



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ADULTOS. UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA ACTUAL.

ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN ADULTS. A NARRATIVE REVISION OF THE ACTUAL LITERATURE.

Pacheco-Can, Oscar Daniel¹

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea, siendo la leucemia más común en adultos y la segunda más común en niños, teniendo una mayor letalidad en estos últimos. Los últimos estudios determinan la presencia de nuevas moléculas, proteínas y genes involucrados en la patogenia, así como el pronóstico y el nivel de riesgo de estos pacientes. El objetivo de esta revisión es brindar una visión actualizada de la literatura actual sobre esta enfermedad.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura; los artículos seleccionados se buscaron y se encuentran indexados en bases de datos como PubMed, Google Scholar, ScienceDirect y Medigraphic entre los años 2016-2021. Este trabajo se centró en las actualizaciones en el campo clínico y epidemiológico de la enfermedad basándose en las estadísticas de México y diversos países. Algunas de las limitaciones presentes fueron que se seleccionaron artículos en inglés o español, no incluye trabajos como tesis o carteles y algunos trabajos pueden carecer de rigor metodológico. Estos hallazgos muestran un reto para la medicina general y medicina oncológica debido al espacio entre el inicio de la enfermedad y la aparición de síntomas, así como los recursos insuficientes que existen en los hospitales para brindar un diagnóstico correcto.

Palabras Clave: Revisión, Leucemia, Mieloide, Cáncer, Inmunofenotipado.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades no transmisibles (ENT) representan el 71 % de todas las muertes globales durante el 2020. Según el World Cancer Report, en el mismo año, cerca de un tercio de las ENT ocurrieron en el rango de edad de 30-69 años, donde 9.1 millones de muertes fueron debidas al cáncer. Debido a la mejora de los servicios de salud, se ha desplazado al cáncer como la primera o segunda causa de muertes prematuras en 134 a 183 países. Siendo así, el cáncer como una enfermedad compleja donde los patrones y las tendencias en mortalidad varían marcadamente entre los países y

a través de los diferentes tipos de cáncer.¹

Las leucemias son un grupo de enfermedades de células clonales derivados de una simple célula con una alteración genética en la médula ósea o tejido linfóide periférico. El diagnóstico de la leucemia mieloide aguda representa el 90 % de casos de leucemia en adultos con más de 20,000 casos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos;²⁻⁴ sin embargo, ésta representa el segundo tipo más frecuente de leucemia en la infancia. Si bien no afecta un gran número de pacientes, la letalidad de esta enfermedad es mucho más elevada.⁵⁻⁷

¹ Universidad Autónoma de Yucatán. Comité de Estudiantes de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán.

Correspondencia

Samuel Ruiz Pérez
Samuel.ruiz.perez@uabc.edu.mx
664 508 37 67

Editor Asociado: Cosme-Chávez, Monserrat
Revisores pares: Héctor Axel Rodríguez-Rubio, Héctor Axel; López-Ramírez, José Antonio
Revisor científico: Guadarrama-Orozco, Jorge Alberto
Traductor: Santiago-Mazlum, M. J.; Torres-Meza, N.H.

Envío: Sep 04, 2021

Periodo de revisión: Sep 27 — Nov 14, 2021

Aceptado: Ene 01, 2022 **Publicado:** Mar 04, 2022

Proceso: Revisión por pares doble ciego

La leucemia mieloide aguda es un tipo de cáncer que se reproduce de forma rápida en comparación con la crónica que es de instauración más lenta pero que puede agudizarse y es difícil de tratar. Esta forma de cáncer es un problema de salud pública debido a que tiene una elevada carga de enfermedad, y además genera elevados gastos para su tratamiento; es por ello que el conocer los factores pronósticos, tanto clínicos, inmunofenotípicos y citogenéticos, cobra vital importancia para poder dar un tratamiento adecuado individualizado a cada paciente.⁵ Debido a esto, el objetivo de esta revisión es brindar una visión actualizada de la literatura actual sobre esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión narrativa se tuvo como pregunta de investigación: “¿Cuál es el conocimiento actual sobre la leucemia mieloide aguda?” y “¿Cómo es la epidemiología de la leucemia mieloide aguda en adultos en México?”. Se investigó en las bases de datos PubMed, Google Scholar, ScienceDirect y Medigraphic incluyendo revisiones sistemáticas, artículos de revisión, estudios descriptivos, estudios analíticos y estudios clínicos controlados publicados entre el 2016 y el 2021. Utilizamos las palabras clave “acute myeloid leukemia” en combinación con los términos “epidemiology”, “diagnosis”, “classification” y “clinical prognosis”. Seleccionamos artículos publicados en los últimos 5 años sin excluir artículos más antiguos que brinden información valiosa sobre la epidemiología descriptiva en México. Eliminamos los artículos que sean en otro idioma diferente al inglés o español, que se hayan realizado en animales o que se enfoquen en la seguridad y eficacia de esquemas terapéuticos.

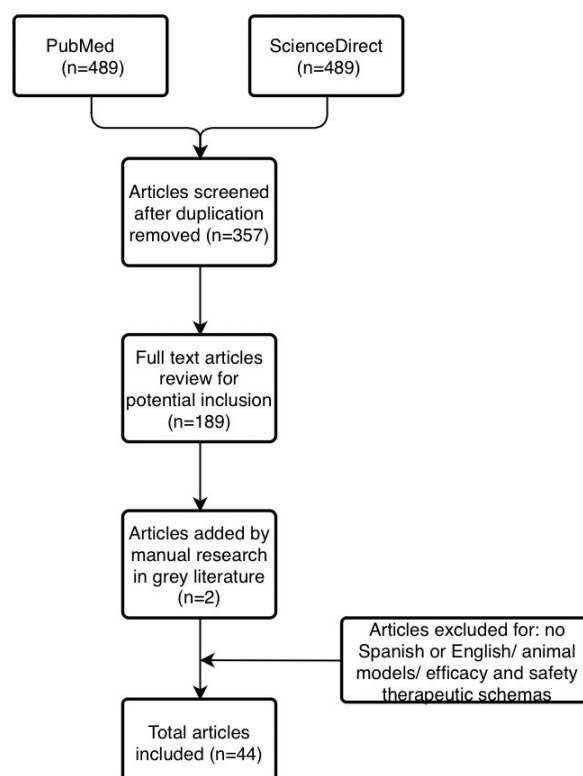
RESULTADOS

El proceso de búsqueda se muestra en la figura 1. A continuación se muestran los resultados obtenidos de la revisión de los artículos.

Epidemiología

En 2018, la leucemia fue el 15° cáncer más común. Existe una gran incidencia en el norte y este de África, Asia Occidental y partes de Latinoamérica. En Norteamérica, Oceanía y Europa la leucemia mieloide aguda es más común en adultos y la segunda en niños con predominancia en los hombres.⁸ Sin embargo, debido a que muchos países aún no tienen

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la literatura en el presente artículo.



registros en cáncer de alta calidad y representatividad, sus estadísticas son un reto actual.¹ Las leucemias linfoblásticas agudas son predominantes en niños menores de 15 años. Por otra parte, en edades mayores las leucemias linfoblásticas crónicas, las neoplasias mieloproliferativas y las leucemias mieloides agudas son más comunes y más letales en comparación a los adultos.⁹ En los Estados Unidos se ha observado que la población asiática es la que tiene la mayor incidencia de LMA, seguida de la población de origen hispano. En México se han hecho algunos estudios sobre la epidemiología de las LMA, reportando frecuencias de LMA que van del 13.1 % al 17.2 % de los casos de leucemia infantil y la edad promedio en la que se presenta es de 57.7 años con un rango de 45-75 años de edad.^{5,6}

Las leucemias tienen causas genéticas y ambientales. Las exposiciones ambientales incluyen quimioterapia citotóxica, benceno, radiación ionizante e infecciones virales como el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) y rara vez se observan tendencias que son comunes con otros tipos de cáncer como lo es el estatus socioeconómico, estilo de vida, ingresos y privación. El único factor de riesgo demostrado para la leucemia mieloide

aguda es fumar, las sustancias cancerígenas presentes en el humo del tabaco son absorbidas por los pulmones y propagadas a través del torrente sanguíneo a muchas partes del cuerpo.¹⁰ Los factores genéticos involucrados son el ser hombre y edad avanzada. Ciertos desórdenes genéticos como el síndrome de Down con la leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda, la anemia de Fanconi y otros tipos de síndromes que involucran la médula ósea.⁹

Patogénesis

La leucemia mieloide aguda se desarrolla mediante la proliferación anormal y diferenciación del linaje clonal de las células madre mieloides. Se presenta en pacientes con un desorden hematológico subyacente o como consecuencia de exposición a topoisomerasas II, agentes alquilantes o radiación. En la mayoría de los casos éste aparece como neoplasias de novo en individuos previamente sanos. Existen translocaciones cromosómicas bien caracterizadas como la t(8:21) que altera el proceso de maduración de células precursoras mieloides y se ha observado que las mutaciones están presentes en el 97 % del desarrollo de este tipo de cáncer.⁸ Los blastos leucémicos presentan inmunosupresión además de presentar un número comparable de células T en la médula ósea y mayores niveles de células TDC8+ en sangre periférica y esto se relaciona con el grado de respuesta a quimioterapia y su pronóstico. El receptor del inhibidor del punto de control (CIR) PD-1 y el número de linfocitos Treg aumentan en el sitio del tumor donde el marcador PD-L1+ explica un escape inmune observado en los pacientes con recaída post-transplante de médula ósea. También se ha observado que la exposición al IFN-gamma incrementa dicho marcador como una respuesta adaptativa del sistema inmune generando así un microambiente supresivo a causa de los linfocitos Treg.¹¹

La reducción de la concentración de triptófano y el aumento de sus metabolitos tóxicos actúan sobre la fase G1 del ciclo celular deteniendo la proliferación de las células T sanas. Asimismo, el catabolismo de la arginina produce oncometabolitos y con ella mutaciones en el gen codificador de la proteína isocitrato-deshidrogenasa causando una función neomórfica en esta proteína y con ella cambios epigenéticos en la progresión de la leucemia. El receptor leucocítico similar a la inmunoglobulina-B4 (LILRB4) expresado en las células cancerosas causa una inhibición inmune de la proliferación de las células T. También, la expresión de CD200 en blastos leucémicos se relaciona con una reducción de células T de

memoria en humanos y una pobre prognosis ya que al unirse a su receptor en células mieloides y linfocíticas inhibe la función de los macrófagos e incrementará la expansión de los linfocitos Treg que influencia el cambio de fenotipo Th1 a células Th2 inhibidoras. En estos pacientes la quimioterapia se asocia con prolongados períodos de neutropenia, generando que las infecciones sean las mayores causas de morbilidad y mortalidad teniendo el torrente sanguíneo como principal fuente de infección seguido de los pulmones y tracto gastrointestinal.⁴

Los cocos Gram+ son las infecciones más frecuentes y en conjunto de los Gram- y los hongos son origen de infecciones severas. En pacientes adultos la fluoroquinolona está indicada como profilaxis mientras que en pediátricos se restringe a casos especiales. La cefepime intravenosa y las fluoroquinolonas orales se asocian con mejores tasas de decremento de bacterias mientras que las cefalosporinas orales muestran lo contrario. Adicionalmente, la quimioterapia interrumpe el balance entre bacterias aeróbicas y anaerobias a favor de las potencialmente patógenas cocos aerobios Gram+; la *Candida* y *Aspergillus* son los agentes más comunes.¹² Asimismo el factor más importante para la supervivencia es la edad donde los pacientes mayores de 60 años tienen mayores riesgos. Otros determinantes fueron el recibir ventilación mecánica o la falla hepática que ensombrecen el pronóstico.^{13, 14} En los pacientes con VIH se ha incrementado el índice de casos de leucemias sin asociarse en algún tipo específico y se ha reconocido que la seropositividad en conjunto del consumo de retrovirales causan cambios morfológicos en la médula ósea pero una infección de VIH controlada no debe ser contraindicación de recibir quimioterapia intensiva en pacientes con LMA. En estos pacientes que reciban tratamiento de LMA se ha sugerido la suspensión de los fármacos retrovirales por inducciones farmacocinéticas, solo en algunos casos en el que se conozca concretamente las interacciones de los retrovirales se puede seguir indicando bajo vigilancia periódica.¹⁵

Clasificación

Los principales sistemas que se han estado usando para clasificar la leucemia mieloide aguda en subtipos son la clasificación francesa-americano-británica (FAB) y la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 2).¹⁶⁻²¹

Estadificación

El grado o la diseminación del cáncer se describe en términos de estadios. En la leucemia mieloide agu-

Tabla 1. Clasificación de LMA según la FAB

Subtipo	Frecuencia	Pronóstico	Curso	Hallazgos histopatológicos e inmunofenotipado
M0	5 %	Mal pronóstico	Avance rápido curso agresivo	y No muestra indicio de diferenciación mieloide y citocímicos en el microscopio óptico. Inmunofenotipado revela antígenos panmieloides (CD13, CD33 y CD117) sin antígenos B y T.
M1	10 %	Promedio	Avance rápido curso agresivo.	y Se observan porcentaje alto de blastocitos en la médula ósea con escasos indicios de maduración de neutrófilos maduros. Inmunofenotipado revela antígenos mielomonocíticos (CD13, CD33 o CD117).
M2	30-45 %	Bueno	Avance rápido curso agresivo.	y Se caracteriza por 20% o más de mieloblastos en sangre o médula ósea y 10% o más de neutrófilos en diferentes etapas de maduración. Inmunofenotipado revela antígenos de asociación mieloide (CD13, CD33 y CD15).
M3	5 %-8 %	Muy bueno	Avance rápido curso agresivo.	y Predominan promielocitos, existen dos tipos: hipergranular típica o microgranular.
M4	15 %-25 %	Promedio	Avance rápido agresivo	y Se caracteriza por proliferación de precursores neutrófilos y monocitos. Inmunofenotipado revela marcadores de diferenciación monocítica (CD14, CD4, CD11b, CD64, CD36) y lizosima.
M4 eos	10 %-30 %	Bueno	Avance rápido curso agresivo.	y Se caracteriza por proliferación de precursores neutrófilos, eosinófilos. Inmunofenotipado revela marcadores de diferenciación monocítica (CD14, CD4, CD11b, CD64, CD36) y lizosima.
M5	3 %-6 %	Promedio		y Se caracteriza por tener el 80% de células de linaje monocítico. Inmunofenotipado revela antígenos mieloides (CD13, CD33, CD117, CD14 ⁺ , CD4, CD36, CD11b, CD11c, CD64 y CD68).
M6	5 %-6 %	Malo	Avance rápido curso agresivo	y Se caracteriza por tener predominio eritrocitoide. Inmunofenotipado revela antígenos CD13, CD33, CD117, c-kit y MPO.
M7	3 %-5 %	Malo	Avance rápido curso agresivo	y Se caracteriza por tener 50% o más blastocitos de linaje megacariocítico. Inmunofenotipado revela expresión de megacarioblastos de una o más glicoproteínas plaquetarias: CD41 o CD61.

da no existe un sistema de estadificación, en su lugar se usan el subtipo de LMA y si la enfermedad se diseminó fuera de la sangre y la médula ósea. La OMS recomienda clasificar la LMA durante su diagnóstico inicial en una estadificación de riesgo del paciente. Las organizaciones incluyendo la NCCN, European LeukemiaNet (ELN) y ESMO tienen propuestas guías similares para estadificar el riesgo de la leucemia mieloide aguda y determinar la terapia. El concepto unificado entre estas guías de estadificación de riesgos se basa en anormalidades citogenéticas y mutaciones.²¹⁻²³ El German-Australian Acute Myeloid Leukemia Study Group recientemente validó la significancia del pronóstico del ELN 2017 para clasificar a los pacientes en remisión, superviviente y sobreviviente libre de recaída. Para determinar estos grupos, se realiza una evaluación inicial a los pacientes diagnosticados con LMA que se enfoca en el estado físico del paciente. La preexistencia de enfermedades del corazón, riñón, pulmón o hígado, enfermedades mentales, un puntaje mayor o igual a 3 en la escala Karnofsky, y edad mayor o igual 75 años son fuertes predictores de la induc-

ción de no recaída relacionada con la mortalidad.²³

Gradación

Debido a que ésta se encarga de clasificar a este tipo de leucemia mediante su morfología y el grado de maduración o diferenciación de la misma, algo que la Organización Mundial de la Salud no toma solo en cuenta (características morfológicas, citogenéticas, de genética molecular y los marcadores inmunológicos), la FAB tiene como objetivo determinar el grado de diferenciación del cáncer con el órgano que ataca, objetivo similar a lo que se busca en la gradación de un cáncer. La FAB, como ya se mencionó, describe 7 subtipos de LMA, las cuales se determinan mediante el examen hematológico y el inmunofenotipado para determinar el grado de diferenciación de las células leucémicas, así como las principales células afectadas (Tabla 3).¹⁷⁻²¹

Cuadro clínico

En las leucemias se puede presentar el siguiente cuadro clínico: ataque del estado general, fatiga, debilidad, síndrome anémico, síndrome febril y sín-

Tabla 2. Clasificación de LMA según la OMS 2016

Clasificación	Subtipo
LMA con anormalidades genéticas recurrentes	LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21 [t(8;21)]
	LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16 [t(16;16) o inv(16)]
	LPA con el gen de fusión PML-RARA
	LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11 [t(9;11)]
	LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9 [t(6;9)]
	LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3 [t(3;3) o inv(3)]
	LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22 [t(1;22)]
	LMA con el gen de fusión BCR-ABL1(BCR-ABL) LMA con gen mutado NPM1 LMA con gen mutado RUNX1
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	-
LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación	-
LMA no especificada de otra manera	LMA con diferenciación mínima (FAB M0)
	LMA sin maduración (FAB M1)
	LMA con maduración (FAB M2)
	Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4)
	Leucemia monoblástica/ monocítica aguda (FAB M5)
	Leucemia eritroide pura (FAB M6)
	Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7) Leucemia basófila aguda Panmielosis aguda con fibrosis
Sarcoma mieloide	-
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down	-

drome infiltrativo, en asociación con síndrome purpúrico-hemorrágico. En la exploración física se encuentra palidez, púrpura de tegumentos y mucosa, gingivitis hipertrófica, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia junto con una fiebre mayor a 38°. ²⁵

²⁶ La anemia, leucopenia, trombocitopenia, pueden ocurrir debido al deficiente espacio para que estas células crezcan y maduren en eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Los individuos afectados pueden experimentar debilidad, fatiga, disnea, infecciones recurrentes, hemorragias prolongadas, epistaxis, petequias y en las mujeres se presentan menstruaciones que duran más de lo normal. Algunos pacientes pueden tener debilidad esternal, lo cual se refiere con dolor crónico en el esternón. ²⁷

En la leucocitosis, con un número de leucocitos >100,000/μL, puede presentarse en un 5-13 % de los pacientes y estos deben ser vigilados para minimizar las complicaciones, siendo una de ellas la leucostasis que daña principalmente el SNC (que puede infiltrarse en un 19 % de los casos) y pulmón. ²⁶ Los síntomas del SNC pueden incluir confusión, mareos, dolor de cabeza, tinnitus, cambios en la visión, delirio, coma y ataxia; mientras que los síntomas respiratorios pueden incluir disnea, taquipnea e hi-

poxia. ²⁸ La leucemia cutis ocurre cuando las células cancerígenas viajan a través de la piel causando la aparición de manchas, protuberancias y erupciones. ^{28, 29}

Desde una perspectiva clínica, el entendimiento de cuándo y cómo sospechar de una predisposición de una línea germinal cuando un paciente está siendo evaluado por citopenias o síndrome mielodisplásico es crítico en la atención óptima del paciente y su familia. Incorporando preguntas específicas de antecedentes médicos y familiares sobre citopenias crónicas, anemia aplásica y síndrome mielodisplásico, predisposición a hemorragias o características específicas de un órgano y sistemas como fibrosis pulmonar o inmunodeficiencia son componentes clave para la detección clínica. ³⁰

Método diagnóstico

El diagnóstico se realiza por la presencia de >20 % de blastos en sangre periférica o en la médula ósea o a través de la presencia de anormalidades genéticas únicas encontradas en la médula ósea sin importar el conteo de blastos. Es necesario complementar el estudio mediante un aspirado de médula ósea con la finalidad de realizar los exámenes de

Tabla 3. Aspectos morfológicos y citoquímicos de la LMA

Clasificación	Descripción
M0	No muestra indicios de diferenciación mieloide por morfología citoquímica en el microscopio óptico. Se observan blastocitos de mediano tamaño con cromatina nuclear dispersa con un citoplasma agranular. Negativo a reacción de mieloperoxidasa, Sudán negro B, naftol AS-D-cloroacetato-esterasa, alfa-naftilacetato y alfa-naftilbutirato.
M1	Alto porcentaje de blastocitos en la médula ósea con escasos indicios de maduración de neutrófilos maduros. Mieloblastos de 90% o más células no eritroides en la médula ósea que pueden contener cuerpos de Auer o gránulos azurófilos, semejantes a linfoblastos y positividad a la mieloperoxidasa y Sudán negro B.
M2	Se caracteriza por 20% o más de mieloblastos en sangre periférica o médula ósea y 10 o más de neutrófilos en diferentes etapas de maduración. Se observan mieloblastos con gránulos azurófilos, cuerpos de Auer, segmentación nuclear anormal en los neutrófilos, aumento de los precursores de eosinófilos y blastocitos y neutrófilos reactivos en proceso de maduración con anticuerpos a mieloperoxidasa y lisozima.
M3	Predominan los promielocitos, existen dos tipos: la típica muestra núcleos en forma de riñón o bilobulados, citoplasma densamente poblado de gránulos grandes con cuerpos de Auer dentro del citoplasma y reacción intensamente positiva a la mieloperoxidasa. La M3 microgranular o hipogranular tiene un contorno nuclear bilobulado, gránulos que parecen escasos o ausentes, número bajo de promielocitos anómalos con gránulos visibles y reacción intensamente positiva a la mieloperoxidasa.
M4	Se caracteriza por proliferación de precursores neutrófilos y monocitos con 20% o más de blastocitos en médula ósea, 20% o más de neutrófilos, monocitos y sus precursores en la médula ósea. Los monoblastos tienen núcleos redondos, citoplasma abundante y nucleolos prominentes. Monoblastos, promonocitos y monocitos habitualmente positivos a la esterasa no específica.
M5	Existe un 80% o más de células del linaje monocítico. En la leucemia monoblástica aguda, la mayoría de las células son monoblastos con características basófilas con citoplasma abundante, formación de pseudópodos, núcleos redondos y uno más nucleolos con positividad intensa a la esterasa no específica y negatividad a la mieloperoxidasa con positividad a la lisozima. La leucemia monocítica aguda tiene un predominio de promonocitos con configuración nuclear irregular con citoplasma moderadamente basófilico y gránulos azurófilos citoplasmáticos con positividad intensa a la esterasa no específica, a la lisozima y ocasionalmente a la mieloperoxidasa.
M6	50% o más precursores eritroides en toda la población de células nucleadas de la médula ósea. 20% o más de los mieloblastos en la población no eritroides de la médula ósea. Precursores eritroides displásicos con núcleos megaloblastoides. Células eritroides multinucleadas. Puede existir sideroblastos en anillo. Positividad a la tinción de Ácido peryódico de Schiff en los precursores eritroides.
M7	Megacariocitos de tamaño mediano a grande con núcleo redondo y uno o más nucleolos. Citoplasma agranular basófilico con formación de pseudópodos. Micromegacariocitos en circulación; fragmentos megacarioblásticos, plaquetas displásicas grandes y neutrófilos hipogranulares. Tinciones negativas de Sudán negro B y mieloperoxidasa. Blastocitos reactivos a Ácido peryódico de Schiff y a fosfatasa ácida y esterasa no específica.

citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y genética molecular.^{26, 27} Los pacientes con sospecha de diagnóstico de LMA deben someterse a investigaciones moleculares para informar el riesgo de estratificación y consecuentemente las estrategias de tratamiento. Los antecedentes médicos deben revelar signos de antecedentes de enfermedad de la médula ósea así como exposición previa a radiación, quimioterapia o toxinas leucemógenas como benceno o insecticidas organoclorados. A pesar del progreso en el inmunofenotipado que permite el reconocimiento de displasia por patrones aberrantes de citometría de flujo, la citomorfología sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de displasia y síndrome mielodisplásico.²⁶

En el aspirado de médula ósea para citología y citoquímica se recomienda las reacciones Sudán Negro B, mieloperoxidasa y esterasa inespecífica, el inmunofenotipado y una biopsia trefina para la histología al momento del diagnóstico. La clasificación citogenética debe ser basada en la evaluación de al menos 20 metafases. Un clon es reportado como anormal solo si al menos 2/20 células son identificadas llevando consigo el mismo cariotipo, los cuales pueden presentarse como un cariotipo complejo en el 10-14 % de los pacientes con LMA y puede ascender hasta el 23 % entre los pacientes mayores de LMA.^{24, 31}

En el estudio de citogenética la detección de las mutaciones genéticas incluyendo NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53 y ASXL1 además detección de reordena-

mientos genéticos. Otras pruebas adicionales que pueden ayudar al diagnóstico son el análisis de comorbilidades, la bioquímica, pruebas de coagulación, análisis urinario, test de embarazo serológico, información de los ovocitos y espermatozoides mediante criopreservación, pruebas de hepatitis (A, B, C), VIH y radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiografía y punción lumbar.³²

Pronóstico

El pronóstico, al ser una enfermedad muy heterogénea, depende de los factores de alto riesgo, la existencia de comorbilidades y la cuenta inicial de leucocitos. Estos factores son: 1) Edad > 40 años 2) Leucocitos > 30,000c/dl 3) Nivel de actividad ECOG >2/5 o índice de Karnofsky <80 % 4) Síndrome mielodisplásico primario e inestabilidad cromosómica y son de ayuda para guiar al médico en la decisión entre la intensidad estándar o incrementada del tratamiento, la utilización de quimioterapia de consolidación o trasplante de células madre hematopoyéticas o fundamentalmente escoger entre las terapias establecidas o investigacionales.^{8, 25, 26}

Entre los factores clínicos, la edad incrementada y un bajo rendimiento se asocian a menores tasas de remisión y decrementa la supervivencia global. Para estos pacientes su pronóstico está determinado por los subtipos de leucemia mieloide aguda o las entidades definidas a través de sus cariotipos o características moleculares específicas clasificándolos en riesgo favorable, intermedio y adversos. En Estados Unidos el 80 % de pacientes mayores a 65 años tiene una supervivencia no mayor al año y de manera global, el 76 % de la población tiene una expectativa de vida menor a 5 años, donde solo el 24 % se espera que sobrepase esta cantidad de tiempo.²⁷ En adultos mayores, la insuficiencia en órganos debido a la edad o enfermedades puede alterar la farmacocinética de los agentes neoplásicos, lo que provoca que los pacientes no tengan muy baja tolerancia a la toxicidad. La presencia de cariotipos complejos ocurre en el 10 %-14 % de todos los pacientes con LMA y un 23 % entre todos los pacientes de mayor edad y este se basa en la presencia de al menos 3 anomalías cromosómicas así como la ausencia de anomalías equilibradas recurrentes como la t(8;21), inv.(16)/t(16;16) y t(15;17). Cada anomalía adicional en el cariotipo decrementa significativamente la tasa de remisión y aumenta la mortalidad.³¹

En un estudio realizado por Huang, et al. En 2019, mostraron un total de 112 genes, incluyendo 9 genes Hub, que fueron correlacionados significativamente con una pobre supervivencia utilizando la

prueba de rango logarítmico. El análisis de ontología de genes pronósticos también mostraron una fuerte asociación con la respuesta inmune, actividad de citoquinas, quimiotaxis y activación leucocitaria. El análisis sobre el camino de estos genes mostró que se encontraban principalmente involucrados en "la interacción de receptor citoquina-citoquina", "señalización del receptor de célula B", "señalización de quimiocinas", "linaje de células hematopoyéticas" y "presentación y proceso de antígeno".³⁴ Se ha observado que entre mayor sea el intervalo de recaída dentro de la primera remisión completa, menor edad de recaída y ningún trasplante de células madre previo durante la primera línea terapéutica fueron de igual manera factores con un pronóstico favorable.³⁵

DISCUSIÓN

La literatura muestra que la incidencia de LMA en el mundo es de 5 y 8 casos nuevos por cada millón de niños menores de 15 años.¹ Haciendo contraste en nuestro país, se ha obtenido recientemente que los datos varían respecto a otras poblaciones donde se ha reportado que las frecuencias de LMA van del 13.1 % al 17.2 % de los casos de leucemia infantil y la edad promedio de detección de esta patología es de 57,7 años con un intervalo de 45-75 años, dato que en estudios anteriores se consideraba inexistente o escaso con reportes como el de Cruz-Santana, et al, de una mediana de 43 años, Buitrón-Santiago en el 2010 que reportó una mediana de 44 años y en 2014 que Jaime-Pérez indicó una mediana 32 años donde en este último estudio se incluyeron pacientes pediátricos.^{5, 6, 36, 37, 44}

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad orientan al médico a llevar a cabo métodos diagnósticos que le brinden la certeza necesaria para poder iniciar un tratamiento que, como menciona Leyto-Cruz, et al, existen dificultades para realizar el diagnóstico por la brecha que existe entre el inicio de la enfermedad, la búsqueda de ayuda por los síntomas y el uso de estudios de laboratorio, en relación a esto, Cruz-Santana, et al. menciona que en México es necesario tener creatividad para poder realizar todo estos procedimientos debido a que en nuestras instituciones no se cuentan con los métodos diagnósticos más adecuados que incluyen morfología, citometría de flujo, citogenética y en casos selectos, hibridación fluorescente in situ.^{26, 36}

Diversas publicaciones a lo largo del mundo han mostrado la heterogeneidad en el pronóstico en los pacientes con LMA. La supervivencia de los pacientes

puede variar si la remisión es temprana o retardada después de la inducción de la quimioterapia, siendo la sobrevida mayor a 5 años de un 83 % y 35 % respectivamente.³⁹ Tomando los aspectos genéticos en los pacientes que la expresión del gen WT1 sea alta (>5000 copias/104) después de 2 ciclos de quimioterapia se observó una expectativa de vida del 18 % de 3-5 años, mientras que los pacientes que mostraban una expresión normal (<50 copias/104), la esperanza de vida en el mismo lapso fue del 54 %.⁴⁰ Respecto a la edad, En los pacientes jóvenes de 15 a 34 años se ha demostrado mejoría en la supervivencia a 5 años desde el diagnóstico, que llega hasta 52.3 % mientras que en los pacientes de 60-79 años mostraron pronósticos variables que eran así una esperanza de vida de menor tiempo a mayor edad y el uso de un solo agente terapéutico, mostrando así la importancia de la terapia personalizada en pacientes mayores con LMA, basado en las categorías de riesgo de LMA, el estado funcional del paciente y el aumento de una sobrevida mayor a 5 años es presumiblemente gracias a los avances de los cuidados de apoyo mejor, uso de los fármacos existentes, avances en transplatación y un mejor entendimiento en la enfermedad biológica.^{26, 41, 42}

Por otro lado, en pacientes adultos mexicanos tratados con quimioterapia intensiva con metotrexato/6-mercaptopurina y citarabina se tiene evidenciado que la sobrevida mayor a 3 años fue del 34.8 % donde se encontró una media de 45.2 meses para los pacientes con riesgo citogenético favorable, 20.5 meses para el grupo intermedio y 12 meses para el grupo desfavorable.⁴³ Pero en la población pediátrica los pacientes menores a 15 años la supervivencia menor general fue de 57 %, con un 71.42 % de supervivencia en LMA-M3 y un 54.05 % en LMA-NPM. Se mostró una probabilidad de una sobrevida libre de eventos en 5 años donde solo el 23% de los pacientes con leucocitos >100,000/mm3 conseguían esta probabilidad.⁴⁴ El pronóstico en la LMA es heterogéneo, donde los marcadores citogenéticos y moleculares son los mejores predictores en la sobrevida, pero de igual manera el tratamiento brindado con sus respectivas pautas e intensidad junto con el estado general de salud del paciente tienen una trascendental importancia en el pronóstico.

CONCLUSIÓN

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad prevalente en nuestro país con un panorama epidemiológico en construcción y constante actualización, con manifestaciones clínicas generales de la leucemia pero con diferencias morfológicas y citogenéticas que

las separan de las demás. Sin embargo, es un reto para la medicina general y la medicina oncológica debido al espacio que existe entre el inicio de la enfermedad, la manifestación clínica y el proceso diagnóstico, aunando el hecho de que en nuestras instituciones no existen los recursos suficientes para poder brindar la mejor labor diagnóstica cayendo en los estudios de base, pero sin dejar de ser indispensable determinar el estado molecular de la enfermedad para poder brindar un buen tratamiento, pronóstico y seguimiento. Es importante destacar que las futuras investigaciones deben tener como eje aquellos aspectos en los que carecen las investigaciones centradas en nuestra población como los aspectos epidemiológicos, pronósticos y de diagnóstico mediante el uso eficiente de los recursos utilizados desde los distintos niveles de atención.

RECONOCIMIENTOS

Agradezco a la Oficial Local de Publicaciones Médicas de CEMUADY, Saliha Karina Hernández Chávez, por el apoyo y la guía en mi formación en la investigación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declaran conflictos de interés

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación alguna para la realización de esta revisión narrativa

AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros de la AMMEF, A.C. que contribuyeron con la difusión de la herramienta e hicieron esta investigación posible.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tienen financiación, relaciones económicas o conflictos de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cao B, Soerjomataram I, Bray F. The burden and prevention of premature deaths from noncommunicable diseases, including cancer: a global perspective. Geneva; 2020 Jan.
2. Soares Almeida AL, Campos de Azevedo I, de Souza Rego Pinto Carvalho DP, Fortes Vitor A, Pereira Santos VE, Ferreira Júnior MA. Clinical and epidemiological aspects of leukemias. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2017;33(2):1-14.
3. Koenig K, Mims A, Levis MJ, Horowitz MM. The

- Changing Landscape of Treatment in Acute Myeloid Leukemia. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. 2020 Mar;343-343.
4. Li Z, Philip M, Ferrell PB. Alterations of T-cell-mediated immunity in acute myeloid leukemia. *Oncogene*. 2020 Apr 30;39(18):3611-9.
 5. Mejía-Arangur JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda M del C, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, et al. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo de Mexicano Interinstitucional para la identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. *Gaceta Médica de México*. 2016;152:66-77.
 6. Terreros-Muñoz E, Solís-Poblano JC, Reyes-Pérez EN, López-Marthen JL, Alvarado-Ibarra M, García-Stivalet LA, et al. Tratamiento con midostaurina de leucemia mieloide aguda con mutación en FLT-3 en México: los retos en un país de desarrollo. *Revista de Hematología*. 2019 Apr;20(2):117-23.
 7. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Current Opinion in Pediatrics*. 2020 Feb;32(1):57-66.
 8. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *The Lancet Haematology*. 2018 Jan;5(1):e14-24.
 9. Roman E, Smith AG. leukaemias. Understanding pathogenesis through similarities and differences. Geneva; 2020.
 10. American Cancer Society. Causas, factores de riesgo y prevención. 2018.
 11. de Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update.' *Blood Cancer Journal*. 2016 Jul 1;6(7):e441-e441.
 12. Vago L, Gojo I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Apr 1;130(4):1552-64.
 13. Arad-Cohen N, Rowe JM, Shachor-Meyouhas Y. Pharmacological prophylaxis of infection in pediatric acute myeloid leukemia patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020 Jan 22;21(2):193-205.
 14. García Cruz C, Vivar Maldonado J, Frías Toral E, Zambrano García C. Mortalidad de Pacientes Oncológicos vinculados a Neutropenia. *Oncología (Ecuador)*. 2019 Apr 30;29(1):12-26.
 15. Forghieri F, Nasillo V, Bettelli F, Pioli V, Giusti D, Gilioli A, et al. Acute Myeloid Leukemia in Patients Living with HIV Infection: Several Questions, Fewer Answers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Feb 6;21(3):1081.
 16. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *Rhode island Medical Journal*. 2020;103(3):38-40.
 17. American Cancer Society. Subtipos y factores pronósticos de la leucemia mieloide aguda. 2018.
 18. Fundación Josep Carreras. Leucemia mieloide aguda del adulto. 2020.
 19. Gobierno de México. Clasificación por etapas-Leucemia Mieloide Aguda. INFOCáncer. 2019.
 20. MedlinePlus. Leucemia Mielógena aguda en adultos. ADAM. 2020.
 21. Instituto Nacional de Cáncer. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos (PDQ). 2020.
 22. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020 Feb 10;42(1):3-15.
 23. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020 Nov 17;95(11):1368-98.
 24. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Jun;31(6):697-712.
 25. Navarrete-Herrera JR. Leucemia en adultos. In: *Oncología general para profesionales de la salud en primer contacto*. 2018. p. 331-331.
 26. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Revista de Hematología*. 2018;19(1):24-40.
 27. Blackburn LM, Bender S, Brown S. Acute Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019 Dec;35(6):150950.
 28. DeZern AE. Acute Myeloid Leukemia. *Rare Disease Database*. 2017;

29. Emadi A, Law JY. Acute Myeloid Leukemia (AML). 2020.
30. Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2017 Dec;30(4):287–9.
31. Daneshbod Y, Kohan L, Taghadosi V, Weinberg OK, Arber DA. Prognostic Significance of Complex Karyotypes in Acute Myeloid Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*. 2019 Feb 11;20(2):15.
32. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424–47.
33. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*. 2019 Jul;36:70–87.
34. Yan H, Qu J, Cao W, Liu Y, Zheng G, Zhang E, et al. Identification of prognostic genes in the acute myeloid leukemia immune microenvironment based on TCGA data analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2019 Dec 24;68(12):1971–8.
35. Schlenk RF, Müller-Tidow C, Benner A, Kieser M. Relapsed/refractory acute myeloid leukemia: any progress? *Current Opinion in Oncology*. 2017 Nov;29(6):467–73.
36. Cruz-Santana L, Garza-Ledezma M, Méndez-Ramírez N, Cárdenas-Araujo D, Gómez-Almaguer D. Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. *Revista de Hematología*. 2016;17(3):187–94.
37. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo Á, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008. *Revista de Investigación Clínica*. 2010;62(2):100–8.
38. Jaime-Pérez JC, Brito-Ramírez AS, Pinzon-Uresti MA, Gutiérrez-Aguirre H, Cantú-Rodríguez OG, Herrera-Garza JL, et al. Characteristics and Clinical Evolution of Patients with Acute Myeloblastic Leukemia in Northeast Mexico: An Eight-Year Experience at a University Hospital. *Acta Haematologica*. 2014;132(2):144–51.
39. Ciftçiler R, Demiroglu H, Haznedaroglu IC, Sayinalp N, Aksu S, Özcebe O, et al. Impact of Time Between Induction Chemotherapy and Complete Remission on Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019 Nov;19(11):729–34.
40. Šálek C, Vydra J, Cerořská E, Šestáková Š, Ransdorřová Š, Válková V, et al. WT1 Expression in Peripheral Blood at Diagnosis and During the Course of Early Consolidation Treatment Correlates With Survival in Patients With Intermediate and Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020 Dec;20(12):e998–1009.
41. Bhatt VR, Shostrom V, Holstein SA, Al-Kadhimí ZS, Maness LJ, Berger A, et al. Survival of Older Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Effect of Using Multiagent Versus Single-agent Chemotherapy. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020 May;20(5):e239–58.
42. Rowe JM. Will new agents impact survival in AML? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2019 Dec;32(4):101094.
43. Demichelis R, Zapata N, Leyto F, Terreros E, Carrillo Á, Montañó E, et al. Survival Analysis of Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Intensive Chemotherapy: Results of a Mexican National AML Registry. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019 Sep;19:S209–10.
44. de Lima MC, da Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *Jornal de Pediatria*. 2016 May;92(3):283–9.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Conceptualización: OP. Recolección de datos: OP. Análisis: OP. Redacción del manuscrito: OP. Revisión crítica: OP. Aprobación: OP.

Asesoría: Medina-Escobedo, Gilberto Jesús†

Este trabajo se rige bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)



AMMEF
ASOCIACIÓN MEXICANA DE MÉDICOS
EN FORMACIÓN A.C.