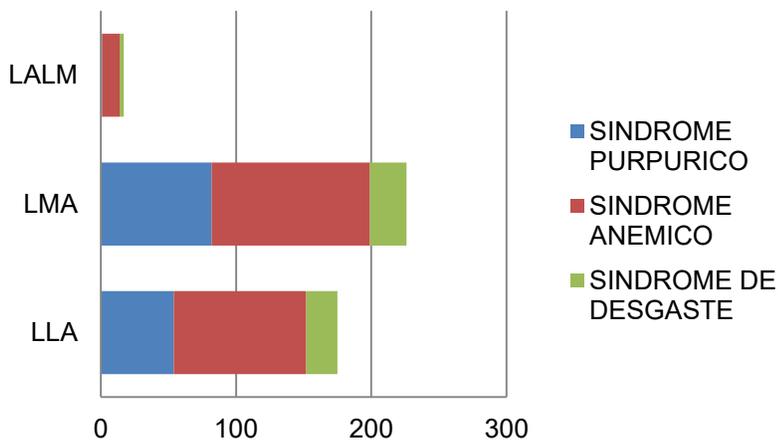
	LLA	LMA	Valor de p^*	LALM
	192 (46.0%)	207 (49.6%)		18 (4.4%)
Mujeres	99 (51.6%)	99 (48%)		8 (44.4%)
Hombres	93(48.4%)	108(52%)	0.48	10 (55.6%)
Edad (años)	35 (16-84)	48 (16-88)	0.0001	45 (16-78)

Los parámetros clínicos que se consideraron para estas patologías fueron la cifra de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, % de blastos en médula ósea (MO) al diagnóstico, deshidrogenasa láctica (DHL),

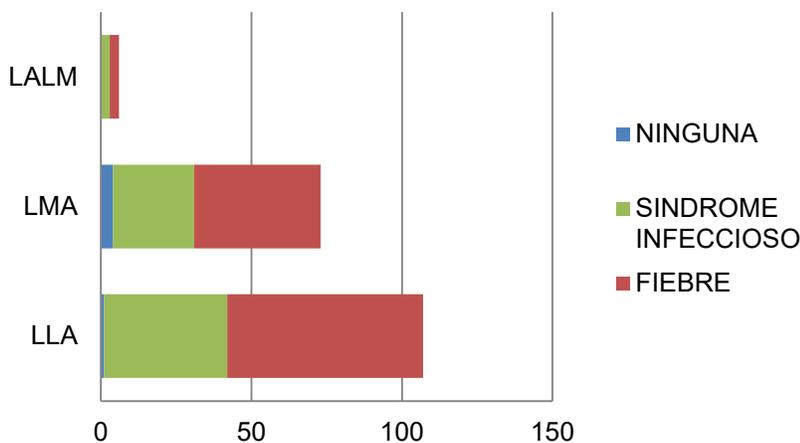
adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, síndrome de lisis tumoral y si presentaron alteración en las pruebas de coagulación.

En nuestro estudio los factores de riesgo que se pudieron identificar en los pacientes con LLA fue el antecedente de cáncer en familiares de primera línea 11.4% y tabaquismo en un 10.4%, y para la LMA el tabaquismo en un 24.6%, antecedente de cáncer en familiar de primera línea en un 11.5%, y 9% tenían el antecedente de haber recibido quimioterapia previamente, tanto por enfermedad hematológica como no hematológica.

Dentro de los síntomas al debut de la enfermedad predominó el síndrome anémico en ambas leucemias, 51.0% y 56.5%, respectivamente, posteriormente la fiebre 33.8% en el caso de LLA y el síndrome purpúrico para la LMA 39.6%, como se observa en la **Grafica 1 y 2**.



Gráfica 1. Manifestaciones clínicas



Gráfica 2. Manifestaciones clínicas

En cuanto a infiltración extramedular en el caso de LLA solo 4 pacientes tuvieron infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC), 4 a testículo y uno a piel; en la LMA uno mostró infiltración a piel y uno a SNC; y en la LALM solo uno mostró infiltración a testículo.

Al observar las comorbilidades en LLA 14.0% eran hipertensos y 25.1% en la LMA, la Diabetes mellitus 2 estuvo presente en 9.8% de los casos de LLA y 17.3% de LMA, así como el antecedente de otro cáncer en el 6.7% de los pacientes con LMA.

El índice de masa corporal fue otra variable categórica que se tomó en cuenta resultando para LLA con peso normal el 62% de los pacientes, 24% con sobrepeso y 4% con obesidad; para la LMA 65% presentaron peso normal, 20% sobre peso y 5% obesidad.

El diagnóstico de LLA y LMA se realizó por la morfología de la FAB e inmunofenotipo, algunos pacientes contaron con cariotipo, para las LLA se realizaron 118 cariotipos de los cuales tuvieron un crecimiento adecuado 104 (54.16%), para las LMA fueron 73 estudios realizados y 70 de ellos con crecimiento adecuado, (33.8%), además en este grupo se realizaron 5 estudios moleculares (4 FLT3 y 1 PLM-RAR α).

Se utilizó estadística descriptiva no paramétrica, debido a que los datos que se encontraron fueron libres de distribución; se utilizó U Mann Whitney para evaluar diferencias entre las variables cuantitativas de ambos grupos y las cualitativas dicotómicas se compararon con Chi².

Leucemia Linfoblástica Aguda

Utilizando medianas para su representación: La cifra de hemoglobina fue de 8.4 gr/dL, leucocitos de 11,580/ μ L y plaquetas 34,500/ μ L, 87% de blastos en MO, así como DHL de 907 UI/L, las adenopatías estuvieron presentes en un 14.6%, un 50% de los pacientes presentaba algún grado de esplenomegalia, 6.8% tenían síndrome de lisis tumoral y 7.3% presentó una alteración en las pruebas de coagulación.

Leucemia Mieloblástica Aguda

La hemoglobina fue de 8.0 gr/dL, leucocitos de 12,700/ μ L y 30,000/ μ L plaquetas, con 60% de blastos en MO, DHL 670 UI/L, las adenopatías estuvieron presentes en 5.8% de los pacientes, siendo esta

característica mas común en la variedad M1 de la FAB (6 pacientes) y los 2 únicos pacientes con células dendríticas; 50 pacientes (24.2%) presentaba algún grado de esplenomegalia, 1.4% tenían datos de síndrome de lisis tumoral y 64 pacientes (30.9%) presentó alteraciones en las pruebas de coagulación (mas frecuente en la leucemia promielocítica).

Al comparar las características clínicas de estas leucemias son estadísticamente significativos los resultados para la edad, blastos en médula ósea, DHL, adenopatías, esplenomegalia, síndrome de lisis tumoral y coagulopatía, como se observa en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Parámetros clínicos y de laboratorio de las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas agudas.

	LLA	LMA	Valor de p
	192	207	
Hemoglobina (gr/dl)	8.4 (3.3-15.4)	8.0 (3-18.8)	<i>0.65</i>
Leucocitos (/μL)	11,580 (200-954,000)	12,700 (300-370,000)	<i>0.82</i>
Plaquetas (/μL)	34,500 (1000-303,000)	30,000 (1,000-964,000)	<i>0.81</i>
% Blastos MO	87 (20-100)	60 (20-100)	<i>0.0001</i>
DHL (UI/L)	907 (159-24,670)	670 (245-14,000)	<i>0.0001</i>
Adenopatias	28 (14.6%)	12 (5.8%)	<i>0.003</i>
Hepatomegalia	14 (7.3%)	16 (7.7%)	<i>0.51</i>
Esplenomegalia	96 (50%)	50 (24.2%)	<i>0.0001</i>
Síndrome de Lisis Tumoral	13 (6.8%)	3 (1.4%)	<i>0.006</i>
Coagulopatía	14 (7.3%)	64 (30.9%)	<i>0.0001</i>

Leucemia de Linaje Mixto (LALM)

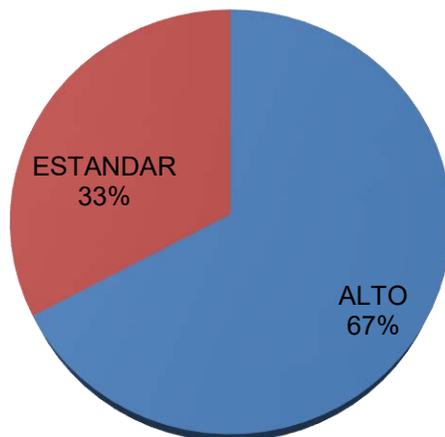
En cuanto a las características de leucemia de linaje mixto, que si bien no se compararon con las anteriores por no formar parte de los objetivos específicos de este trabajo y ser un número pequeño, importante es su descripción como un hallazgo: la hemoglobina fue 8.6 mg/dL, leucocitos 14,950/ μ L, plaquetas 49,500/ μ L, blastos en MO 79%, DHL 736 UI/L y 11 (61%) con esplenomegalia, como se observa en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Parámetros clínicos y de laboratorio de las leucemias de linaje mixto

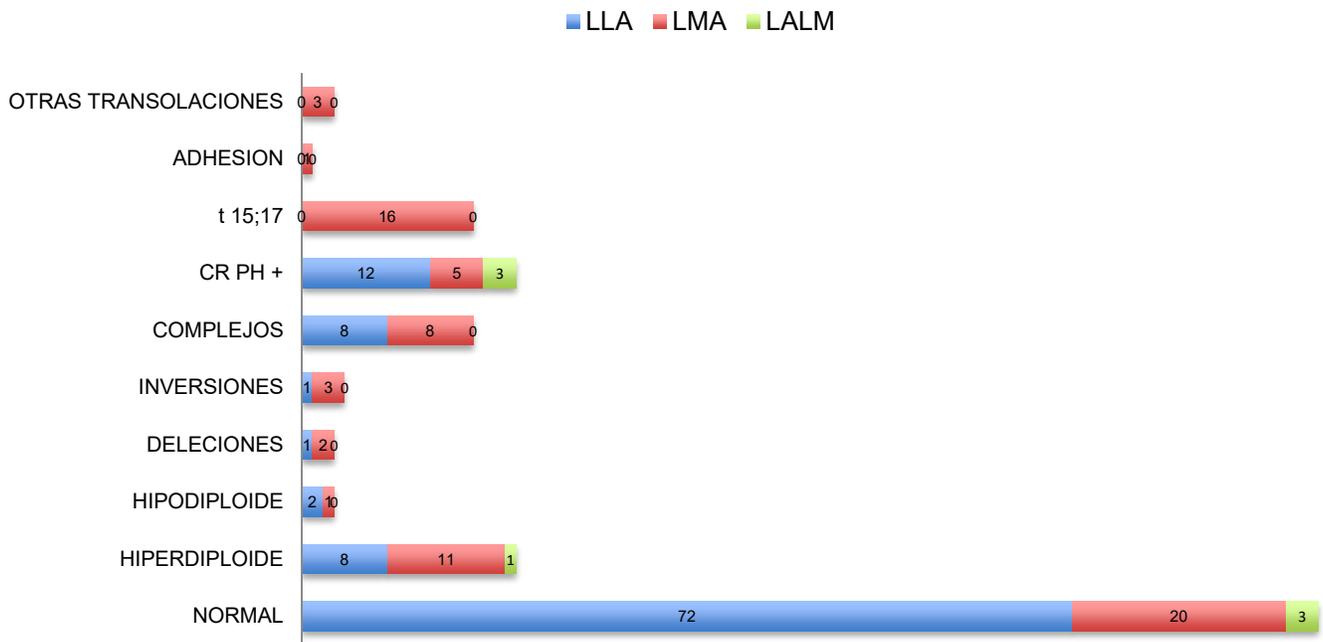
	LALM
	18
Hemoglobina (gr/dl)	8.6(3.3-12.3)
Leucocitos (/μL)	14,950 (1,020-247,000)
Plaquetas (/μL)	49,500 (10,000-160,000)
% Blastos MO	79 (20-98)
DHL (UI/L)	736 (357-2160)
Adenopatias	3 (16.7%)
Hepatomegalia	1 (5.6%)
Esplenomegalia	11 (61%)
Síndrome de Lisis Tumoral	1 (5.6%)
Coagulopatía	2 (11.1%)

Riesgo clínico

Se observó que 129 pacientes (67%) con LLA son de riesgo alto y de riesgo estándar 33%, ver **Gráfica 3**. Para ello se tomó en cuenta la edad, número de leucocitos y cariotipos realizados, de los cuales 72 fueron normales, 12 presentaron Cromosoma Philadelphia (CrPh) y 8 fueron complejos, ver **Gráfica 4**.

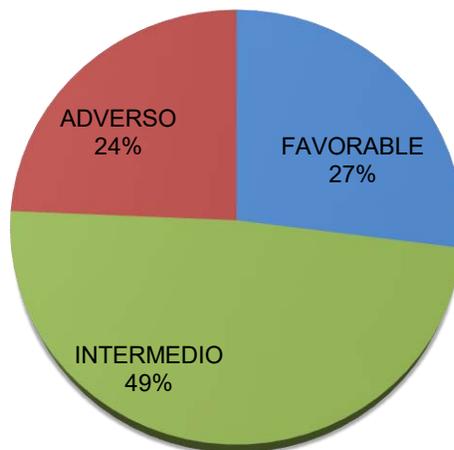


Gráfica 3. Riesgo clínico de las Leucemias Linfoblásticas Agudas



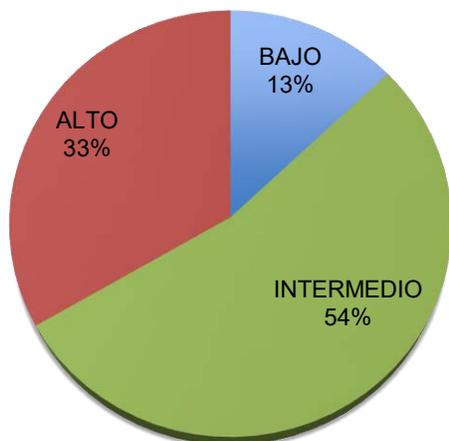
Gráfica 4. Cariotpos realizados para el estudio de las Leucemias Agudas

Para dar el riesgo a los pacientes con LMA de acuerdo a la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la MRC (Medical Research Council), este solo se realizó en 74 pacientes que tenían cariotipo o algún estudio molecular, siendo 70 cariotipos con crecimiento, ver **Gráfica 4** (20 normales, 16 con t(15;17), 11 hiperdiploides y 8 complejos), además de 5 estudios moleculares (4 FLT3 y 1 PLM-RAR- α), encontrando que el 49 % tenían riesgo intermedio, 27% riesgo favorable y 24% riesgo adverso, ver **Gráfica 5**.



Gráfica 5. Riesgo clínico de LMA de acuerdo a la NCCN y MRC

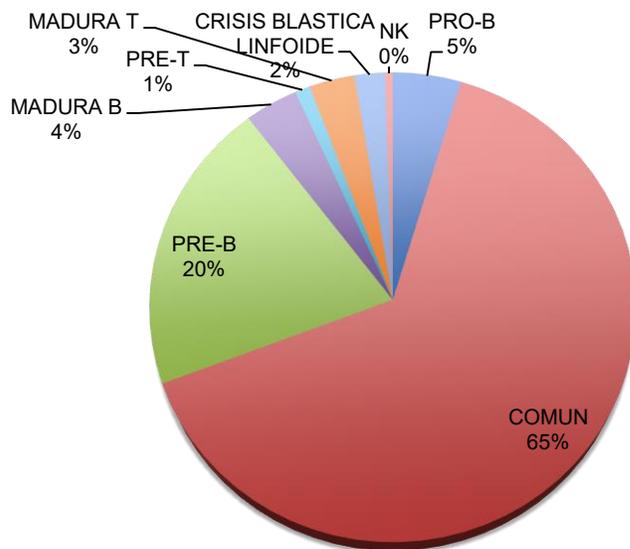
En nuestro medio el riesgo de recaída de la LPA se otorga de acuerdo al grupo PETHEMA (ANEXO 5), de los 54 pacientes con este subtipo de LMA, el 54% presentaron un riesgo intermedio. **Gráfica 6**



Gráfica 6. Riesgo clínico de Leucemia Promielocítica Aguda

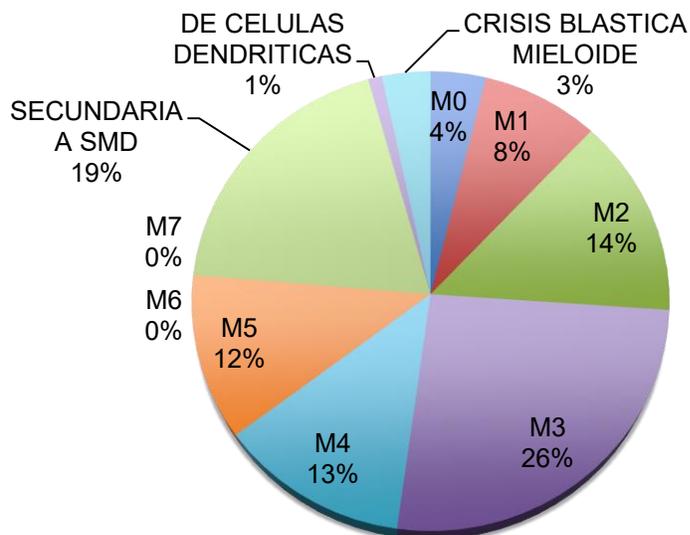
Citometría de flujo

Por citometría de flujo destaca en la LLA que 124 pacientes (64.5%) fueron del subtipo LLA común, 39 (20.3%) como pre-B, 9 (4.6%) como pro-B, etc, expresando 81 pacientes (42.1%) algún marcador aberrante. **Gráfica 7.**



Gráfica 7. Frecuencia de las Leucemias Linfoblásticas Agudas por inmunofenotipo

En la LMA el subtipo morfológico y por inmunofenotipo más encontrado fue la LMA M3 en 54 pacientes (26.0%), seguido de LMA secundaria a SMD en un 19%, LMA M2 14%, LMA M4 12.5%, LMA M5 11.5%, y, solo el 27.5% expresaron algún marcador aberrante. **Gráfica 8.**



Gráfica 8. Frecuencia de Leucemias Mieloblásticas Agudas por morfología e inmunofenotipo

DISCUSIÓN

El Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social brinda atención a los pacientes provenientes de todo el territorio nacional, principalmente habitantes de la Ciudad de México, Tabasco, Guerrero y Chiapas.

La leucemia aguda es la principal causa de ingreso en el departamento de Hematología y con patologías infecciosas asociadas o bien otras comorbilidades, lo cual conlleva una alta morbilidad y mortalidad si no es tratada adecuadamente con un diagnóstico preciso de la enfermedad.²⁷

Acorde con la edad la leucemia linfoblástica aguda es la principal neoplasia en la adolescencia y adultos jóvenes, y el subtipo mas frecuente es la leucemia aguda linfoblástica común, como se encuentra descrito en la literatura. Lo que representa un reto en el tratamiento de este grupo específico de pacientes.

En México, Rodríguez y colaboradores, en un estudio interinstitucional en seis centros hematoológicos en la región noroeste de México, determinaron una incidencia de 31.85 casos por millón de habitantes en población infantil.²⁸ En nuestro estudio, la leucemia linfoblástica aguda fue la que se diagnosticó segunda en frecuencia, después de la leucemia mieloblástica aguda.

Diversos estudios en Estados Unidos y Europa mencionan que durante la edad adulta la leucemia mieloblástica aguda es la leucemia aguda más frecuente, con un pico máximo de presentación por encima de 60 años, en nuestro estudio se obtuvo una mediana de presentación de 48 años siendo la leucemia aguda más frecuente diagnosticada, donde el subtipo LMA M3 fue el de mayor frecuencia, tal como lo marca en la literatura, de mayor casos registrados en latinos, sin embargo, notoriamente la observamos en pacientes mas jóvenes que los reportados en la literatura; este hallazgo puede ser secundario a un verdadero incremento de casos o a la implementación de nuevas herramientas diagnósticas como la citogenética y la reacción en cadena de polimerasa.²⁹ Otra diferencia importante es el mayor diagnóstico de otras variantes de leucemia mieloides aguda como la leucemia mieloblástica secundaria a Síndrome Mielodisplásico, esto puede ser atribuido a la interpretación de la morfología y una mejor citometría de flujo que permite identificar claramente el origen y cambios mielodisplásicos de la enfermedad.

Con respecto a la etiología, se puede decir que aún cuando existen estudios epidemiológicos, la información sobre factores de riesgo no es concluyente.³⁰ En nuestro estudio se encontró relación con el tabaquismo, el antecedente de cáncer en familiar de primera línea y quimioterapia previa para la leucemia mieloblástica aguda, tal como está descrito.

Otro objetivo de este estudio fue comparar las características clínicas y demográficas entre cada una de las leucemias agudas presentadas, siendo estadísticamente significativos los resultados para la edad ya que la LLA es la causa más frecuente de cáncer en la población pediátrica, e internacionalmente se reporta que la edad de presentación de las leucemias mieloides agudas es durante la séptima década de la vida,³¹ ocurriendo en nuestra población en el caso de LLA a los 35 años y para la LMA a la edad de 48 años. Son importantes también los hallazgos en cuanto a la presencia de blastos en médula ósea, rasgo característico de la LLA, así como DHL más incrementada, mayor presencia de adenopatías, esplenomegalia y síndrome de lisis tumoral, a diferencia de la LMA donde solo predominó la coagulopatía.

Dato a destacar sobre las LLA de estirpe T que si bien representa el 15-25% de los casos de LLA, en nuestro medio solo se encontró en 8 pacientes (4.1%), considerándose una enfermedad agresiva, que se relaciona con factores de riesgo desfavorables, con altas tasas de recaída y su presentación clínica incluye: infiltración extramedular a ganglios linfáticos y SNC, masas mediastinales e hiperleucocitosis;³² encontramos que 7 pacientes tenían infiltración a ganglios mediastinales, hígado y bazo, aunque no se encontró infiltración a SNC, y la hiperleucocitosis solo estuvo presente en 3 pacientes.

Otro punto importante fue el dar un riesgo clínico a nuestros pacientes para lo cual nos basamos en estudios citogenéticos ya que actualmente la Organización Mundial de la Salud, en la clasificación de las neoplasias hematológicas, emitida desde el 2008 y ahora 2016 reconoce nuevos subtipos de leucemias agudas y considera a la citogenética como un nuevo parámetro para la clasificación y el pronóstico.³³

En el caso de LLA identificar a los pacientes de riesgo alto que en nuestro medio fue el 67%, incluyendo a los pacientes con LLA de estirpe T (4.1%) y aquellos con la presencia de CrPh (6.2%), tiene impacto sobre el tratamiento, ya que a diferencia de los niños, los pacientes adultos tienen características de alto

riesgo, tasas más bajas de supervivencia a largo plazo con quimioterapia estándar, incumplimiento del tratamiento e intolerancia a la quimioterapia.³⁴ Y en cuanto a la citometría de flujo es importante identificar marcadores fenotípicos con blancos terapéuticos, como los anticuerpos Blinatumumab (anticuerpo biespecífico CD3/CD19), Inotuzumab (anti-CD22) y Rituximab u Ofatumumab (anti-CD20), así como determinar en dado momento la respuesta a tratamiento mediante enfermedad mínima residual (EMR).

Por lo tanto, la identificación CrPh tiene implicaciones importantes en la terapia: ya que puede hacer que el paciente sea de alto riesgo, puede influir en el uso temprano de alotrasplante de células hematopoyéticas (alloHCT) y posiblemente tenga un efecto beneficioso al combinar inhibidores de tirosin kinasa (TKI) como parte del régimen de quimioterapia. Así como en la LLA de estirpe T, donde se deben hacer todos los esfuerzos para remitir la enfermedad con terapias de primera línea, y se debe enfatizar la derivación temprana para alloHCT en los pacientes con características de alto riesgo, basadas en citogenética, EMR y posiblemente el fenotipo (células T tímicas tempranas).^{32, 34}

Lo mismo sucede con las leucemias mieloblásticas agudas donde la asociación de hiperleucocitosis, con marcadores fenotípicos aberrantes identificados en la citometría de flujo, cariotipo complejo y estudios moleculares juegan un papel importante para el tratamiento. De los 207 pacientes con LMA, 33 de ellos (15.9%) presentaron hiperleucocitosis al diagnóstico, 9 de estos tenían coexpresión de CD7 y 4 pacientes tuvieron cariotipo (1 de riesgo favorable y 3 de riesgo intermedio) de los cuales a uno se pudo realizar estudio molecular FLT3, resultando positivo, mostrando las 2 características de asociación con hiperleucocitosis y coexpresión de CD7, con cariotipo normal (riesgo intermedio) por lo tanto podemos concluir que los pacientes aún con cariotipo normal si se les realizaran estudios moleculares, pasarían a ser de alto riesgo, en caso de tener alguna mutación que lo determine, como es el caso de la mutación FLT3, la cual representa una de las anomalías moleculares más prevalentes en la LMA y, por lo tanto, ha demostrado ser un objetivo terapéutico, se distinguen dos tipos principales de mutaciones en pacientes con LMA de recién diagnóstico: la de duplicación Interna en tándem (ITD) que son mutaciones de ganancia de función detectadas en el 25-35% de los casos, y las mutaciones puntuales del dominio de tirosina quinasa (TKD) observadas en 5-7% de pacientes. Las mutaciones de FLT3-ITD se asocian

con una supervivencia libre de enfermedad y general más corta cuando estos pacientes se tratan con regímenes de quimioterapia convencionales solos. ³⁵

De los 74 pacientes con LMA que tenían cariotipo o algún estudio molecular y se les pudo dar un riesgo clínico, 49% fueron de riesgo intermedio, 27% riesgo favorable y 24% riesgo adverso, en base a ello cerca de un 73% (riesgo intermedio y adverso) pudieran beneficiarse de un trasplante, como lo establece la bibliografía donde los factores pronósticos incluyen, un conteo de leucocitos de $\geq 20,000 /\mu\text{L}$ al diagnóstico, clasificación de la FAB M0, M6 o M7, $<50\%$ de positividad para mieloperoxidase (MPO), falla de inducción inicial a la quimioterapia, citogenética de riesgo intermedio (cariotipo normal, + 8, + 6, + 21, - Y, del [12p]), citogenética de bajo riesgo [anormalidad del cromosoma 5 o 7, anomalía del 11q23, ≥ 3 anomalías, t (6; 9), t (9; 22), etc. Los factores de riesgo moleculares también deben considerarse, especialmente si un paciente exhibe un cariotipo normal. ³⁵ Ya que durante décadas, la terapia de inducción estándar ha consistido en infusión continua de citarabina de 7 días combinada con tres bolos diarios de antraciclina (7+3), sin embargo ha surgido un cambio fundamental hacia la terapia dirigida, y actualmente se utilizan nuevos tratamientos como CPX-351 y Gemtuzumab ozogamicina (anti-CD33); Midostaurin y Enasidenib, que son agentes dirigidos molecularmente para pacientes con mutaciones en tirosina quinasa 3 (FLT3) e isocitrato deshidrogenasa (IDH), respectivamente. ^{37,38}

CONCLUSIONES

Este estudio presenta la prevalencia de las diferentes variantes de leucemia aguda diagnosticadas en nuestro medio mediante morfología y citometría de flujo, además recientemente se incorporaron estudios de citogenética, con el apoyo de la industria y proyectos de investigación ya que en todo el IMSS no se cuenta con el estudio de cariotipo requerido para establecer el factor pronóstico de la enfermedad y en específico de la leucemia mieloblástica aguda.

En los resultados se observa una diferencia significativa entre los subtipos de leucemia aguda, siendo mas frecuente la leucemia mieloblástica aguda, con una mediana de edad de 48 años, con el subtipo mas frecuente la LMA M3, de los pacientes a los que se realizo cariotipo o algún estudio molecular 49% presentaron riesgo intermedio, 27% favorable y 24% adverso. En cuanto a la leucemia linfoblástica aguda fue la segunda en frecuencia, con una mediana de edad de 35 años, el subtipo mas frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda común, 129 (67%) fueron de riesgo alto y 6% presentaron CrPh (+).

Por otra parte resulta urgente evaluar alternativas de detección oportuna, caracterización específica de cada variante de leucemia, asi como su riesgo citogenético, lo que pondrá de manifiesto nuevas estrategias de tratamiento, incrementando el costo, ya que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas puede ser la opción de tratamiento ideal para pacientes de riesgo alto, leucemias linfoblásticas de estirpe T, leucemias linfoblásticas con CrPh (+), leucemias en recaídas tempranas, asi como el uso concomitante de quimioterapia con anticuerpos monoclonales como Rituximab e ITK.

Y para el caso de LMA un aspecto muy importante es favorecer la investigación institucional a fin de mejorar e implementar el desarrollo de la citogenética y técnicas moleculares, permitiendo en un momento dado identificar pacientes de riesgo alto, surgiendo un cambio fundamental hacia la terapia dirigida con anticuerpos monoclonales o agentes dirigidos molecularmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaushansky M.D, Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2016; Capítulo 91 y 88.
2. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012
www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2016
4. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology Version 1.2016
5. Hoelzer D, Bassan R. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016.
6. Faderl S, Jeha S, Kantarjian H. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003; 98 (7): 1337-1354.
7. Mathisen M, Kantarjian H. Acute lymphoblastic leukemia in adults: encouraging developments on the way to higher cure rates. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(12):2592-2600.
8. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2010; 116: 1165-1176.
9. Linet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, *et al*. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0–19 years. *Int. J. Cancer* 2016; 138: 1862–1874.
10. Shahab F, Raziq F. Clinical presentations of acute leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Jul;24(7):472-6.
11. 2006 WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4 Edition. 
12. Litzow MR and Heyman M. American Society of Hematology Self-Assessment Program. Sixth edition. 2016. 531-545.
13. Parikh SA, Litzow MR. Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: therapies under development. *Future Oncol*. 2014;10:2201-2212.
14. Shahab F, Raziq F. Clinical presentations of acute leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Jul;24(7):472-6.

15. Alghamdi IG, Hussain II, Alghamdi MS, Dohal AA, El-Sheemy MA. The incidence of leukemia in Saudi Arabia. Descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Cancer Registry 2001-2008. *Saudi Med J*. 2014 Jul;35(7):674-83.
16. Parodi S, Santi I, Marani E, Casella C, Puppo A, Garrone E, et al. Lifestyle factors and risk of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2016.
17. Dahl G, Wiemels J. What Causes Leukemia? *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1123-1124.
18. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia Version 1.2016
19. James W. Vardiman, Juergen Thiele et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114; 937-951.
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
21. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet*. 2013;381(9865):484-495.
22. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-1152. [SEP]
23. Smith B, Stein E. American Society of Hematology Self-Assessment Program. Sixth edition. 2016. 521-528.
24. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardization system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;20:4515-4523.
25. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*; 2016:127 2391-2405
26. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome. *Blood* 115:5137-5146, 2010

27. González WM, Olarte I, Gutiérrez M, Montaña E, Martínez C, Ramos C. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (2): 167-171.
28. Rodríguez L, González-Llano O, Mancías C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias en el noreste de México. Rev Hematol Mex 2010;11(2):78-81.
29. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2011;29(5): 495-503.
30. Tirado L, Mohar A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. Cancerología 2007; 2: 109-120.
31. Santoyo A, Ramos CO, Saavedra A, González L, Martínez A, Olarte I, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. Gac Med Mex. 2016;152:208-12
32. Marks DI, Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. Blood. 2017;129:1134-1142.
33. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20):2391-2405.
34. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. Leuk Lymphoma. 2017;26:1-18
35. Assi R, Ravandi F. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Choosing the best when the optimal does not exist. Am J Hematol. 2017
36. Akiyoshi T. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Int J Hematol. 2018;
37. Perl AE. The most novel of the novel agents for acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2018;25(2):81-89.
38. Menghrajani K, Tallman MS. New therapeutic strategies for high-risk acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2018;25(2):90-94.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: **Epidemiología de las Leucemias Agudas del Adulto**, que se llevara a cabo en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI,

El propósito del estudio es comparar los datos demográficos y los exámenes de laboratorio de los pacientes con leucemias linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, determinar el riesgo al diagnóstico y determinar la prevalencia de cada una de las leucemias agudas en nuestra población. Usted está siendo invitado al igual que otras personas que tienen alguna de estas dos enfermedades y son derechohabientes del IMSS. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Su participación consiste en permitirnos analizar los datos clínicos y estudios de laboratorio registrados en su expediente clínico, así como revisión y análisis de estudios especiales que se realizaron para el diagnóstico de su enfermedad.

La evaluación clínica que realizaremos no implica ningún riesgo para usted ya que la totalidad de los datos serán obtenidos del expediente clínico y de los censos relacionados.

El beneficio de su participación en este estudio nos ayudará a conocer mejor las características clínicas con la que debutan los pacientes con leucemias agudas del adulto.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, **de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados perimitarán predecir factores de mal pronóstico asociados al diagnóstico de leucemias agudas.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (**nombre, teléfono y dirección**), al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación puede comunicarse con el Dr. Juan Fernando Perez Rocha o con la Dra. Zaida Borrego González al teléfono 55) 5627 69 00 Extensión 21410.

Y en caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

ANEXO 2

CLASIFICACIÓN DE LA FAB PARA LMA

FAB	DENOMINACIÓN	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS
M0	Indiferenciada	3%	< 3% de blastos MPO +
M1	Sin maduración	15-20%	>3% blastos MPO+, sin maduración
M2	Con maduración	25-30%	Blastos 30-89%; >3% blastos MPO+, >10% con granulación. Bastones Auer frecuentes
M3	Promielocítica	10-15%	>30% promielocitos atípicos. Fuerte positividad a MPO. Múltiples Bastones Auer. Variedad hipogranular o microgranular (M3v)
M4	Mielomonocítica	25%	>30% de blastos mieloides; >20% de monoblastos y células monocitoides atípicas (esterasas inespecíficas +). Variedad con eosinofilia (M4Eo)
M5	Monoblástica	10%	>80% de infiltración monocitaria: monoblastos (M5a) o promonocitos (M5b). Esterasa +. Mieloblastos <20%
M7	Eritroleucemia	2-5%	Eritroblastos >50%. >30% de blastos
M7	Megacariocítica	3%	>30% de blastos. Megacarioblastos. Mielofibrosis asociada

ANEXO 3

CLASIFICACIÓN DE LMA SEGÚN LA OMS 2008

CATEGORIAS

Leucemia Mieloide Aguda con anomalías citogenéticas recurrentes.

LMA con AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LMA con inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
LMA M3 t(15;17)(q22;q12); PML-RARA*
LMA con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
LMA con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
LMA con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
Entidad provisional: LMA con mutación NPM1
Entidad provisional: LMA con mutación CEBP

Leucemia Mieloide Aguda con cambios relacionados con mielodisplasia

LMA con displasia multilineal
LMA con síndrome mielodisplásico previo

Neoplasias Mieloides Relacionadas a Tratamiento

LMA relacionada a agentes alquilantes
LMA relacionada a epipodofilotoxinas

Leucemia Mieloide Aguda, sin otra causa especificada

LMA no diferenciada
LMA con diferenciación mínima
LMA con maduración
Leucemia Mielomonocítica Aguda
Leucemia Monocítica Aguda
Leucemia Eritroide Aguda
Leucemia Megacariocítica Aguda
Leucemia Basofílica Aguda
Mielofibrosis con panmielosis aguda

Sarcoma Mieloide

Mieloproliferativo relacionado a Síndrome de Down

Mielopoyesis anormal transitoria
Leucemia Mieloide asociada a Síndrome de Down

Neoplasia de células dendríticas; blastos plasmocitoides

Leucemias Agudas de Linaje Ambiguo

Leucemia Indiferenciada Aguda
Leucemia Aguda con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
Leucemia Aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); MLL rearranged
Leucemia Aguda Bifenotípica B/mieloide
Leucemia Aguda Bifenotípica T/mieloide
Entidad provisional: Natural Killer (NK)-Leucemia/linfoma de células linfoblásticas

ANEXO 4

RIESGO CLINICO DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS DE ACUERDO A MRC

(Medical Research Council)

MRC	ANORMALIDAD CITOGENETICA
FAVORABLE	t(15;17)(q22;q21), t(8;21)(q22;q22), inv(16)/t(16;16)(p13;q22)
INTERMEDIO	Alteraciones no clasificadas como riesgo adverso o favorable
ADVERSO	abn(3q) [excluye(3;5)], inv(3)/t(3;3)(q21;q26) add(5q), del(5q), 25, 27, add(7q)/del(7q), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11-13;q23), t(11q23) [excluye t(9;11) and t(11;19)], t(9;22)(q34;q11)

ANEXO 5

CLASIFICACION DE RIESGO DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA SEGUN EL GRUPO PETHEMA (Programa Espa.o I de Tratamiento en Hematología) Y GIMEMA

(Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto)

Leucocitos	Plaquetas	Riesgo
<10.000/mm ³	>40.000/mm ³	Bajo
<10.000/mm ³	≤40.000/mm ³	Intermedio
≥10.000/mm ³		Alto

ANEXO 6

CORRELACION DE GENES CON EL CARIOTIPO, FENOTIPO Y PRONOSTICO DE LMA

Gen	Tipo de proteína	Clase de mutación	Cariotipo asociado	Fenotipo (FAB) comúnmente asociado	Pronóstico	Mutaciones adicionales asociadas
RUNX1-RUNX	Factor de transcripción	Clase II	t(8;21)(q22;q22)	M2	Bueno	Mutaciones en KIT
CBFB-MYH11	Factor de transcripción	Clase II	inv(16)(p13.1q22)	M4v	Bueno	Mutaciones en KIT
PML-RARA	Factor de transcripción	Clase II	t(15;17)(q22;q12)	M3	Bueno	Mutaciones en FLT3
MLLT3-MLL	Remodelador de la cromatina	Clase II	t(9;11)(p22;q23)	M4 y M5	Intermedio	—
DEK-NUP214	Factor de transcripción y nucleoporina	Clase II	t(6;9)(p23;q34)	M2 y M4	Malo	Mutaciones en FLT3
RPN1-EVI1	Factor de transcripción	Clase I	inv(3)(q21q26.2)	M1, M4 y M7	Malo	—
RBM15-MKL1	Factor de transcripción	Clase II	t(1;22)(p13;q13)	M7	Malo	—
FLT3	Receptor tirosina cinasa	Clase I	Normal, t(15;17)(q22;q12) y t(6;9)(p23;q34)	M3, M4 y M5	Malo	Mutaciones en NPM1 y DNMT3a
NPM1	Histona chaperona	Clase II (?)	Normal	M4 y M5	Bueno	Mutaciones en FLT3
CEBPA	Factor de transcripción	Clase II	Normal	M0 y M2	Bueno	Mutaciones en FLT3

ANEXO 7

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA"
SERVICIO DE HEMATOLOGIA

TITULO DEL PROTOCOLO: EPIDEMIOLOGIA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DEL ADULTO

1				FOLIO	
2				Fecha (dd/mm/aa)	____/____/____
3	Nombre: _____ <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s) </div>				
	NSS: _____				
4	Edad: _____ años cumplidos	6	Género: 1.- Hombre () 2.- Mujer ()		
7	DIAGNOSTICO: 1.- LMA () 2.- LLA ()	8	IMC: _____		
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA			LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA		
COMORBILIDADES (MARCAR CON UNA X) Refiera si tiene alguno de los siguientes padecimientos: 1= Infarto al miocardio () 2= Enfermedad vascular periférica () 3= Enfermedad vascular cerebral () 4= Demencia () 5= Enfermedad pulmonar crónica () 6. Enfermedad del tejido conectivo () 7. Enfermedad ulcerosa () 8. Enfermedad hepática leve () 9. Diabetes (sin complicaciones) () 10. Diabetes con daño a órgano blanco () 11. Hemiplejía () 12. Enfermedad Renal () 13. Tumor sólido secundario (no metastásico) () 14. Leucemia () 15. Linfoma, mieloma múltiple () 16. Enfermedad hepática moderada () 17. Tumor sólido secundario metastásico () 18. Sida () 19. Insuficiencia Cardíaca Congestiva () 20. Ninguna ()			COMORBILIDADES (MARCAR CON UNA X) Refiera si tiene alguno de los siguientes padecimientos: 1= Infarto al miocardio () 2= Enfermedad vascular periférica () 3= Enfermedad vascular cerebral () 4= Demencia () 5= Enfermedad pulmonar crónica () 6. Enfermedad del tejido conectivo () 7. Enfermedad ulcerosa () 8. Enfermedad hepática leve () 9. Diabetes (sin complicaciones) () 10. Diabetes con daño a órgano blanco () 11. Hemiplejía () 12. Enfermedad Renal () 13. Tumor sólido secundario (no metastásico) () 14. Leucemia () 15. Linfoma, mieloma múltiple () 16. Enfermedad hepática moderada () 17. Tumor sólido secundario metastásico () 18. Sida () 19. Insuficiencia Cardíaca Congestiva () 20. Ninguna ()		
BIOMETRIA HEMATICA AL DIAGNÓSTICO 1= Hemoglobina 2= Leucocitos 4= Plaquetas			BIOMETRIA HEMATICA AL DIAGNÓSTICO 1= Hemoglobina 2= Leucocitos 4= Plaquetas		
COAGULOGRAMA Y DESHIDROGENASA LACTICA 1. Tiempo de protrombina ANORMAL SI__ NO __ 2. Tiempo de tromboplastina SI__ NO __ 3. Fibrinógeno SI__ NO __ 4. Valor de DHL			COAGULOGRAMA Y DESHIDROGENASA LACTICA 1. Tiempo de protrombina SI__ NO __ 2. Tiempo de tromboplastina SI__ NO __ 3. Fibrinógeno SI__ NO __ 4. Valor de DHL		
PORCIENTO DE BLASTOS EN MEDULA OSEA _____ SINDROME DE LISIS TURMORAL AL DIAGNOSTICO _____ (SI-NO) INMUNOFENOTIPO _____ Marcador aberrante SI__ NO _____			PORCIENTO DE BLASTOS EN MEDULA OSEA _____ SINDROME DE LISIS TURMORAL AL DIAGNOSTICO _____ (SI-NO) INMUNOFENOTIPO _____ Marcador aberrante SI__ NO _____		
INFILTRACION EXTRAMEDULAR Bazo _____ (SI-NO) Hígado _____ (SI-NO) Piel _____ (SI-NO) SNC _____ (SI-NO) Encías _____ (SI-NO)			INFILTRACION EXTRAMEDULAR Bazo _____ (SI-NO) Hígado _____ (SI-NO) Piel _____ (SI-NO) SNC _____ (SI-NO) Encías _____ (SI-NO)		
CARIOTIPO (MACAR CON UNA X) SI__ NO____ Descripción _____			CARIOTIPO (MACAR CON UNA X) SI__ NO____ Descripción _____		
RIESGO (MARCAR CON UNA X) Alto _____ Intermedio _____ Favorable _____			RIESGO (MARCAR CON UNA X) Alto riesgo _____ Riesgo estándar _____		