

Actualización clínica sobre leucemias agudas en edades pediátricas

Clinical update on acute leukemias in pediatric ages

Ricardo Rodríguez-González¹ <https://orcid.org/0000-0001-5141-7410>

Erienne Leslie Ramírez-Pacho^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-4166-4001>

Yainé Pérez-Valdés³ <https://orcid.org/0000-0001-6957-027X>

¹ Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

² Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

³ Estudiante de 3^{to} año de Medicina. Alumno Ayudante de Oncología. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

* Correspondencia. Correo electrónico: erianneerz99@gmail.com

RESUMEN

Introducción: A pesar de los adelantos científicos que han permitido diagnosticar y tratar las leucemias agudas en infantes, al año se produce un considerable aumento de la incidencia de estas afecciones a escala mundial.

Objetivo: Profundizar los conocimientos sobre las leucemias agudas en edades pediátricas.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en el mes de mayo de 2021. Se utilizaron 35 fuentes seleccionadas de las bases de datos PubMed, Medline Plus, Mayo Clinic y SciELO, mediante el gestor de búsquedas Google Académico. De ellas se emplearon 20 citas para el desarrollo del artículo, de las cuales más del 50 % corresponden a los últimos cinco años.

Resultados: Las leucemias agudas constituyen las enfermedades oncológicas de mayor frecuencia en el grupo etario tratado, dentro de esta clasificación, la leucemia linfoblástica aguda, responsable de las más altas estadísticas de morbilidad y mortalidad en la población infantil a nivel mundial. Se argumentaron las características clínicas, la causa, datos epidemiológicos, signos y síntomas y los métodos diagnósticos de estas oncoenfermedades. Se abordaron además satisfactorios tratamientos que buscan mejorar la calidad de vida de los niños que las padecen y los factores genéticos implicados en su aparición.

Conclusiones: La oncología pediátrica encuentra en las leucemias agudas, las afecciones de mayor incidencia en la población infantil; por lo que se perfeccionan métodos como la aspiración y biopsia

de médula ósea y la punción lumbar. Asimismo, se implementan tratamientos como la quimioterapia y el trasplante de células madre para mejorar la calidad de vida de los infantes diagnosticados.

DeCS: LEUCEMIA/terapia; PEDIATRÍA; CALIDAD DE VIDA; QUIMIOTERAPIA; TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE.

ABSTRACT

Introduction: Despite the scientific advances that have made it possible to diagnose and treat acute leukemias in infants, there is a considerable increase in the incidence of these conditions on a world-wide scale annually.

Objective: To deepen the knowledge about acute leukemias in pediatric ages.

Methods: A bibliographic review was carried out in May 2021 of 35 selected sources from the PubMed, Medline Plus, Mayo Clinic and SciELO databases using the Scholar Google search engine. 20 selected citations were used for the development of this article, of which more than 50% correspond to the last five years.

Results: Acute leukemias constitute the most frequent oncological pathologies in pediatric ages, being within this classification, acute lymphoblastic leukemia, responsible for the highest morbidity and mortality statistics in the child population worldwide. The clinical characteristics, etiology, epidemiological data, signs and symptoms, and diagnostic methods of these onco-diseases were discussed. In addition, satisfactory treatments were addressed that seek to improve the quality of life of children who suffer from them and the genetic factors involved in their appearance.

Conclusions: Pediatric oncology finds in acute leukemias, the conditions with the highest incidence in children; therefore, methods such as bone marrow aspiration and biopsy and lumbar puncture have been perfected. Likewise, treatments such as chemotherapy and stem cell transplantation are implemented to improve the quality of life of diagnosed infants.

DeCS: LEUKEMIA/therapy; PEDIATRICS; QUALITY OF LIFE; DRUG THERAPY; STEM CELL TRANSPLANTATION.

INTRODUCCIÓN

La leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos y es de hecho el tipo más común en niños. Los glóbulos blancos se forman en la médula ósea y ayudan al organismo a combatir infecciones, sin embargo, en personas con leucemia, la médula ósea produce glóbulos blancos anormales. Estas células reemplazan a las células sanguíneas sanas y dificultan que la

sangre cumpla su función. La leucemia puede desarrollarse rápida o lentamente. La leucemia crónica crece lentamente. En la leucemia aguda las células anormales y su número aumentan con rapidez. Los adultos pueden tener cualquiera de estos tipos; los niños con leucemia, por lo general sufren del tipo agudo. Algunas leucemias con frecuencia son difíciles

de tratar, pero pueden controlarse. Los tratamientos pueden incluir quimioterapia, radioterapia y trasplante de células madre. Aún si los síntomas desaparecen, se podría necesitar tratamiento para prevenir una recaída.¹

El enfoque actual para clasificar la leucemia se basa en el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016, mediante la combinación de características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas. Otros sistemas de clasificación menos utilizados incluyen el sistema Francés-Estadounidense-Británico (FAB), que se basa en la morfología de los leucocitos anormales. Suelen clasificarse en aguda o crónica: según el porcentaje de blastos o células leucémicas en la médula ósea o la sangre; mieloide o linfoide: según el linaje predominante de las células malignas. En 2020, la *American Cancer Society* estimó la distribución de nuevos casos de Estados Unidos por tipo de leucemia de la siguiente manera: leucemia mieloide aguda: 33 %, leucemia linfoblástica aguda: 10 %, leucemia mieloide crónica: 14 %, leucemia linfocítica crónica: 35 % y otras leucemias: 8 %.

Las leucemias agudas consisten predominantemente en células poco diferenciadas (por lo general, blastocitos). Las leucemias agudas se dividen en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA). Las leucemias crónicas tienen células más maduras que las leucemias agudas. Por lo general, las leucemias crónicas se manifiestan por leucocitosis, con o sin citopenia, en una persona por lo demás asintomática. Los hallazgos y el tratamiento difieren de manera significativa entre la leucemia linfocítica crónica (LLC) y en la leucemia mieloide crónica (LMC).²

En niños la gran mayoría de leucemias son agudas y pueden ser de dos tipos: linfoblásticas o mieloblásticas. La leucemia aguda mieloblástica se origina a partir de las células madre mieloides (mieloblastos). La leucemia aguda linfoblástica se origina de las células madre linfoides (linfoblastos). Tanto en un tipo como en otro las células leucémicas ocupan el espacio de las células sanguíneas normales (leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas) y por ello pueden tener lugar infecciones, anemia y sangrado.³

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituye el 80 % de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. El 25 % y 19 % de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA. La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado de manera notable en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10 % en los años sesenta a presentar, con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 80 % en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a cinco años de los pacientes con LLA en un 91 %. A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20 %, fracasan en el tratamiento. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que permitan conocer y seleccionar aquellos con mayor riesgo de recaída. Uno de los aspectos que más preocupan en la actualidad es la toxicidad de los tratamientos a largo plazo en los supervivientes de LLA.

La leucemia mieloblástica aguda (LMA), aun-

que no es tan frecuente como la LLA (tan sólo el 15-25 % de las leucemias pediátricas), es la responsable del 30 % de las muertes por leucemia en la edad pediátrica. Esto es debido a la peor respuesta al tratamiento quimioterápico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas al diagnóstico y a la necesidad de tratamientos más agresivos, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos. También en los últimos años se está avanzando mucho en la curación de estos pacientes. Los resultados de los últimos protocolos americanos han conseguido una supervivencia global a los tres años del 71 % y una supervivencia libre de eventos a los tres años del 63 %. Un subtipo de LMA, caracterizada por su buen pronóstico, es la LMA promielocítica (M3). En esta leucemia, que comprende el 5-10 % de las LMA, se añade al tratamiento quimioterápico el ácido transretinoico (ATRA). El ATRA disminuye de manera notable el riesgo de complicaciones hemorrágicas (muy típicas de la leucemia promielocítica) y favorece la maduración de las células leucémicas, mejorando el pronóstico de la enfermedad.⁴

Durante la última década, en los siete centros especializados de Cuba se diagnosticaron 806 niños con leucemia, donde predominó la LLA (70 %); mientras que el promedio anual es de 80 casos en el país y nueve en Santiago de Cuba. El Servicio Regional de Hematología donde se atiende a los niños de las provincias orientales es el segundo en cuanto al número de pacientes a nivel nacional, después del Instituto de Hematología, con un total de 172 pacientes, que representan más de 20 % del total en Cuba.⁵

Desde 1960, el pronóstico para niños con

leucemia aguda ha evolucionado de manera favorable, pues ciertas formas clínicas que antes eran fatales, ahora son tratables, lo que significa mayor sobrevida global y libre de la enfermedad. Hace alrededor de 30 años no se disponía de un tratamiento efectivo; sin embargo, en la actualidad 91,6 % de los niños que padecen LLA y 78,2 % de aquellos con LMA sobreviven más de cinco años después del diagnóstico en los países desarrollados.⁶

El aumento considerable de la morbilidad y mortalidad que muestran los estudios estadísticos al analizar la incidencia de las leucemias agudas en infantes, pese a las innovadoras y eficaces propuestas de diagnóstico y tratamiento que han elevado la tasa de supervivencia; motivó a los autores del artículo de revisión.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en el mes de mayo de 2021 de 35 fuentes seleccionadas de las bases de datos PubMed, Medline Plus, Mayo Clinic y SciELO mediante el gestor de búsquedas Google Académico. De ellas, se emplearon 20 citas seleccionadas para el desarrollo del artículo, de las cuales más del 50 % corresponden a los últimos cinco años. Las estrategias de búsqueda empleadas fueron la combinación de términos y términos booleanos, introduciendo términos en los buscadores tanto en el idioma español como en inglés, son algunas de estas: leucemia aguda; *pediatric ages*; *diagnosis*; tratamiento. Se abordaron artículos originales, de revisión y estudios de enfoques epidemiológicos.

DESARROLLO

La leucemia linfocítica aguda, leucemia linfática aguda o leucemia linfoblástica aguda comprende un grupo de neoplasias malignas que afectan los precursores,⁷ de los linfocitos en la médula ósea. La LLA ocurre con gran frecuencia en la primera década de vida y aumenta de nuevo el riesgo en la edad madura.⁸

Emadi et al.² y Rives S,³ concuerdan en que se desconoce la causa exacta que origina la LLA. La investigación en este campo es importante y se van conociendo los cambios genéticos que suceden en las células leucémicas. Sin embargo, en la mayoría de los niños con LLA se desconoce cuáles son los desencadenantes o los factores que le han originado la leucemia.

En una minoría de niños sí existen algunas enfermedades genéticas que les predisponen al desarrollo de la LLA. Los hermanos de un niño con leucemia, comparados con otros niños, tienen un pequeño aumento del riesgo de padecer leucemia. Sin embargo, este riesgo es muy bajo, inferior a 1 x 1 000. La leucemia, como otros tipos de cáncer, no es contagiosa.³

Los posibles factores de riesgo de la LLA serían la exposición a los rayos X antes del nacimiento, la exposición a la radiación, tratamiento anterior con quimioterapia y ciertas afecciones genéticas, como el síndrome de Down, neurofibromatosis, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia, síndrome de Li-Fraumeni, deficiencia constitucional para reparar errores de emparejamiento y ciertos cambios en los cromosomas o los genes.⁹

Aunque la mayor parte de los investigadores y científicos no determinan una causa concreta a la aparición de células modificadas causantes de las afecciones leucémicas, si existe una

evidente relación de los diversos factores ambientales y condiciones genéticas con el desarrollo de estas enfermedades; ello se constata al estudio de los antecedentes de madres que se han expuesto a rayos X durante el embarazo, así como a niños diagnosticados con síndromes y otras afecciones genéticas, dando lugar a una predisposición mayoritaria al padecimiento oncológico.

Existen varios sistemas de clasificación de la leucemia linfoblástica aguda. La clasificación es de uso general al determinar el tratamiento y predecir el pronóstico del cáncer.

Clasificación (FAB) Francés-Americano-Británica:¹⁰

L1 - Alrededor del 25 a los 30 % de casos adultos y los 85 % de casos de la niñez de todos están de este subtipo. En este tipo pequeñas células se ven con: forma nuclear regular, cromatina homogénea, nucléolo pequeño o ausente y citoplasma escaso.

L2 - Alrededor 70 % de casos adultos y los 14 % de casos de la niñez son de este tipo. Las células son grandes y o las formas variadas con: forma nuclear irregular, cromatina heterogénea y nucléolo grande.

L3 - Esto es un subtipo más raro con solo casos del 1 % al 2 %. En este tipo las células son grandes y uniformes con las vacuolas en el citoplasma que cubre el núcleo.

Si bien esta norma de clasificación fue utilizada durante mucho tiempo, los autores reconocen que de manera simultánea al incremento de los avances científicos- tecnológicos que hicieron posible un estudio más detallado de las características clínicas de las leucemias, comenzó a perder funcionalidad este sistema.

Esta clasificación fue abandonada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) porque los subtipos L1 y L2 no se podrían distinguir en términos de síntomas clínicos, pronóstico y anomalías genéticas. El linfocito B maduro TODO o el tipo L3 ahora se clasifica como el linfoma/leucemia de Burkitt.

El WHO propuso una clasificación de TODO que era ser la versión revisada de la clasificación FABULOSA. Esto utilizó la clasificación *immunophenotypic* que incluye:

- Leucemia linfoblástica aguda/linfoma o antes L1 y L2 - esto tiene subtipos incluyendo:
 - Leucemia linfoblástica aguda del precursor B/linfoma - esto tiene subtipos genéticos. incluyendo t (12; 21) (p12, q22) TEL/AML-1, t (1; 19) (q23; p13) PBX/E2A, t (9; 22) (q34; q11) ABL/BCR y T (V, 11) (V; q23) V/MLL.
 - Leucemia linfoblástica aguda del precursor T/linfoma.
 - La leucemia/el linfoma o antes el L3 de Burkitt.
 - Leucemia aguda de Biphentotypic.¹⁰

La mayoría de los signos y los síntomas de la ALL son el resultado de carencias de células sanguíneas normales, lo que sucede cuando las células leucémicas desplazan a las células productoras de sangre normales en la médula ósea. Estas carencias se manifiestan en las pruebas de sangre, pero también pueden causar síntomas, incluyendo sensación de cansancio, debilidad, mareo o aturdimiento, dificultad para respirar, piel pálida, infecciones que no desaparecen o que recurren, moretones en la piel, sangrados, como hemorragias nasales frecuentes o graves, sangrado de encías o sangrado menstrual abundante en las mujeres. Con frecuencia también presentan varios sínto-

mas no específicos que pueden incluir pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, pérdida del apetito, hinchazón en el abdomen, ganglios linfáticos agrandados y dolor de huesos o de articulaciones.¹¹

Los principales procedimientos usados para diagnosticar la ALL o para descartar otras afecciones incluyen la historia clínica del paciente, exámenes físicos, hemograma completo y aspiración de la médula ósea.

Un hemograma completo (Complete Blood Count, CBC) proporciona un recuento de cada tipo de célula de la sangre. El recuento sanguíneo también puede revelar la presencia de células de leucemia anormales. Al momento del diagnóstico, el recuento sanguíneo arroja resultados de algún modo anormales en casi todos los niños con ALL. Un análisis químico de sangre proporciona información sobre la función renal y hepática del cuerpo y sobre otras mediciones, como los niveles de sal.

La aspiración y biopsia de médula ósea son procedimientos similares y suelen realizarse al mismo tiempo para examinar la médula ósea. La médula ósea tiene una parte sólida y una líquida. En la aspiración de médula ósea se extrae una muestra del líquido con una aguja. La biopsia de médula ósea consiste en la extirpación de una pequeña cantidad de tejido sólido con una aguja.

La punción lumbar puede determinar si la leucemia se ha diseminado al Sistema Nervioso Central, las meninges y otras estructuras. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es el líquido que se mueve alrededor del cerebro y la columna vertebral. La presencia o ausencia de leucemia en el sistema nervioso central ayuda a los médicos a elegir el tratamiento más adecuado.

Todos los niños con ALL reciben medicamentos para tratar o prevenir la leucemia del sistema nervioso central al mismo tiempo que la punción lumbar en momentos específicos durante el tratamiento.¹²

Además de los medios diagnósticos ya mencionados se pueden utilizar otras pruebas y procedimientos para diagnosticar la LLA infantil y determinar si las células leucémicas se diseminaron a otras partes del cuerpo, como el encéfalo o los testículos.

Examen físico y antecedentes: examen del cuerpo para revisar el estado de salud e identificar cualquier signo de enfermedad, como masas o cualquier otra característica que parezca anormal. También se toman datos sobre los hábitos de salud y los antecedentes de enfermedades y tratamientos. Se realizan las siguientes pruebas con la sangre o el tejido de la médula ósea que se extraen.

Análisis citogenético: prueba de laboratorio para examinar los cromosomas en las células de una muestra de médula ósea, sangre, tumor u otro tejido. Se cuenta el número de cromosomas y se observa si hay algún cambio, como cromosomas rotos, en otro orden, faltantes o sobrantes. Es posible que los cambios en ciertos cromosomas indiquen la presencia de cáncer. Por ejemplo, en la LLA con el cromosoma Filadelfia, parte de un cromosoma intercambia su posición con una parte de otro cromosoma. Este cromosoma se llama cromosoma Filadelfia. El análisis citogenético se usa para diagnosticar el cáncer, planificar el tratamiento o determinar si el tratamiento es eficaz.

Inmunofenotipificación: prueba de laboratorio para la que se usan anticuerpos a fin de identi-

ficar células cancerosas según los tipos de antígenos o marcadores presentes en la superficie celular. Esta prueba se usa para diagnosticar tipos específicos de leucemia. Por ejemplo, se examinan las células cancerosas para determinar si son linfocitos B o linfocitos T.

Radiografía del tórax: radiografía de los órganos y huesos del interior del tórax. Un rayo X es un tipo de haz de energía que puede atravesar el cuerpo y plasmarse en una película que muestra una imagen de áreas del interior del cuerpo.¹³

Hay diferentes tipos de tratamiento disponibles para los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Algunos tratamientos son estándar y otros se encuentran en evaluación en estudios clínicos. Un estudio clínico de tratamientos consiste en un estudio de investigación que procura mejorar los tratamientos actuales u obtener información sobre tratamientos nuevos para pacientes de cáncer. El tratamiento de la LLA infantil se realiza en fases:

- Terapia de inducción. Es la primera fase del tratamiento. Su propósito es destruir las células leucémicas de la sangre y la médula ósea. También se llama fase de inducción de la remisión.

- Terapia de consolidación e intensificación: es la segunda fase de la terapia. Comienza una vez que la leucemia está en remisión. El propósito de la terapia de consolidación e intensificación es destruir las células leucémicas restantes que pueden no estar activas, pero que pueden comenzar a regenerarse y causar una recaída.

- Terapia de mantenimiento: es la tercera fase del tratamiento. Su propósito es destruir toda célula leucémica restante que pudiera regenerarse y producir una recaída. A menudo,

los tratamientos del cáncer suelen administrarse en dosis más bajas que aquellas para la inducción y la terapia de consolidación e intensificación. Esta fase también se llama terapia de continuación.

La biopsia de la médula ósea y los aspirados se realizan a lo largo de todas las fases para observar si la leucemia está respondiendo bien al tratamiento.

El tratamiento llamado terapia santuario del sistema nervioso central (SNC) se administra por lo general durante cada fase de la terapia. Debido a que la quimioterapia que se administra oral o se inyecta en una vena puede no llegar a las células leucémicas en el SNC, las células pueden encontrar un santuario (se esconden) en el SNC. La quimioterapia intratecal y la radioterapia pueden llegar a las células leucémicas del SNC y se administran para destruir las células leucémicas y evitar que el cáncer recidive (vuelva). La terapia santuario del SNC también se llama profilaxis del SNC.

Se usan tres tipos de tratamiento estándar:

La quimioterapia que es un tratamiento para el cáncer que usa medicamentos para interrumpir el crecimiento de las células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o impidiendo su multiplicación.

La radioterapia que es un tratamiento para el cáncer que utiliza rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para destruir las células cancerosas o para impedirles que crezcan. Hay dos tipos de radioterapia. La radioterapia externa utiliza una máquina fuera del cuerpo que envía la radiación hacia el cáncer y la radioterapia interna mediante la radiación de un haz que se coloca dentro del cuerpo.

Y por último el trasplante de células madre es un método para administrar quimioterapia y reemplazar las células que forman la sangre que fueron destruidas por el tratamiento del cáncer. Se extraen células madre (glóbulos inmaduros) de la sangre o la médula ósea de un donante y se congelan y almacenan. Al terminar la quimioterapia, las células madre guardadas se descongelan y se reinyectan al paciente mediante una infusión. Estas células madre reinfundidas crecen (y restauran) las células sanguíneas del cuerpo. Hay ensayos clínicos que están investigando el trasplante de células madre que utiliza las células madre de un donante que no tiene relación familiar con el paciente.¹⁴

Para algunos pacientes la mejor elección de tratamiento podría ser participar en un ensayo clínico. Los ensayos clínicos se llevan a cabo para determinar si los tratamientos nuevos para el cáncer son bien tolerados y eficaces, o mejores que el tratamiento estándar. Muchos de los tratamientos estándar actuales se basan en ensayos clínicos anteriores. Aunque los ensayos clínicos no siempre llevan a tratamientos eficaces, a menudo responden a preguntas importantes y ayudan a avanzar en la investigación. Los pacientes pueden entrar a formar parte de los ensayos clínicos antes, durante o después de comenzar su tratamiento para el cáncer. En algunos ensayos clínicos solo se aceptan a pacientes que aún no recibieron tratamiento. En otros ensayos se prueban terapias en pacientes de cáncer que no mejoraron. También hay ensayos clínicos que ponen a prueba nuevas formas de impedir que el cáncer recidiva o de reducir los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.¹⁵

Fadoo et al.,¹⁶ definen que la leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia mielocítica aguda es un tipo de cáncer producido en las células de la línea mieloide de los leucocitos, caracterizado por la rápida proliferación de células anormales que se acumulan en la médula ósea e interfieren en la producción de glóbulos rojos normales. La LMA es el tipo de leucemia aguda más común en adultos y su incidencia aumenta con la edad.

Si bien es cierto que la LMA no alcanza una prevalencia estadística tan alta en edades pediátricas como la LLA, no deja de ser una de las enfermedades oncológicas más relevantes en esta etapa.

La leucemia mieloide aguda tiene varios subtipos y neoplasias precursoras que se distinguen entre sí por la morfología, el inmunofenotipo, la citoquímica y las anomalías genéticas todo lo cual tiene implicaciones importantes para el pronóstico y el tratamiento. En el sistema de gradación de la OMS se describen siete clases que incluyen la LMA con anomalías genéticas recurrentes, LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia (LMA-CRM), LMA relacionada con la terapia (t-AML), LMA, no especificado de otra manera (NOS), sarcoma mieloide, proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down y neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas.

Los criterios morfológicos del sistema de clasificación anterior francés-estadounidense-británico (FAB) se utilizan para subtipos que no se especifican de otro modo (NOS).

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de LMA con anormalidades genéticas recurrentes. Representa del 10 % al 15 % de

los casos de LMA y afecta a un grupo etario más joven (mediana de edad 31 años) y un grupo étnico particular (hispanos). Los pacientes suelen presentar un trastorno de la coagulación.

La LMA relacionada con la terapia (t-LMA) es un subtipo de LMA causado por el tratamiento previo con ciertos medicamentos antineoplásicos. La mayoría de los casos de t-LMA ocurren entre 3 y 10 años después de la terapia inicial, con una latencia más larga para los agentes alquilantes e hidroxiurea (latencia media de tres a siete años) que para los inhibidores de la topoisomerasa II (latencia media de seis meses a tres años).

El Sarcoma Mieloide se caracteriza por infiltración mieloblástica extramedular de la piel (leucemia cutis), encías y otras superficies mucosas.²

No se conocen con exactitud las causas de las mutaciones del ADN que llevan a la leucemia, pero los médicos han identificado factores que aumentan el riesgo. Los factores que pueden aumentar el riesgo de leucemia mielógena aguda incluyen:

- Edad avanzada: a medida que envejeces, aumenta el riesgo de que padezcas leucemia mielógena aguda. La leucemia mielógena aguda es más frecuente en los adultos de 65 años o más.
- El sexo: los hombres tienen mayor probabilidad de padecer leucemia mielógena aguda que las mujeres.
- Tratamientos oncológicos previos: las personas que se sometieron a determinados tipos de quimioterapia y radioterapia corren mayor riesgo de padecer leucemia mielógena aguda.
- Exposición a la radiación: las personas

expuestas a niveles muy altos de radiación, como los sobrevivientes de accidentes de reactores nucleares, tienen mayor riesgo de padecer leucemia mielógena aguda.

- Exposición a sustancias químicas peligrosas: la exposición a ciertos productos químicos, como el benceno, está relacionada con un mayor riesgo de leucemia mielógena aguda.

- Tabaquismo: la leucemia mielógena aguda está vinculada al tabaquismo, ya que el humo de los cigarrillos contiene benceno y otras sustancias químicas conocidas que causan cáncer.

Otros trastornos sanguíneos: las personas que han tenido otro trastorno sanguíneo, como mielodisplasia, mielofibrosis, policitemia vera o trombocitemia, tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia mielógena aguda.

- Trastornos genéticos: ciertos trastornos genéticos, como el síndrome de Down, están asociados con mayor riesgo de padecer leucemia mielógena aguda.

Muchas personas que padecen leucemia mielógena aguda no presentan factores de riesgo conocidos y muchas personas que presentan factores de riesgo nunca padecen este tipo de cáncer.¹⁷

Los pacientes presentan síntomas relacionados con pancitopenias, entre los mismos se encuentran la fatiga general presentada en la mayoría de pacientes, la palidez y debilidad característicos de la anemia, sensación de ardor/dolor en los huesos especialmente en los miembros inferiores por la expansión de la médula ósea. Si se presenta fiebre probablemente se trate de una infección y si se encuentra neutropenia se deben aplicar antibióticos de amplio espectro, algunos pacientes con

leucemia promielocítica aguda presentan fiebre como signo característico. Se debe examinar la piel en busca de signos de anemia, o petequias y equimosis secundarias a trombocitopenia, o coagulación intravascular diseminada, o lesiones infiltrativas que sugieran la presencia de leucemia. Estas lesiones son por lo general nódulos violáceos o grises azulados.

Por lo general se ven en los ojos hemorragias o placas blanquecinas, si hay compromiso del sistema nervioso central se encontrarían con cefaleas, parálisis de los pares craneales o cambios en la visión, también podría haber compromiso de la orofaringe y de algunos órganos como el hígado.¹⁸

Los métodos implementados para detectar y diagnosticar una LMA sean bastante similares a los empleados en la identificación de una LLA, sobre todo tomando en cuenta las similitudes clínicas existentes entre estas variantes agudas de leucemia, dígame recuento sanguíneo completo, estudios bioquímicos de la sangre, radiografía, inmunofenotipificación, biopsia, aspirado de médula ósea y la punción lumbar.

Además, se encontró un particular interés en la prueba molecular como prueba de laboratorio para comprobar si hay ciertos genes, proteínas u otras moléculas en una muestra de sangre o médula ósea. También se usa para comprobar si hay ciertos cambios en un gen o cromosoma que influyen en la presentación de la LMA. La prueba molecular se usa para planificar el tratamiento, saber si este es eficaz o hacer un pronóstico.¹³

El tratamiento de la mayoría de los niños con leucemia mieloide aguda se divide en dos fases principales de quimioterapia: inducción y con-

solidación (intensificación). Debido a la intensidad del tratamiento y el riesgo de complicaciones graves, los niños con AML necesitan recibir el tratamiento en centros u hospitales de cáncer que tengan experiencia con esta enfermedad.

En la inducción, los medicamentos de quimioterapia que se usan con más frecuencia para tratar la AML son daunorrubicina (daunomicina) y citarabina (ara-C), que se administran, cada uno de ellos, durante varios días consecutivos. El programa de tratamiento se puede repetir en 10 días o en dos semanas, dependiendo de la intensidad del tratamiento que los médicos decidan. Un periodo más breve entre los tratamientos puede ser más eficaz en destruir las células de leucemia, pero también puede causar efectos secundarios más graves. Puede que algunos niños con AML reciban una dosis del medicamento de terapia dirigida gemtuzumab ozogamicin junto con la quimioterapia como parte de su inducción al tratamiento.

El tratamiento con estos medicamentos de quimioterapia se repite hasta que la médula ósea ya no muestra células leucémicas. Esto, por lo general, ocurre después de dos o tres ciclos de tratamiento.

La consolidación comienza después de la fase de inducción. El propósito es destruir todas las células remanentes mediante el uso de tratamiento más intensivo. Para la mayoría de los niños sin un donante de células madre compatible, la consolidación consiste en el medicamento de quimioterapia citarabina (ara-C) en altas dosis. También se puede añadir daunorrubicina. De manera habitual se administra durante al menos varios meses.

Si el medicamento de terapia dirigida gemtuzumab ozogamicin fue administrado durante la inducción, es probable que se administre una dosis de este medicamento durante esta fase también.

Menos de 15 % de los niños tienen AML refractaria (leucemia que no responde al tratamiento inicial). A menudo, estas leucemias son muy difíciles de curar y los médicos pueden recomendar un trasplante de células madre, si es que se puede hacer. Otra opción para algunos niños con AML refractaria o recurrente es el tratamiento con el medicamento de terapia dirigida gemtuzumab ozogamicina.¹⁹

La tasa de supervivencia a cinco años se refiere al porcentaje de niños que viven al menos cinco años después del diagnóstico de leucemia. Con las leucemias agudas (ALL o AML), los niños que no presentan la enfermedad después de cinco años tienen una alta probabilidad de haber sido curados, ya que es muy poco común que estos cánceres regresen después de tanto tiempo.

La tasa de supervivencia a cinco años para los niños con ALL ha aumentado de manera significativa con el pasar del tiempo y en general ahora es cerca de 90 %. En general, los niños de grupos de menor riesgo tienen un mejor pronóstico que los de los grupos de mayor riesgo. Sin embargo, es importante saber que incluso los niños que forman parte de los grupos de riesgo más alto pueden a menudo ser curados.

Mientras la tasa de supervivencia a cinco años general para niños con AML también ha aumentado con el pasar del tiempo y ahora está entre 65 % y 70 %. Sin embargo, las tasas de supervivencia varían dependiendo del

subtipo de AML y de otros factores. Por ejemplo, la mayoría de los estudios sugieren que la tasa de curación de la leucemia promielocítica aguda (APL), un subtipo de AML, es ahora superior al 80 %, aunque las tasas son menores para algunos otros subtipos de AML.²⁰

CONCLUSIONES

En la actualidad se ha avistado un incremento en la incidencia de niños que padecen de enfermedades cancerosas, son más altas estas cifras al tratar las leucemias agudas dentro de este grupo de afecciones. Las leucemias agudas pueden clasificarse en linfoblástica y mieloblástica, siendo las primeras las de mayor predominio. Las sudoraciones nocturnas, la falta del apetito y la palidez son solo algunos, de los síntomas comunes de ambas clasificaciones leucémias, que también comparten determinados métodos diagnósticos como es la punción lumbar y el aspirado de médula ósea, principalmente. El empleo de quimioterapias, conjugado con tratamientos farmacológicos específicos y el trasplante de células madre, constituyen tratamientos que buscan garantizar una mejora sustancial en la vida de los infantes afectados por estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: NIH; 2022 [citado 08 May 2021]. Leucemia. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/leukemia.html>
2. Emadi A, York Law J. Generalidades sobre las leucemias [Internet]. EE.UU: Merck & Co, Inc; 2020 [citado 09 May 2021]. Disponible

<http://www.revprogaleño.sld.cu/>

en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucopenias/neutropenia>

3. Rives S. Leucemia linfoblástica aguda infantil [Internet]. Barcelona: Fundación Internacional Josep Carreras; 2021 [citado 10 May 2021]. Disponible en: https://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil_1190335
4. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: NIH; 2020 [citado 10 May 2021]. Leucemia linfoblástica aguda. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000541.htm>
5. Querol Betancourt N, Chávez Isla MI, Leblanch Fernández CC, Jimenez Portuondo N. Caracterización clinicoepidemiológica y supervivencia de pacientes menores de 19 años con leucemia. Medisan [Internet]. 2021 Ene-Feb [citado 15 May 2021];25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192021000100026
6. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. Lancet Haematol [Internet]. 2017 May [citado 15 May 2021];4(5):e202-e217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418564/>.
7. Jimenez Morales S, Hidalgo Miranda A, Ramirez Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Bol med hosp Infant Mex [Internet]. 2017 Ene-Feb [citado 17 May 2021];74(1). Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462017000100013

8. Ferrís i Tortajada J, Garcia i Castell J, Alonso López Andreu J, Berbel Tornero O. Factores de riesgo para las Leucemias agudas infantiles. An Esp Pediatr [Internet]. 1999 [citado 16 May 2021];50:439-46. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/50-5-2.pdf>

9. Mandal A. Acute Lymphoblastic Leukemia Classification [Internet]. EE.UU: News-Medical.net; ©2000-2022 [citado 16 May 2021]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/Acute-Lymphoblastic-Leukemia-Classification.aspx>

10. American Cancer Society [Internet]. EE.UU: Sociedad Americana contra el Cancer; ©2022 [citado 19 May 2021]. Signos y síntomas de la leucemia linfocítica aguda. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-sintomas.html>

11. Cancer.net [Internet]. EE.UU: American Society of Clinical Oncology (ASCO); ©2005-2022 [citado 19 May 2021]. Leucemia - linfoblástica aguda - ALL - infantil: Diagnóstico. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-all-infantil/diagn%C3%B3stico>

12. NIH. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. USA: NIH; © 2022 [citado 20 May 2021]. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®)–Versión para pacientes. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq>

<http://www.revprogaleno.sld.cu/>

13. GeoSalud [Internet]. Ecuador: GeoSalud; 2019 [citado 20 May 2021]. Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Infantil. Disponible en: https://www.geosalud.com/cancerpacientes/cancerinfantil/tratamiento_III.htm

14. AEAL (Asociación Española de Afectados por Linfoma) [Internet]. España: AEAL; ©2022 [citado 20 May 2021]. Tipos de tratamiento para la Leucemia Linfoblástica Aguda infantil. Disponible en: <http://www.aeal.es/leucemia-linfoblastica-aguda-espana/6-tipos-de-tratamiento-para-la-leucemia-linfoblastica-aguda-infantil/>

15. Fadoo Z, Mushtaq N, Alvi S, Muhammad A. Acute myeloid leukaemia in children: experience at a tertiary care facility of Pakistan. J Pak Med Assoc [Internet]. 2012 Feb [citado 21 May 2021];62(2):125-28. Disponible en: https://ecommons.aku.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1016&context=pakistan_fhs_mc_women_childhealth_paediatr

16. Mayo Clinic [Internet]. USA: Mayo Foundation Medical Education Research (MFMER); 1998-2022 [citado 20 May 2021]. Leucemia mielógena aguda. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/acute-myelogenous-leukemia/symptoms-causes/syc-20369109>

17. Espinosa P. Signos y síntomas de la leucemia mieloide aguda [Internet]. España: Elsevier; 2018 [citado 20 May 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/leucemia-mieloide-aguda>

18. American Cancer Society [Internet]. USA: Sociedad Americana contra el Cáncer; ©2022 [citado 21 May 2021]. Tratamiento para niños con leucemia mieloide aguda (AML).

Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/tratamiento/ninos-con-leucemia-mieloide-aguda.html>

19. American Cancer Society [Internet]. USA: Sociedad Americana contra el Cáncer; ©2022 [citado 21 May 2021]. Tasas de supervivencia. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Ricardo Rodríguez-González (Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).

Erienne Leslie Ramírez-Pacho (Curación de datos. Investigación. Visualización. Redacción-borrador original).

Yainé Pérez -Valdés (Investigación. Visualización).

Recibido: 16/08/2021

Aprobado: 19/03/2022