



**CARACTERIZACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE MONTERÍA**

GLORIA VANESSA MENCO RIVERO

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. Y C.
AÑO 2021**

**CARACTERIZACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE MONTERÍA**

GLORIA VANESSA MENCO RIVERO
Pediatría

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Pediatría

TUTORES

FABIO JAVIER MOLINA MORALES
MD. Esp. Hematología pediátrica

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON
MD. M. Sc. Salud Pública

UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. Y C.
AÑO 2021

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T. y C., Julio de 2021



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 16 de Julio de 2021

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado “**CARACTERIZACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE MONTERÍA**”, realizado por la estudiante **GLORIA VANESSA Menco Rivero**, para optar el título de **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Gloria Menco Rivero

GLORIA VANESSA Menco RIVERO

CC: 1143123153

Programa de Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 16 de Julio de 2021

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado “**CARACTERIZACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE MONTERÍA**”, realizado por la estudiante **GLORIA VANESSA MENCO RIVERO**, para optar el título de **Especialista en Pediatría**, bajo la asesoría del **Dr. FABIO JAVIER MOLINA MORALES**, y asesoría metodológica del **Dr. ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Gloria Monco Rivero

GLORIA VANESSA MENCO RIVERO

CC: 1143123153

Programa de Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

En primer lugar, quiero agradecer al Dios de los cielos, a Jesús de la Misericordia y a nuestra amada Madre María, por regalarme esta oportunidad tan maravillosa de poder cuidar, ayudar, consentir y brindarle todo mi amor, a través de mis bases espirituales y mis conocimientos adquiridos a los seres más nobles que tiene la humanidad: LOS NIÑOS. Por ellos y para ellos éste y todos mis proyectos profesionales de ahora en adelante y hasta que Dios lo permita. A esos padres que regalaron esa fortaleza y ese ánimo de manera inagotable. A mi familia y amigos que complementan excepcionalmente éstos logros de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente a Dios y Jesús de la Misericordia, porque fue su voluntad permitirme alcanzar este logro tan valioso para mi vida. Ésta oportunidad que me han dado es de valor incalculable.

A mis amados padres, porque sin sus oraciones, sin sus palabras de aliento, sin su amor incondicional, esto no hubiese sido tan llevadero.

A todos mis familiares y amigos, que de alguna u otra manera aportaron ese granito de arena, indispensable, para ir avanzando poco a poco en éste proceso, con todas las adversidades y contratiempos que se fueron presentando a lo largo del camino. A ellos mil gracias, no es necesario mencionar sus nombres, ellos saben quiénes son y el Dios de la vida también lo sabe.

A mi amado compañero, a quién tuve la oportunidad de acompañar en este mismo proceso. Ese amor, esa paciencia y ese apoyo, fueron fundamentales y especiales en uno de los momentos más representativos de nuestras vidas.

A la universidad del Sinú seccional Cartagena por darme la oportunidad de formarme en la que para mí es la mejor de las especialidades de la Medicina: *Pediatría*. Y a esos docentes, mis profes, mis maestros, mi sostén académico inigualable durante toda mi especialización; cuánto los admiro, cuánto los aprecio, no me alcanzará para agradecerles todo lo que hicieron por mí, los llevo siempre en mi corazón.

CARACTERIZACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE MONTERÍA

CHARACTERIZATION OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN PEDIATRIC PATIENTS FROM MONTERÍA

Menco Rivero Gloria Vanessa ¹, Molina Morales Fabio Javier ², Ramos Clason Enrique Carlos ³.

(1) *Médico. Residente III año especialidad en Pediatría. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.*

(2) *MD. Esp. Hemato Oncología Pediátrica. IMAT- Oncomédica, Montería, Colombia.*

(3) *MD. M.Sc. Salud Pública. Coordinador de investigaciones de posgrados médico-quirúrgicos. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.*

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda comprende un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la transformación clonal maligna de una célula madre o progenitora hematopoyética. En los EEUU la incidencia alcanza un máximo de 12 casos por millón a los 2 años de edad y disminuye a un nadir de aproximadamente 3,8 casos por millón a los 9 años de edad. En la ciudad de Montería desde hace 18 años se encuentra prestando sus servicios IMAT Oncomédica, centro especializado para la atención de la patología oncológica y cardiovascular, único en la región Cordobesa y hasta la fecha no se dispone de un estudio publicado que evidencia las características de los pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda.

Objetivos: Caracterizar la leucemia mieloide aguda en la población pediátrica del centro de referencia de la región Caribe en Oncología y Cardiología IMAT-Oncomédica de Montería-Colombia desde enero del año 2015 hasta diciembre del año 2020.

Métodos: El presente es un estudio descriptivo trasversal retrospectivo que tomo como población las historias clínicas de los pacientes adscritos al servicio de hematooncología pediátrica en el periodo comprendido desde enero del año 2015 hasta diciembre del año 2020, a los cuales se les evaluó las variables de edad, sexo, régimen de seguridad social, enfermedad mínima residual al día 15, condiciones heredadas, condiciones adquiridas, hibridación fluorescente in situ (FISH) para la translocación 15;17, infiltración a Sistema Nervioso Central, en el sexo masculino infiltración a testículo, exposición a agentes quimioterapéuticos, recaída, mortalidad y fase del tratamiento en la cual ocurrió el fallecimiento. Se realizó análisis descriptivo de variables cualitativas y cuantitativas.

Resultados: Se analizaron 23 pacientes, de los cuales el 52.2% niños y el 47.8% niñas, con una media de edad de 11 (RIC 8 – 15). El 43.5% correspondió al régimen de seguridad social contributivo y el 56.5% al régimen subsidiado. En cuanto a las condiciones heredadas el síndrome de Down representó el 13% y la Neurofibromatosis tipo 1 el 4,3% para un total de 17,4% de pacientes con condiciones heredadas. En condiciones adquiridas sólo se observó el síndrome mielodisplásico en un 4.3%. Ningún paciente tuvo exposición previa a agentes quimioterapéuticos. La buena respuesta

al día 15 de tratamiento que equivale a una MRD $<0,01$ se encontró en el 60,9% y la mala respuesta al día 15 de tratamiento que equivale a una MRD $>0,01$ se encontró en el 8,7% de la muestra. 8.7% de los pacientes tenían presente la translocación 15;17 demostrada por FISH y 56,5% no la tenían presente. El 8.7% tuvo infiltración a Sistema Nervioso Central y el 8.3% infiltración a testículo. La recaída se observó en el 17,4% de los pacientes y el 56.5% falleció. El 26.1% de los pacientes falleció antes de iniciar la quimioterapia y el 13% en fase de inducción.

Conclusiones: El comportamiento epidemiológico de la Leucemia Mieloide Aguda sigue patrones similares a los descritos en la literatura mundial con respecto al sexo, la edad, condiciones heredadas y adquiridas, enfermedad mínima residual al día 15, recaídas, entre otros; sin embargo, existen algunas diferencias en cuanto a algunos antecedentes de los pacientes y a mortalidad. Por lo tanto, es indispensable seguir el estudio de esta patología, y llevar a cabo ensayos de manera eficiente para en un futuro poder obtener mejores resultados y continuar el conocimiento de la Leucemia Mieloide Aguda en nuestra población.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, cáncer infantil, mortalidad.

SUMMARY

Introduction: Acute myeloid leukemia comprises a heterogeneous group of disorders characterized by malignant clonal transformation of a hematopoietic stem or progenitor cell. In the United States, the incidence peaks at 12 cases per million at 2 years of age and decreases to a nadir of approximately 3.8 cases per million at 9 years of age. In the city of Montería for 18 years, IMAT Oncomédica has been providing its services, a specialized center for the care of oncological and cardiovascular pathology, unique in the Cordovan region and to date there is no published study that evidences the characteristics of the pediatric patients with Acute Myeloid Leukemia.

Objective: To characterize acute myeloid leukemia in the pediatric population of the reference center of the Caribbean region in Oncology and Cardiology IMAT-Oncomédica de Montería-Colombia from January 2015 to December 2020.

Methods: This is a retrospective cross-sectional descriptive study that took as a population the medical records of the patients assigned to the pediatric hemato-oncology service in the period from January 2015 to December 2020, in which the age variables were evaluated, sex, social security scheme, minimal residual disease at day 15, inherited conditions, acquired conditions, fluorescent in situ hybridization (FISH) for translocation 15; 17, infiltration to the Central Nervous System, in males infiltration to testis, exposure to chemotherapeutic agents, relapse, mortality, and phase of treatment in which death occurred. Descriptive analysis of qualitative and quantitative variables was carried out.

Results: 23 patients were analyzed, of which 52.2% boys and 47.8% girls, with a mean age of 11 (IQR 8-15). 43.5% corresponded to the contributory social security scheme and 56.5% to the subsidized scheme. Regarding inherited conditions, Down syndrome represented 13% and Neurofibromatosis type 1 4.3% for a total of 17.4% of patients with inherited conditions. In acquired conditions, myelodysplastic syndrome was only observed in 4.3%. No patient had prior exposure to chemotherapeutic agents. The good response on day 15 of treatment, equivalent to an MRD <0.01 , was found in 60.9% and the poor response on day 15 of treatment, equivalent to an MRD >0.01 , was found in 8.7%. % of the sample. 8.7% of the patients had translocation 15 and 17 demonstrated by FISH present and 56.5% were not present. 8.7% had infiltration to the Central Nervous System and 8.3% infiltration to the testis. Relapse was observed in 17.4% of the patients and 56.5% died. 26.1% of the patients died before starting chemotherapy and 13% in the induction phase.

Conclusions: The epidemiological behavior of Acute Myeloid Leukemia follows patterns similar to those described in the world literature with respect to sex, age, inherited and acquired conditions, minimal residual disease at day 15, relapses, among others; however, there are some differences regarding some of the patients' antecedents and mortality. Therefore, it is essential to continue the study of this pathology, and to carry out trials efficiently in order to obtain better results in the future and to continue the knowledge of Acute Myeloid Leukemia in our population.

Key Words: Leukemia Myeloid Acute, childhood cancer, mortality

INTRODUCCIÓN

Los cánceres infantiles no son muy frecuentes, pero son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños menores de 15 años. Las neoplasias malignas infantiles más frecuente incluyen las leucemias, seguido de tumores cerebrales y linfomas. La leucemia mieloide aguda es un grupo heterogéneo de leucemias que resultan de la transformación clonal de precursores hematopoyéticos de linaje mieloide, eritroide y megacariocítico, mediante la adquisición de reordenamientos cromosómicos y mutaciones genéticas múltiples. Puede ocurrir a cualquier edad, pero la incidencia es mayor durante la adolescencia; el sexo masculino se ve afectado con tanta frecuencia como el sexo femenino. La leucemia congénita (que ocurre durante las primeras 4 semanas de vida) es principalmente leucemia mieloide aguda. (1,2)

La leucemia mieloide aguda es un trastorno raro en los niños, representando según diferentes literaturas de un 15 a 25% de la leucemia infantil, mucho menos común que la leucemia linfoblástica aguda la cual representa el mayor porcentaje en la infancia. Aproximadamente 500 niños al año en los Estados Unidos desarrollan leucemia mieloide aguda. Según datos del Surveillance, Epidemiology and End Results Program of the National Cancer Institute (SEER), la incidencia alcanza un máximo de 12 casos por millón a los 2 años de edad y disminuye a un nadir de aproximadamente 3,8 casos por millón a los 9 años de edad. La incidencia comienza a aumentar nuevamente después de los 9 años de edad y alcanza un máximo de aproximadamente 9 casos por millón a los 16 años de edad. De acuerdo con la International Association of Cancer Registries, la mayor incidencia de leucemia mieloide aguda en pediatría ocurre en la población Maori de Nueva Zelanda con una estandarizada incidencia de 14,4 por millón. (3–6) En Colombia, son pocos los estudios que caracterizan la leucemia mieloide aguda en pediatría. Según un estudio publicado por el Instituto Nacional de Salud, en Cali, esta enfermedad tiene una tasa ajustada de entre 6,7 y 7,9 caso por millón de habitantes en menores de 15 años. En Bogotá, la Secretaría de Salud informó en 2013 una proporción de incidencia de para leucemia mieloide aguda en menores de 18 años de 14 por

millón. En el informe de vigilancia del comportamiento del cáncer infantil en Bogotá durante 2013, se encontraron 147 casos de leucemias agudas en menores de 18 años, de las cuales 28 (19%) fueron leucemias mieloides. No se encontraron estudios que reporten porcentaje de mortalidad en pediatría en el país. (7–9)

En la ciudad de Montería desde hace 18 años se encuentra prestando sus servicios IMAT Oncomedica, centro especializado para la atención de la patología oncológica y cardiovascular, único en la región Cordobesa y hasta la fecha no se dispone de un estudio publicado que evidencia las características de los pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Aguda, por lo anterior se desarrolló el presente estudio cuyo objetivo fue el de mostrar las características de la Leucemia Mieloide Aguda en pacientes pediátricos de este Centro de referencia a nivel Regional que además maneja pacientes provenientes de otros sitios aledaños, y la relación de estos hallazgos con lo descrito en la literatura médica mundial. Todo esto con el fin de mejorar nuestros conocimientos, estableciendo una base para la realización de nuevos estudios que permitan en el futuro determinar la posibilidad de un mejor enfoque y tratamiento en el apoyo de estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del presente estudio se plantea como un estudio observacional, descriptivo, de carácter retrospectivo, en el cuál se incluyeron a pacientes pediátricos con el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, diagnosticados y tratados en una institución de cuarto nivel de atención, en la ciudad de Montería - Córdoba – Colombia, en un período de 72 meses (6 años), entre el 1ero de Enero del año 2015 hasta el 31 de Diciembre del año 2020.

La población sujeta a estudio fueron los pacientes menores de 18 años manejados por leucemia mieloide aguda en el Instituto Médico de Alta Complejidad IMAT – Oncomédica en el período mencionado previamente, los cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: ser pacientes menores de 18 años quienes ingresaron a la institución por el servicio de urgencias o el servicio de hospitalización con cuadro clínico sugestivo de cáncer y se les confirmó diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Todos los pacientes contaron con inmunofenotipo obtenido por citometría de flujo que confirmó el diagnóstico de leucemia mieloide aguda y se encontraran en tratamiento para leucemia mieloide aguda en la institución. A su vez se excluyeron los pacientes que: tenían diagnóstico de ingreso al servicio de urgencias y/o hospitalización de sospecha de leucemia y que al final se concluyó por inmunofenotipo que no se trató de leucemia mieloide aguda sino de otro tipo de leucemia (ej: leucemia linfoblástica aguda); pacientes ingresados a la institución que se les realizó diagnóstico de leucemia mieloide aguda y NO se les inicia y/o no se continúa tratamiento en la institución ya sea porque el paciente y sus familiares rechazaron el servicio o por la necesidad de remitirlo a otro centro; y por último, pacientes quienes ingresaron con diagnóstico y tratamiento iniciado de manera extrainstitucional. La población a estudio se identificó a partir de la base de datos suministrada por la institución con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda y se obtuvieron los datos de las variables a partir de las historias clínicas.

En todos los sujetos seleccionados se revisaron las historias clínicas y se indagaron los datos sociodemográficos de edad, sexo y seguridad social. Como datos asociados a la enfermedad se indagó: algunas condiciones heredadas del paciente y algunas condiciones adquiridas, exposición previa al diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda a agentes quimioterapéuticos, la respuesta al día 15 a partir del inicio del tratamiento según la enfermedad mínima residual obtenida por citometría de flujo, presencia o no de translocación 15;17 a través de Hibridación Fluorescente in Situ (FISH), la presencia o no de infiltración a Sistema Nervioso Central, en el caso de los varones la presencia o no de infiltración a testículo, si hubo recaída de la enfermedad, si el paciente falleció durante el periodo que se realizó el estudio y si falleció, en qué fase de quimioterapia o de la evolución de la enfermedad ocurrió. Estos datos fueron tabulados en una hoja de Microsoft Excel 2016 para su posterior análisis con Epi Info v 7.2.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó por medio de frecuencias y porcentajes; en cuanto a las variables cuantitativas, se utilizó como medidas de tendencia central la mediana (Me) con sus rangos inter-cuartílicos (RIC) por la naturaleza no paramétrica de estas variables estimada por la prueba de Shapiro Wilk.

RESULTADOS

En el período de estudio se identificaron 23 niños con Leucemia Mieloide Aguda, distribuidos entre los años 2015 y 2020. La mayor frecuencia se observó en el año 2019 con 26,1% seguido del 2016 con 21,7%, el resto de años tuvieron igual proporción con 17,4% cada uno. La mediana de edad de los niños fue de 11 años (RIC: 8 – 15). El sexo masculino fue el más frecuente con 52,2%. El régimen de seguridad social más frecuente fue el subsidiado con 56,5%, el porcentaje restante correspondió al régimen contributivo, **Tabla 1**.

Al evaluar las características clínicas de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda se encontró que el 17,4% refirieron una condición heredada siendo el Síndrome de Down la más frecuente con 13%, también se observó en menor proporción la Neurofibromatosis tipo 1 con el porcentaje restante. Por su parte el Síndrome Mielodisplásico fue la única condición adquirida descrita en la muestra. Ninguno de los pacientes tuvo exposición a quimioterapia previo al diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda. La respuesta al día 15 de iniciado el tratamiento medido por citometría de flujo fue favorable en el 60,9% de los pacientes con una enfermedad mínima residual (MDR) $<0,01$, la respuesta desfavorable se observó en un 8,7% con una enfermedad mínima residual (MDR) $>0,01$ y el porcentaje restante no fue posible evaluarlo debido a que fallecieron antes de llegar al día 15 de iniciado el tratamiento. La medición del FISH (Hibridación Fluorescente in Situ) para translocación 15;17 se realizó en 15 pacientes siendo positivo en 8,7%, negativo en el 56,5% y no realizado en el 34,8% de los pacientes por fallecimiento. De los pacientes de la muestra se logró estudiar la infiltración a Sistema Nervioso Central a 18 pacientes la cual se observó en el 8,7%, los pacientes que no pudieron ser estudiados antes de su muerte fue debido a inestabilidad hemodinámica. En los niños se observó una infiltración testicular del 8,3%. La recaída de la enfermedad se observó en el 17,4% de los pacientes y la muerte por Leucemia Mieloide Aguda en el 56,5%, identificando que la fase de la quimioterapia al momento de la muerte en la cual se encontraba el paciente más frecuente fue la inducción con 26,1% seguido de recaída en 13%, terapia paliativa en el 8,7%, también se observó muerte

en el periodo de consolidación y en un paciente que no alcanzó a recibir quimioterapia, **Tabla 2**.

DISCUSIÓN

Las leucemias son enfermedades clonales y adquiridas de la célula madre hematopoyética o precursora ya comprometida con líneas linfoides o mieloides. Su clasificación se basa en criterios morfológicos, la expresión de marcadores de membrana, y el estudio de los reordenamientos de genes receptores que caracterizan la etapa de diferenciación de las células de la leucemia. La leucemia mieloide aguda infantil es una enfermedad rara y heterogénea, con una incidencia de 7 casos por millón de niños menores de 15 años. En los países de ingresos altos, la terapia intensiva en conjunto con cuidados de apoyo eficaces ha aumentado las tasas de supervivencia hasta aproximadamente el 70%. La incidencia de la Leucemia Mieloide Aguda es similar para todos los grupos de edad pediátrica, independientemente del género, en éste estudio el mayor porcentaje fue para el sexo masculino, pero la diferencia con el sexo femenino no fue significativa. (10–12)

La Leucemia Mieloide Aguda es la más frecuente de las neoplasias secundarias de la infancia y si bien se desconoce la etiología, existe una asociación con ciertos factores predisponentes con porcentajes variables. Hay una amplia gama de defectos cromosómicos y genéticos hereditarios y síndromes de insuficiencia de médula que predisponen al desarrollo de ésta patología. Algunos de los síndromes de predisposición a la leucemia mieloide aguda más comunes incluyen trisomía 21 (síndrome de Down), anemia fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Shwachman-Diamond y síndrome de Kostmann (neutropenia congénita grave). El síndrome de Down se asocia con un riesgo de leucemia de 10 a 20 veces mayor, así como una alta incidencia de desarrollo de trastorno mieloproliferativo transitorio en los primeros 3 meses de vida que se asemeja a la leucemia mieloide aguda, pero en la mayoría de los casos la enfermedad se somete a resolución espontánea. (10,13–15) En nuestro estudio se observó que el Síndrome de Down es la condición heredada más frecuente en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda.

La Leucemia Mieloide Aguda se ha asociado además con varias afecciones adquiridas, incluida la anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, síndrome mieloproliferativo trombocitopenia amegacariocítica adquirida y hemoglobinuria nocturna paroxística. En cuanto a exposición ambiental: radiación ionizante, agentes quimioterapéuticos alquilantes, agentes quimioterapéuticos de epidofilotoxina se han asociado con el desarrollo de ésta patología. (14,16–18) En nuestro estudio, sólo 1 paciente tenía antecedente de Síndrome Mielodisplásico previo al diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda, no observándose en la muestra ninguna de las otras enfermedades adquiridas reportadas en la literatura; y ninguno tuvo antecedentes previos de uso de agentes quimioterapéuticos, lo que contrasta con lo documentado en la literatura refiriéndose a la Leucemia Mieloide Aguda como el cáncer secundario más frecuente.

Las alteraciones citogenéticas han sido una piedra angular en el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda, y una herramienta invaluable para la consideración de la estratificación para el tratamiento basada en la categorización del riesgo. Aunque se puede identificar un gran número de alteraciones cromosómicas en la leucemia mieloide aguda, la mayoría de los casos de leucemia mieloide aguda pediátrica se separan en distintas categorías citogenéticas basadas en eventos cromosómicos específicos: el 25% tiene $t(8;21)$ o $Inv(16)/t(16;16)$, que se denominan colectivamente factor de unión del núcleo AML (CBF AML); 12% tienen $t(15;17)$; el 20% tiene reorganizaciones que involucran el gen *MLL*; y el 20% no tiene una anomalía cariotípica discernible (cariotipo normal). Tales alteraciones citogenéticas tienen variaciones significativas asociadas a la edad, con algunos altamente prevalentes en pacientes más jóvenes (por ejemplo, *MLL*) y otros más frecuentes en adolescentes. Además de las alteraciones cariotípicas, se han identificado mutaciones asociadas a la enfermedad en la leucemia mieloide aguda; más del 90% de los casos pediátricos de leucemia mieloide aguda tienen al menos 1 alteración genómica que puede ser detectada por métodos actuales, con la fracción más alta que ocurre en aquellos con un cariotipo normal. La Hibridación

Fluorescente in situ (FISH) para definir éstas alteraciones citogenéticas es de suma importancia como valor pronóstico y además como parte del manejo, lo anterior debido a que los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda que presentan la translocación 15;17 (Leucemia promielocítica aguda M3) reciben dentro de su tratamiento el ácido transretinoico total (ATRA) para evitar el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, condición para la cual este grupo de pacientes tiene alto riesgo de desarrollar. (17,18) En nuestro estudio, de los pacientes a los cuales les fue posible la realización de éste FISH, menos del 10% tenía presente la translocación 15;17, un porcentaje de pacientes no pudo ser evaluado con ésta variable debido a que fallecieron muy tempranamente.

Además de un historial y de un examen físico para identificar los signos y síntomas de Leucemia Mieloide Aguda, se deben realizar estudios de laboratorio que incluyan un recuento completo de sangre con diferencial, químicas con función hepática y renal y electrolitos, glucosa, tiempo de protrombina, tiempo de trombolastina parcial activado, fibrinógeno, lactato deshidrogenasa, calcio, magnesio, fósforo, ácido úrico, albúmina y proteína total. Se recomienda punción lumbar para la evaluación del Sistema Nervioso Central. El líquido cefalorraquídeo debe enviarse para el recuento de células, proteínas, glucosa, citología. El examen de médula ósea permite pruebas morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas (es decir, cariotipo e hibridación fluorescente in situ [FISH]), y pruebas moleculares, que son esenciales para la estratificación precisa del riesgo. En algunos entornos, la evaluación inmunofenotípicas por citometría de flujo de la sangre periférica se puede utilizar con fines diagnósticos, pero esto no reemplaza la evaluación de la médula ósea. Los pacientes con sospecha de enfermedad extramedular deben tener imágenes radiográficas apropiadas de los sitios sospechosos. (12,19,20) En nuestro estudio, cerca del 9% de los pacientes presentaron infiltración a Sistema Nervioso Central, y de los pacientes de sexo masculino en frecuencia similar presentaron infiltración testicular. Un porcentaje de pacientes no fue posible evaluar

la infiltración al Sistema Nervioso Central debido a inestabilidad clínica y fallecimiento temprano.

Muchos estudios han demostrado que la respuesta a la terapia puede ser un predictor de resultado más poderoso que las características genéticas. La respuesta a la terapia se puede medir por morfología o examen citogenético de la médula ósea, pero estos métodos no pueden detectar niveles de leucemia residual por debajo del 1% (1 célula leucémica en 100 células de médula ósea mononucleares). Por el contrario, los ensayos de enfermedad mínima residual (MRD) proporcionan una medición objetiva y sensible de niveles bajos de células leucémicas. Métodos de evaluación de la MRD incluyen análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basada en ADN de reordenamientos clonales del gen del antígeno-receptor (aplicable a <10% de casos de leucemia mieloide aguda), análisis de PCR basado en ARN de fusiones de genes específicos de leucemia (aplicable a <50% de los casos de leucemia mieloide aguda) y detección de citometría de flujo de inmunofenotipos aberrantes (aplicables a más del 90% de los casos de leucemia mieloide aguda). En estudios de leucemia mieloide aguda infantil y adulta, el nivel de células de leucemia detectadas inmunofenotípicamente después de la inducción o la terapia de consolidación está fuertemente asociada con el riesgo de recaída. (17,21) En nuestro estudio, sólo 2 pacientes tuvieron mala respuesta al día 15 de iniciado el tratamiento, esto medido a través de una MDR >0,01, ambos pacientes fallecieron, no obstante, en un porcentaje de pacientes que tuvieron buena respuesta al día 15 de tratamiento (MDR <0,01) el desenlace también fue fatal.

El resultado para los niños con leucemia mieloide aguda ha mejorado significativamente en los últimos 30 años, con respecto a mortalidad y tasas de supervivencia globales superiores en ensayos clínicos recientes. Sin embargo, estas mejoras no se han logrado con la introducción de nuevos agentes. En cambio, la intensificación de la quimioterapia estándar, una clasificación de riesgos más

precisa, mejoras en la atención de apoyo y el uso de una enfermedad residual mínima para monitorear la respuesta a la terapia han contribuido a este éxito. (16,22–26) En nuestro estudio, se observó una mortalidad cercana al 60% la cual es similar a lo reportado en las diferentes literaturas, y el periodo de evolución de la enfermedad donde más se observó el desenlace fatal fue en la fase de inducción seguido de la recaída.

Aproximadamente el 30% de los niños con leucemia mieloide aguda experimentarán recaída. En general, el pronóstico para estos niños es pobre, ya que alrededor de un tercio de los niños se curan. La supervivencia es especialmente pobre para los pacientes con características de enfermedad de alto riesgo o aquellos que han recibido previamente trasplante de células hematopoyéticas alogénico. El tiempo de recaída es un factor pronóstico importante, y la supervivencia es inferior al 20% para los pacientes que recaen dentro de un año de lograr la remisión completa. Los regímenes de re-inducción para niños y adolescentes con leucemia mieloide aguda con recaída varían, pero comúnmente incluyen citarabina en dosis altas con o sin antraciclina. El porcentaje de recaída en nuestra muestra fue menor de lo reportado en la literatura mundial la cual como se mencionó previamente es cercana al 30% según un estudio realizado por Sander et al, haciendo hincapié que la mortalidad de estos pacientes fue del 100%. (27–31) De ahí la importancia de continuar la investigación en terapia que mejore los resultados de éstos pacientes.

LIMITACIONES:

Algunas limitaciones de este estudio fue la obtención de la información en base a historias clínicas con la probabilidad de falta de datos o de información distorsionada.

CONCLUSIONES

El comportamiento epidemiológico de la Leucemia Mieloide Aguda sigue patrones similares a los descritos en la literatura mundial con respecto al sexo, la edad, condiciones heredadas y adquiridas, enfermedad mínima residual al día 15, recaídas y mortalidad entre otros; sin embargo, en nuestros pacientes no se observaron antecedentes relevantes como exposición previa a agentes quimioterapéuticos, lo cual está reportado como una probable causa asociada al desarrollo de ésta enfermedad. Además, las tasas de mortalidad, aunque similares, fueron un poco mayor en nuestro estudio. Por lo tanto, es indispensable seguir el estudio de esta patología, y llevar a cabo ensayos de manera eficiente para en un futuro poder obtener mejores resultados y continuar el conocimiento de la Leucemia Mieloide Aguda en nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berman JN, Look AT. Pediatric myeloid leukemia, myelodysplasia and myeloproliferative disease. *Nathan Oski's Hematology in Childhood*. 2015;1555–90.
2. Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, Meshinchi S. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Acute myeloid leukemia [Internet]. Vol. 60, *Pediatric Blood and Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2021 Jun 22]. p. 964–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.24432>
3. Langmuir PB, Aplenc R, Lange BJ. Acute myeloid leukaemia in children. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001 Mar 1;14(1):77–93.
4. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2021 Jun 27];120(16):2497–506. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.28748>
5. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia [Internet]. Vol. 60, *Pediatric Blood and Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2021 Jun 27]. p. 728–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.24464>
6. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. 2002 [cited 2021 Jun 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389454>
7. García M, Chicaíza LA, Quitián H, Linares A, Ramírez Ó. Costo-efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en niños en riesgo alto en el sistema de salud colombiano. *Biomedica*. 2015;35(4):549–56.
8. Martínez JC, Misnaza SP. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia, 2008-2013. *Biomédica*. 2018;38(2):198–208.
9. Sarmiento-Urbina IC, Linares-Ballesteros A, Contreras-Acosta A, Cabrera-Bernal EV, Pardo-González CA, Uribe-Botero GI, et al. Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 - 2012. *Iatreia* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jun 27];32(2):71–81. Available from: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/332267>
10. Kaplan JA. Leukemia in Children. *Pediatr Rev*. 2019;40(7):319–31.
11. Gisselbrecht S. Oncogènes et leucémies: Historique et perspectives [Internet]. Vol. 19, *Medecine/Sciences*. Elsevier Masson SAS; 2003 [cited 2021 Jun 27]. p. 201–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2003192201>
12. Creutzig U, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, De Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. *Blood* [Internet]. 2012;120(16):3167–205. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608>
13. PHILIP LANZKOWSKY, MBCHB, MD S. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology ve Onkology. 6th Edition [Internet]. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2019. 1689–1699 p. Available from: <https://www.elsevier.com/books/lanzkwowskys-manual-of-pediatric-hematology-and-oncology/lanzkwowsky/978-0-12-801368-7>
 14. Jones L, McCarthy P, Bond J. Epigenetics of paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(1):63–76.
 15. Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr*. 2015;4(2):76–92.
 16. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: An update. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):551–65.
 17. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(1):21–51.
 18. Tarlock K, Meshinchi S. Pediatric acute myeloid leukemia: Biology and therapeutic implications of genomic variants [Internet]. Vol. 62, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015 [cited 2021 Jun 27]. p. 75–93. Available from: <http://www.pediatric.theclinics.com/article/S0031395514001862/fulltext>
 19. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(9):817–24.
 20. Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*. 2016;47(8):607–14.
 21. Lopez LM, Atienza AL, Navarro JS, Aguirre IA, Gonzalez MB, Gomez NB, et al. Hematología y oncología pediátricas. *Ergon*. 2015.
 22. Marjerrison S, Antillon F, Bonilla M, Fu L, Martinez R, Valverde P, et al. Outcome of children treated for relapsed acute myeloid leukemia in Central America. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 Jun 27];61(7):1222–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.24942>
 23. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: A report from the Children's Cancer Group. *Blood* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2021 Jun 27];97(1):56–62. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/97/1/56/1670936/56.pdf>
 24. Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan PD, Arceci RJ, Leone L, Ravindranath Y, et al. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Myeloid Leukemia in Children: An Evidence-Based Review. Vol. 13, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier; 2007. p. 1–25.
 25. Horan JT, Alonzo TA, Lyman GH, Gerbing RB, Lange BJ, Ravindranath Y, et al. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Dec 10 [cited 2021 Jun 27];26(35):5797–801. Available from: [/pmc/articles/PMC2645105/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126451/)

26. Rubnitz JE. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Drugs*. 2017;19(1).
27. Morais RV de, Souza MV de, Silva KA de S, Santiago P, Lorenzoni MC, Lorea CF, et al. Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(2):204–10.
28. Suarez Matos A, Aristizábal I, Infante AM, Narvaéz C, Barajas L, Piña M, et al. Mejoría en la supervivencia de los niños con leucemia mieloide aguda en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2021 Jun 22];24(2):72–9. Available from: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/16>
29. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, Fleischhack G, Von Neuhoff C, Reinhardt D, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: Results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* [Internet]. 2010 Jun 10 [cited 2021 Jun 27];24(8):1422–8. Available from: www.nature.com/leu
30. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: Updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(1):57–66.
31. Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int*. 2016;58(2):71–80.

TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio

| | N | % |
|------------------------------|-------------|------|
| Año consulta pre diagnóstico | | |
| 2015 | 4 | 17.4 |
| 2016 | 5 | 21.7 |
| 2017 | 4 | 17.4 |
| 2018 | 6 | 26.1 |
| 2019 | 4 | 17.4 |
| 2020 | | |
| Edad Me (RIC) | 11 (8 - 15) | |
| Sexo | | |
| F | 11 | 47.8 |
| M | 12 | 52.2 |
| RSSS | | |
| Contributivo | 10 | 43.5 |
| Subsidiado | 13 | 56.5 |

Tabla 2. Características clínicas, del tratamiento y evolución de los pacientes

| | N | % |
|--|----|-------|
| Condición heredada | 4 | 17.4 |
| Neurofibromatosis tipo 1 | 1 | 4.3 |
| Síndrome de Down | 3 | 13.0 |
| Condición adquirida | 1 | 4.3 |
| Síndrome mielodisplásico | 1 | 4.3 |
| Exposición a quimioterapia previa al diagnóstico | 0 | 0.0 |
| Respuesta del tratamiento a 15 días | | |
| MDR < 0,01 | 14 | 60.9 |
| MDR ≥ 0,01 | 2 | 8.7 |
| No realizado por fallecimiento | 7 | 30.4 |
| FISH para translocación 15;17 | | |
| Positivo | 2 | 8.7 |
| Negativo | 13 | 56.5 |
| No realizado | 8 | 34.8 |
| Infiltración | 3 | 13.0 |
| SNC | 2 | 8.7 |
| Testicular (n/Masculino) | 1 | 8.3 |
| Recaída | 4 | 17.4 |
| Fallece por Leucemia | 13 | 56.5 |
| Fase de quimio de la muerte | | |
| Inducción | 6 | 26.1 |
| Recaída | 3 | 13.0 |
| Terapia paliativa | 2 | 8.7 |
| Consolidación | 1 | 4.3 |
| No recibe quimio | 1 | 4.3 |
| No fallece | 10 | 43.48 |