

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v25id.10041](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v25id.10041)

# Caracterización citogenética y molecular de leucemia mieloide aguda en pacientes del Hospital Juárez de México

## Cytogenetic and molecular characterization of acute myeloid leukemia in patients of Hospital Juarez of Mexico.

Andrea Perero Polit,<sup>1</sup> Katy Sánchez Pozos,<sup>2</sup> Jorge Cruz Rico,<sup>3</sup> Mónica Tejeda Romero,<sup>3</sup> Faustino Cruz Leyto,<sup>3</sup> Bogar Pineda Terreros,<sup>3</sup> Vicky Moncada Gadea,<sup>1</sup> Samantha Stefany Coutiño Ochoa,<sup>1</sup> Sandra López Palafox,<sup>1</sup> Andrea Milán Salvatierra<sup>3</sup>

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** La leucemia mieloide aguda surge a partir de la adquisición seriada de mutaciones somáticas, donde las células madre y progenitoras hematopoyéticas tienen la capacidad de autorrenovación y propagación del clon neoplásico. El objetivo de este estudio es identificar las características citogenéticas y moleculares de los pacientes con leucemia mieloide aguda que acuden al Hospital Juárez de México.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, longitudinal y ambispectivo efectuado en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Juárez de México entre enero de 2021 y marzo de 2023. Se practicaron aspirados de médula ósea, citometría de flujo, qPCR, cariotipo y análisis de rearrreglos moleculares al diagnóstico para clasificar la leucemia mieloide aguda.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 32 pacientes, la edad de aparición de la leucemia mieloide aguda fue similar a la de los reportes previos en población hispana y latina. Las mutaciones más frecuentes detectadas por qPCR y cariotipo fueron: *FLT3-IDT* (6.25%), *FLT3-TKD* (6.25%), *inv(16)/t(16;16)* (6.25%), *NPM1* (6.25%), *t(8;21)* (3%) y *CBFB-MYH11* (3%). Once pacientes tuvieron remisión completa.

**CONCLUSIONES:** Las mutaciones principales y genes de fusión identificados fueron: *FLT3-IDT*, *FLT3-TKD*, *inv(16)/t(16;16)*, *NPM1*, *t(8;21)* y *CBFB-MYH11*. La caracterización citogenética y molecular permite proporcionar un tratamiento personalizado a los pacientes con leucemia mieloide aguda.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia mieloide aguda; cariotipo; *NPM1*; inversión cromosomal.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Acute myeloid leukemia (AML) develops through sequential acquisition of somatic mutations, where hematopoietic stem and progenitor cells have the capacity for self-renewal and propagation of the neoplastic clone. The objective of this study is to identify cytogenetic and molecular characteristics of acute myeloid leukemia patients attending Hospital Juarez of Mexico.

**MATERIALS AND METHODS:** A descriptive, cross-sectional, prospective study was conducted on men and women over 18 years old diagnosed with acute myeloid leukemia according to WHO criteria, treated at the Hematology Service of Hospital Juarez of Mexico from January 2021 to March 2023. Bone marrow aspirations, flow cytometry, PCR, karyotyping, and molecular rearrangement analysis at diagnosis were performed to classify acute myeloid leukemia.

<sup>1</sup> Médico residente del servicio de Hematología.

<sup>2</sup> División de Investigación.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Hematología. Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

**Recibido:** 15 de febrero 2024

**Aceptado:** 26 de julio 2024

### Correspondencia

Andrea Milán Salvatierra  
doc.milandrea@gmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Perero-Polit A, Sánchez-Pozos K, Cruz-Rico J, Tejeda-Romero M, Cruz-Leyto F, Pineda-Terreros B, Moncada-Gadea V, Coutiño-Ochoa SS, López-Palafox S, Milán-Salvatierra A. Caracterización citogenética y molecular de leucemia mieloide aguda en pacientes del Hospital Juárez de México. Hematol Mex 2024; 25 (1): 1-10.

**RESULTS:** There were included 32 patients, onset age of acute myeloid leukemia was similar to previous reports in Hispanic and Latin-American population. Genetic rearrangements were identified in one patient, and age, sex and clinical manifestations of each patient were determined. The most frequent mutations detected by PCR and karyotyping were: *FLT3-IDT* (6.25%), *FLT3-TKD* (6.25%), *inv(16)/t(16;16)* (6.25%), *NPM1* (6.25%), *t(8;21)* (3%), and *CBFB-MYH11* (3%). Complete remission was observed in 11 patients.

**CONCLUSIONS:** The main mutations and fusion genes identified were: *FLT3-IDT*, *FLT3-TKD*, *inv(16)/t(16;16)*, *NPM1*, *t(8;21)*, *CBFB-MYH11*. Cytogenetic and molecular characterization allows to provide personalized treatment to patients with acute myeloid leukemia.

**KEYWORDS:** Acute myeloid leukemia; Karyotype; *NPM1*; Chromosome inversion.

## ANTECEDENTES

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad hematológica maligna caracterizada por la proliferación no controlada de blastos inmaduros en la médula ósea, lo que interfiere con la producción normal de células sanguíneas.<sup>1</sup> La leucemia mieloide aguda aparece a partir de la adquisición seriada de mutaciones somáticas, debido a la capacidad de autorrenovación y propagación del clon neoplásico de las células madre y progenitoras hematopoyéticas. Esto conduce a la expansión de tal clon de células, fenómeno conocido como hematopoyesis clonal.<sup>2</sup>

La leucemia mieloide aguda es la forma más común de leucemia en adultos, representa aproximadamente el 77% de los casos en países industrializados; la edad media de aparición es a los 68 años. De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer (ACS), se esperan alrededor de 20,800 nuevos casos durante 2024, la mayoría en adultos, y alrededor de 11,220 muertes por leucemia mieloide aguda.<sup>3</sup>

Los estudios llevados a cabo en pacientes hispanos en Estados Unidos mostraron una edad de aparición de leucemia mieloide aguda más temprana en comparación con poblaciones caucásicas, esto aunado a un peor pronóstico. Asimismo, en países de Latinoamérica se ha reportado una edad media de diagnóstico entre 32 y 43 años.<sup>4,5</sup> A pesar de los múltiples estudios de esta enfermedad efectuados en otros países, en México son escasos los reportes de su incidencia y prevalencia.

El tratamiento adecuado y a tiempo de la leucemia mieloide aguda depende de un buen diagnóstico y clasificación de la enfermedad. De este modo, el diagnóstico debe establecerlo un equipo multidisciplinario que debe tomar en cuenta la caracterización clínica, morfológica, citogenética y molecular de la leucemia mieloide aguda.<sup>2</sup> La clasificación se hace de acuerdo con los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud 2022 (*Classification of Haemato-lymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms, WHO 2022*).<sup>6</sup> Así, gracias

al diagnóstico y clasificación oportunos, el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda ha mejorado de manera significativa en los últimos años, alcanzando una tasa global de supervivencia hasta del 50% en pacientes tratados con quimioterapia intensiva.<sup>7</sup>

En la actualidad las anomalías genéticas tienen mayor peso en el proceso diagnóstico, porque su correcta identificación y clasificación son decisivas en el pronóstico y respuesta al tratamiento, por lo que su identificación y caracterización en los pacientes cobra relevancia en la toma de decisiones en la práctica clínica.<sup>8</sup> Las anomalías genéticas más frecuentes incluyen: translocaciones (t)/inversiones (inv), así como mutaciones, que representan del 20 al 30% en pacientes con leucemia mieloide aguda.

Entre las translocaciones destacan: t(8;21)(q22;q22.1), t(3; 3)(q21.3; q26.2) y t(1; 22)(p13.3; q13.1).<sup>9</sup> La Red Europea de Leucemia (*European Leukemia Net*, ELN) sugiere que el proceso diagnóstico incluya la búsqueda de mutaciones en los genes NPM1, CEBPA, ASXL1, RUNX1 y TP53, así como variaciones genéticas en FLT3 (ITD y TKD).<sup>10,11</sup>

Ciertas variaciones genéticas se asocian con el pronóstico de la leucemia mieloide aguda. Por ejemplo, en pacientes con la translocación (8;21) las variaciones genéticas en KIT se han asociado con un pronóstico desfavorable.<sup>2</sup> Por otro lado, la translocación (8;21) con hipodiploidía y eliminación del cromosoma 9 se ha relacionado con mejor supervivencia global. Lo mismo ocurre con la inversión (16) con la trisomía del cromosoma 8.<sup>12</sup>

Ciertas variaciones genéticas repercuten en la eficacia del tratamiento. En este sentido, no hay tratamientos específicos contra las leucemias mieloides agudas debidas a mutaciones en el gen TP53.<sup>13</sup> No obstante, hoy día existen dos inhibidores de FLT3 (además de dos en proceso

de aprobación), un inhibidor de IDH1 y un inhibidor de IDH2 para pacientes con estas variaciones patogénicas.<sup>14,15</sup>

En la actualidad los estudios disponibles en México de los efectos fisiopatológicos de las mutaciones de pacientes con leucemia mieloide aguda en nuestra población son pocos, por lo que el objetivo de este trabajo fue identificar las características citogenéticas y moleculares de los pacientes con leucemia mieloide aguda que acuden al Hospital Juárez de México y su repercusión en el pronóstico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, longitudinal y ambispectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda de acuerdo con los criterios de la OMS 2022, de enero de 2021 a marzo de 2023.<sup>6</sup> El criterio de inclusión fue tener al menos un 20% de blastos en médula ósea. El origen celular mieloide se confirmó por inmunofenotipo mediante citometría de flujo. Todos los pacientes fueron tratados en el servicio de Hematología del Hospital Juárez de México. Se excluyeron los pacientes con leucemia promielocítica aguda, enfermedad extramedular aislada, sarcoma mieloide aislado y neoplasias de células dendríticas blásticas plasmocitoides. Se consideró criterio de eliminación un expediente clínico incompleto.

Asimismo, se registraron los resultados de citometría de flujo para determinar si había enfermedad mínima residual. Se consideró remisión total de acuerdo con el criterio de Cheson y colaboradores: menos del 5% de blastos en médula ósea, recuperación hematopoyética con cuentas absolutas de neutrófilos > 1000/ $\mu$ L y cuentas de plaquetas > 100,000/ $\mu$ L, ausencia de blastos en sangre periférica o enfermedad extramedular.<sup>16</sup>

También se observó la supervivencia a uno y tres años según el resultado del tipo de egreso.

Otras variables registradas fueron: edad, sexo y comorbilidades que incluyeron cardiopatías u otras afecciones de la infancia que pudieran alterar el diagnóstico y tratamiento.

Todos los sujetos firmaron consentimiento informado de participación voluntaria en el estudio. El protocolo se registró en el Hospital Juárez de México (HJM 037/22-R) y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

### Caracterización citogenética y molecular

Al inicio del estudio se efectuaron análisis morfológicos, citogenéticos y moleculares. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RT-qPCR) se utilizó para identificar 45 genes de fusión, que incluyeron *CBFB-MYH11*, *BCR-ABL1*, *RUNX1-RUNX1T1* y *MLL (mixed lineage leukemia)*. El análisis citogenético se hizo por medio de un cariotipo convencional (bandas G). Las anomalías cromosómicas numéricas y clonales estructurales se reportaron de acuerdo con la Nomenclatura en Citogenómica Humana 2020 (*International System for Human Cytogenetics Nomenclature*, ISCN 2020).

### Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para calcular proporciones en poblaciones infinitas. Por tanto, se determinó un tamaño de muestra de al menos 32 participantes teniendo en cuenta lo siguiente: prevalencia de leucemia mieloide aguda en la Ciudad de México de 8.18 casos por millón de habitantes<sup>17</sup> con poder estadístico del 80%, precisión del 5% y nivel de confianza del 95%.

Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). Los resultados se representaron como el promedio  $\pm$  desviación estándar (SD) o como medianas (percentiles 25-75) de acuerdo con la distribución de los datos. Se hizo una prueba t

de Student o U de Mann-Whitney para llevar a cabo comparaciones según el caso. Las variables categóricas se representaron como frecuencias. Las frecuencias se expresaron como porcentajes y se analizaron mediante prueba  $\chi^2$ . Se consideraron diferencias significativas cuando el valor de p fue menor a 0.05.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 32 pacientes *de novo* con leucemia mieloide aguda. De éstos, 23 tenían menos de 60 años y 9 eran mayores de 60 años. La distribución por sexo fue 2:1, las mujeres fueron las más afectadas (**Cuadro 1**). Por otro lado, la mediana del IMC fue de 24.5 kg/m<sup>2</sup> y la mediana del valor de hemoglobina fue de 6.60 g/dL, mientras que el valor de plaquetas fue de 38.0  $\times 10^9/L$ , el de leucocitos de 12.5  $\times 10^9/L$  y blastos en médula ósea del 64%. **Cuadro 1**

El 81.25% de los pacientes se clasificó como ECOG 0 y 1, escala determinada para estimar la calidad de vida o estado funcional de los pacientes con leucemia mieloide aguda. Del mismo modo, el 12.5% de los pacientes estaban en ECOG 2 y el 6.25% en ECOG 3.

Trece pacientes con leucemia mieloide aguda tuvieron baja mortalidad y 19 tuvieron alta mortalidad. En este sentido, la población de 60 a 69 años (n = 7) tenía múltiples comorbilidades, evidenciado por un índice de Charlson mayor a 3, mientras que la población de 30 a 39 años (n = 9) y de 70 a 89 años tuvo pocas comorbilidades (índice de Charlson < 3). **Cuadro 1**

Se practicó una ecocardiografía a 18 pacientes con el fin de estimar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para evaluar la afectación cardíaca en los pacientes con leucemia mieloide aguda. De los pacientes evaluados, 16 mostraron una FEVI normal (50 al 70%) al momento del diagnóstico, mientras que dos pa-

cientes tuvieron una FEVI menor al 45%, valor indicativo de una fracción de eyección al límite (41 al 49%).

De acuerdo con la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB), 14 pacientes se clasificaron como M2, 7 como M0, 6 como M4 y 2 como M5 (**Cuadro 1**). Los tipos M1, M6 y M7 se observaron en un paciente cada uno.

### Caracterización citogenética y molecular

El 40.6% (n = 13) de los casos mostró un cariotipo normal (**Cuadro 1**), el 31.3% (n = 10) tuvo un cariotipo positivo para algunas alteraciones citogenéticas y en el 28.1% (n = 9) los resultados no fueron concluyentes. **Cuadro 1**

En el análisis de mutaciones a los pacientes con leucemia mieloide aguda, en 16 de los pacientes incluidos no se hicieron las evaluaciones de *KIT*, *RUNX1*, *CEBPA*, *NMP1*, *ASLX1*, *TP53*, *IDH1* e *IDH2* por cuestiones ajenas al estudio. Se analizaron los 16 pacientes restantes y se encontró que 2 fueron positivos para *FLT3-ITD*, 2 para *FLT3-TKD*, 2 mostraron variaciones genéticas en *NPM1* y 1 paciente en *CBFB-MYH1*. **Cuadro 1**

De acuerdo con la ELN 2022, 22 de los 32 pacientes mostraron un riesgo citogenético intermedio, mientras que 4 tuvieron un riesgo no favorable o adverso y 6 pacientes tuvieron un riesgo favorable.

### Tratamiento y respuesta posinducción

De los 32 pacientes con leucemia mieloide aguda, 22 recibieron un tratamiento intensivo que incluyó citarabina y antraciclina. Siete pacientes se trataron con un esquema de baja intensidad, que incluyó azacitidina venetoclax, azacitidina y citarabina subcutánea. Por último, 2 recibieron un tratamiento dirigido con midostaurina y únicamente 3 no recibieron ningún tipo de tratamiento.

**Cuadro 1.** Parámetros sociodemográficos y hematológicos de la población de estudio (n = 32)

Parámetro	Total (n)
Edad (años)	48.5 (33.0, 60.3)
Sexo	
Masculino	13
Femenino	19
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.5 (23.0, 27.0)
Leucocitos (x 10 <sup>9</sup> /L)	12.5 (2.9, 50.0)
Hemoglobina (g/L)	6.60 (5.40, 9.00)
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	38.0 (16.5, 79.0)
Blastos en médula ósea (%)	64.0 (38.5, 89.0)
<b>Clasificación FAB</b>	
M0	7
M1	1
M2	14
M4	6
M5	2
M6	1
M7	1
<b>ELN 2022</b>	
Favorable	6
Intermedio	22
Adverso	4
<b>Genes de fusión</b>	
<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	0
<i>CBFB-MYH11</i>	1
<b>Cariotipo</b>	
Normal	13
<b>Complejo</b>	
t(8;21)	1
Inv (16)/t (16;16)	2
No disponible	9
Otro	4
<b>Tratamiento</b>	
Régimen 3 + 7	22
Baja intensidad	7
<b>Mutaciones identificadas</b>	
<i>FLT3-ITD</i>	2
<i>FLT3-TKD</i>	2
<i>NPM1</i>	2

Después de la inducción 11 pacientes lograron remisión completa, mientras que 21 mostraron una respuesta incompleta.

Nueve pacientes fallecieron durante la inducción. A los pacientes que no tuvieron buena respuesta posinducción se les hizo reinducción (n = 6); 4 mostraron respuesta completa en la reinducción.

Solo a un paciente con leucemia mieloide aguda se le practicó trasplante de células progenitoras (procedimiento efectuado en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca), quien mostró remisión. El resto de los pacientes continuó bajo un esquema terapéutico.

En el seguimiento a los pacientes, 16 fallecieron y 15 están en vigilancia continua por el servicio de Hematología del hospital.

**Datos clínicos y moleculares por edad**

Los pacientes se estratificaron por edad en menores de 60 años y de 60 años o más. La distribución por sexo 2:1 solo se observó en los sujetos mayores de 60 años; en los menores de 60 años la relación fue 1.3:1 (**Cuadro 2**).

**Cuadro 2.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con leucemia mieloide aguda estratificados por edad (n = 32) (continúa en la siguiente columna)

Parámetro	Total	
	Edad menor de 60 años, n = 23	Edad ≥ 60 años, n = 9
Edad	37.0 (32.5, 49.0)	66.0 (65.0, 69.0)
Sexo		
Masculino	10	3
Femenino	13	6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 (23.5, 28.0)	24.0 (22.0, 25.0)
Leucocitos (x 10 <sup>9</sup> /L)	8.5 (2.9, 56.3)	16.5 (4.0, 46.4)
Hemoglobina (g/L)	6.60 (5.55, 8.10)	7.20 (4.00, 9.30)
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	42.0 (19.0, 89.0)	22.0 (9.0, 47.0)
Blastos en médula ósea (%)	64.0 (46.5, 86.0)	57.0 (32.0, 90.0)

**Cuadro 2.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con leucemia mieloide aguda estratificados por edad (n = 32) (continuación)

Parámetro	Total	
	Edad menor de 60 años, n = 23	Edad ≥ 60 años, n = 9
<b>Clasificación FAB</b>		
M0	5	2
M1	0	1
M2	10	4
M4	4	2
M5	2	0*
M6	1	0
M7	1	0*
<b>ELN 2022</b>		
Favorable (%)	4	2
Intermedio (%)	16	6
Adverso (%)	3	1
<b>Genes de fusión</b>		
RUNX1-RUNX1T1	0	0
CBFB-MYH11	1	0
<b>Cariotipo</b>		
Normal	7	6
Complejo	2	1
t(8;21)	1	0
Inv(16)/t(16;16)	1	1
No disponible	8	1
Otro	4	0
<b>Tratamiento</b>		
Régimen 3 + 7	19	3*
Baja intensidad	4	6*
<b>Mutaciones identificadas</b>		
FLT3-ITD	2	0*
FLT3-TKD	1	1
NPM1	1	1

\* p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa. Se utilizó χ<sup>2</sup>.

Asimismo, ningún paciente mayor de 60 años mostró variantes morfológicas tipo M5, M6 o M7; esta diferencia fue significativa. Otro

parámetro en el que se observaron diferencias significativas fue en el tratamiento: el 82.6% de los pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años recibieron tratamiento de alta intensidad, mientras que solo el 33.3% de los pacientes mayores de 60 años recibieron ese esquema. En contraste, el 66.7% de los pacientes mayores de 60 años recibieron un esquema de baja intensidad comparado con el 17.4% de los pacientes menores de 60 años. Solo los pacientes menores de 60 años tuvieron la mutación *FLT3-ITD*.

El objetivo de este análisis fue evidenciar si había diferencias clínicas de acuerdo con la mutación presente en los pacientes con leucemia mieloide aguda (**Cuadro 3**). La diferencia más marcada fue en la cantidad de leucocitos; los pacientes con menor cantidad de leucocitos tuvieron mutaciones en los genes *NPM1* y *t(8;21)*, junto con aquéllos con un cariotipo complejo. Del mismo modo, se observaron diferencias en la cantidad de plaquetas en los pacientes con *t(8;21)* y fenotipo complejo. El porcentaje de blastos en médula ósea fue menor de manera significativa en los pacientes con mutaciones en *FLT3* y con *inv(16)/t(16;16)*. Por último, el porcentaje de fallecidos fue mayor en el grupo con cariotipo.

## DISCUSIÓN

La incidencia de leucemia mieloide aguda en México es baja en comparación con otros países. Esto posiblemente se deba a un subdiagnóstico de la enfermedad en nuestra población, resultado de los recursos limitados para establecer el diagnóstico preciso. El objetivo inicial del estudio fue describir las características citogenéticas y moleculares por medio de secuenciación en los pacientes del Hospital Juárez de México; sin embargo, debido a las limitaciones económicas, solo se tuvo acceso al cariotipo y a la qPCR, lo que es valioso debido a los pocos estudios en esta área en nuestra población.

**Cuadro 3.** Rearreglos y mutaciones identificadas por PCR y cariotipo

Parámetro	FLT3 (n = 4)	INV(16)/t(16;16) (n = 2)	NPM1 (n = 2)	CBFB-MYH11 (n = 1)	t(8;21) (n = 2)	Complejo (n = 3)
Sexo	Masculino Femenino	1 1	1 1	1 -	- 2	- 3
Leucocitos (x 10 <sup>9</sup> /L)	70.2 ± 134.0	46.3 ± 29.2	3.2 ± 1.2	66.4	20.5 ± 7.3	8.8 ± 6.6
Hemoglobina (g/L)	8.3 ± 2.2	6.6 ± 1.3	8.4 ± 2.3	5.7	7.4 ± 0.1	4.3 ± 2.2
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	53.3 ± 30.2	46.5 ± 0.7	31.5 ± 19.2	46.0	76.0 ± 41.0	107.0 ± 124.0
Blastos en médula ósea (%)	46.8 ± 21.9	57.5 ± 46.0	82.0 ± 11.3	90.0	50.5 ± 36.1	46.0 ± 18.5
Fallecidos	2	1	1	0	1	2*

\* p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

En este estudio la edad media de aparición de la leucemia mieloide aguda fue de 48 años, similar a lo encontrado en un estudio previo en población mexicana.<sup>18</sup> En ese estudio, que incluyó 525 pacientes, se reportó una edad promedio al diagnóstico de 47 años (límites: 14 y 95 años), con mayor predominio en el sexo masculino. Sin embargo, la edad reportada en este trabajo y en el anterior es menor en comparación con otras poblaciones de origen no latino o hispano, lo que sugiere una edad de manifestación menor en nuestro país.<sup>2</sup>

Para establecer el diagnóstico de leucemia mieloide aguda se requiere una serie de análisis que incluyen cariotipo, qPCR, FISH y citometría de flujo para determinar enfermedad mínima residual; esta batería de determinaciones, además de proporcionar un diagnóstico certero, es muy importante no solo en la clasificación del riesgo y pronóstico, sino también en la toma de decisiones respecto al esquema de tratamiento.

En los pacientes con leucemia mieloide aguda incluidos en el estudio las alteraciones morfológicas prevalentes (42.4%) fueron las clasificadas como M2 de acuerdo con la FAB, aunque las alteraciones morfológicas de los tipos M5, M6 y M7 no se identificaron en los pacientes mayores de 60 años. La importancia de una clasificación correcta radica en que puede aportar información valiosa sobre el tratamiento y pronóstico de cada paciente.

La recomendación de la OMS en la clasificación de la leucemia mieloide aguda es estratificar el riesgo de los pacientes y, con base en esto, determinar el tratamiento adecuado. Otras organizaciones, como la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*), la ELN y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, *European Society for Medical Oncology*), han presentado guías muy similares para la estratificación del riesgo y

también, con base en ello, determinar la terapia farmacológica de cada paciente. La ELN integra las características citogenéticas y moleculares de leucemia mieloide aguda, con lo que surgen tres grupos de riesgo.<sup>14</sup>

En este estudio también se consideraron los rearrreglos moleculares y las mutaciones identificadas por qPCR y cariotipo. Los datos obtenidos en la búsqueda de las mutaciones arrojaron que la mutación más frecuente fue *FLT3-IDT* en el 6.25% de los pacientes y *FLT3-TKD* en otro 6.25% de los pacientes. Otras mutaciones identificadas fueron: *inv(16)/t(16;16)* (6.25%), *NPM1* (6.25%), *t(8;21)* (3%), *CBFB-MYH11* (3%), similar a lo encontrado en otras investigaciones. Sin embargo, en la mayor parte de ellas no puede observarse una asociación clara entre la evolución clínica y la alteración genética, lo que indica la gran heterogeneidad de todas las características (clínicas, moleculares y genéticas) que existen en esta enfermedad.

Todas las variables son importantes, sin dejar de lado la genética y el metabolismo de cada paciente. El interés en el uso de análisis moleculares ha ido en aumento para identificar marcadores de pronóstico o blancos terapéuticos en la identificación de clones genómicos en clases asociadas con la leucemia mieloide aguda. Según los análisis de riesgo citogenético del ELN 2022, en este trabajo de los 32 pacientes 22 tuvieron un riesgo citogenético intermedio, 4 tuvieron un riesgo desfavorable o adverso y 6 mostraron riesgo favorable.

La OMS 2022 reclasificó el riesgo y le dio más peso a los rearrreglos moleculares. Según la OMS 2017, el cambio de riesgo citogenético por la mutación *FLT3-IDT* o *FLT3-TKD*, que era adverso, pasó a ser intermedio.<sup>12</sup>

Respecto a los 32 pacientes estudiados con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, el 68.7% tuvo tratamiento intensivo con el es-

quema 7 + 3, de estos pacientes 2 recibieron, además, midostaurina. En contraste, el 21.9% (n = 7) tuvo tratamiento de baja intensidad con los esquemas azacitidina venetoclax, azacitidina subcutánea, citarabina subcutánea y citarabina, mientras que el 9.4% (n = 3) no recibió tratamiento.

Dieciséis de los 32 pacientes fallecieron. La tasa de mortalidad mundial por cáncer al momento del diagnóstico es de 67 años; aproximadamente una tercera parte se diagnostica a los 75 años o más, por lo que a medida que la población envejece la incidencia de leucemia mieloide aguda ha aumentado.

Un estudio efectuado en nuestro hospital de la mortalidad tras la inducción de leucemia mieloide aguda en dos grupos principales de leucemias mieloides no promielocíticas encontró mortalidad relacionada con la inducción del 25%. El retraso en el diagnóstico, la alta carga tumoral, las infecciones en el momento del diagnóstico, las altas tasas de infecciones resistentes y otros problemas sociales y financieros son factores que contribuyen a que muchos pacientes no reciban tratamiento y que quienes lo reciben tengan alto riesgo de mortalidad.

Una de las decisiones más importantes en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda es la estimación del riesgo/beneficio asociado con la práctica de un alotrasplante de células madre hematopoyéticas en la primera remisión. El trasplante ofrece la mejor alternativa para prevenir las recaídas de la leucemia mieloide aguda, pero se asocia con mortalidad y morbilidad altas relacionadas con el tratamiento.

Clásicamente, el alotrasplante de células madre hematopoyéticas se ha ofrecido a pacientes con riesgo citogenético intermedio-alto, aunque deben considerarse varias cuestiones. En pacientes de riesgo favorable, el riesgo de recaída es lo suficientemente bajo como para retrasar

su práctica en pacientes que recaen y en quienes se obtienen segundas remisiones. Además, hay que tener en cuenta que la mayor parte de los estudios se han efectuado en pacientes con un familiar emparentado y con un régimen de acondicionamiento mieloablato, los beneficios evidentes se han demostrado en pacientes menores de 40 años. En los últimos años, la mortalidad relacionada con el procedimiento se ha reducido sustancialmente gracias al uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, así como al uso de fuentes alternativas de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>12</sup>

En este estudio solo fue posible llevar a cabo un trasplante de células progenitoras (un sujeto) en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. De los 32 pacientes 16 fallecieron y los demás reciben actualmente un esquema de quimioterapia.

## CONCLUSIONES

En este estudio logró identificarse la prevalencia según edad y sexo, que tienen importancia clínica en cuanto al diagnóstico y pronóstico de cada paciente. Asimismo, se integraron los resultados de los análisis citogenéticos y moleculares con los datos clínicos para poder establecer el diagnóstico y ofrecer un tratamiento oportuno a los pacientes con leucemia mieloide aguda en la medida de nuestras posibilidades. Se determinaron las regiones mínimas comunes compartidas por nuestros pacientes en las que se encontraron genes que participan directa o indirectamente en el cáncer, se señalaron vías como proliferación, supervivencia y apoptosis. Las mutaciones principales y genes de fusión identificados fueron: *FLT3-IDT*, *FLT3-TKD*, *inv(16)/t(16;16)*, *NPM1*, *t(8;21)* y *CBFB-MYH11*. Hubo hallazgos importantes en el grupo de pacientes sin mutaciones de riesgo medio, lo que podría orientar para la comprensión de la leucemia mieloide aguda. Se hizo un análisis personalizado de cada paciente, con lo que se observaron cambios significativos

en la remisión de la enfermedad. Esto podría explicar la evolución favorable en el 34.4% de los pacientes con remisión completa.

Es necesario llevar a cabo estudios que consideren mayor tamaño de muestra. Del mismo modo, se requieren estudios que impliquen técnicas de secuenciación que permitan identificar rearrreglos moleculares aún no descritos en la población para seguir avanzando en el entendimiento de esta enfermedad.

### Consideraciones éticas

Este estudio se realizó en apego a la Declaración de Helsinki y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Asimismo, se obtuvo el registro HJM 037/22-R ante el Comité de Ética del Hospital Juárez de México.

### REFERENCIAS

1. Saif A, Kazmi SFA, Naseem R, Shah H, Butt MO. Acute myeloid leukemia: Is that all there is? *Cureus* 2018; 10 (8): e3198. doi: 10.7759/cureus.3198
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield C. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2024; 373 (12): 1136-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2024*. Atlanta: American Cancer Society; 2024.
4. Darbinyan K, Shastri A, Budhathoki A, Helbig D, et al. Hispanic ethnicity is associated with younger age at presentation but worse survival in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2017; 1 (24): 2120-3. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017007013>
5. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17 (1): 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.09.003>
6. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1703-19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
7. Röllig C. Improving long-term outcomes with intensive induction chemotherapy for patients with AML. *Hematology* 2023; 2023 (1): 175-85. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000504>
8. Hou HA, Tien HF. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. *J Biomed Sci* 2020; 27 (1): 81. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00674-7>
9. Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. *Blood Res* 2020; 55 (0): S1-4.
10. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4): 424-47. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
11. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17 (6): 721-49. <https://doi.org/10.6004/jncn.2019.0028>
12. Han S young, Mrózek K, Voutsinas J, Wu Q, Morgan EA, Vestergaard H, et al. Secondary cytogenetic abnormalities in core-binding factor AML harboring inv(16) vs t(8;21). *Blood Adv* 2021; 5 (10): 2481-9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003605>
13. Shin DY. TP53 Mutation in acute myeloid leukemia: An old foe revisited. *Cancers* 2023; 15 (19). <https://doi.org/10.3390/cancers15194816>
14. Negotei C, Colita A, Mitu I, Lupu A, et al. A review of FLT3 kinase inhibitors in AML. *J Clin Med* 2023; 12: 6429. doi: 10.3390/jcm12206429
15. Singh S, Jain K, Singh J, Garg N, Arora A. FLT3 and IDH1/2 inhibitors for acute myeloid leukemia: Focused clinical narrative review of forthcoming drugs from an Indian context. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2024; 45. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779621>
16. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21 (24): 4642-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.036>
17. Arana-Luna LL, Alvarado-Ibarra M, Silva-Michel LG, Morales-Maravilla A, et al. Consenso de leucemia mieloide aguda en México. *Gac Med Mex* 2023; 158 (73).
18. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, et al. Acute myeloid leukemia in Mexico: The specific challenges of a developing country. Results from a multicenter national registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20 (6): e295-303. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.12.015>