

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Leucemia Mieloide Aguda: pronóstico desfavorable y tasa de sobrevida baja

Autor

Romero Jaime Jennifer Annabell

Curso & Paralelo

Cuarto B

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

3-06-2018

Manta- Manabí - Ecuador



RESUMEN

La leucemia mieloide aguda es una patología de tipo hematopoyético, causada por una mutación anómala de células sanguíneas provenientes de la médula ósea que han perdido su capacidad de diferenciación, y que son capaces de desplazar a las células normales con una velocidad incontrolada.

Este trastorno se trata de un cáncer, que en el ser humano lleva a disfunción de los órganos, astenia, dependencia, y problemas inmunológicos de carácter agudo, que pueden llevar al paciente a la muerte.

El tratamiento se basa en dos fases con aplicación de quimioterapia, la primera inducida con el fin de eliminar todos los signos y síntomas de la enfermedad y una segunda fase de consolidación donde se intenta erradicar los signos y síntomas junto con la enfermedad. Su incidencia es alta en niños y adultos mayores, y con pronósticos desfavorables debido a la presentación de recidivas post tratamiento y recuperación.

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia is a hematopoietic disease, caused by an abnormal mutation of blood cells from the bone marrow that have lost their capacity for differentiation, which displace normal cells by excessive proliferation of leukemic cells.

This disorder is a cancer, which in humans leads to organ dysfunction, asthenia, dependence, and acute immune problems, which can lead the patient to death.

The treatment is based on two phases with the application of chemotherapy, the first induced in order to eliminate all signs and symptoms of the disease and a second phase of consolidation where it is tried to eradicate the signs and symptoms along with the disease. Its incidence is high in children and older adults, and with high recurrence rates.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano debe su normal funcionamiento a la interacción de los diversos sistemas y órganos que posee, estos sistemas coadyuvan entre sí con el fin de mantener la homeostasis del cuerpo, entre ellos uno de los más importantes es el sistema hematopoyético, que comprende un conjunto de órganos y aparatos encargados de la producción y maduración de los elementos que conforman la sangre.

(Ross, 2015) menciona que “La sangre es un tejido conjuntivo líquido que circula a través del sistema cardiovascular”, por tanto, se trata del líquido que recorre el cuerpo mediante los vasos sanguíneos y que es impulsada por el sistema cardiovascular hacia todas las partes del cuerpo.

La sangre funciona como un medio de transporte de nutrientes y oxígeno hacia las células, así como sustancias de desecho y CO₂ desde las células, proporciona también sustancias y mecanismos que contribuyen a mantener el metabolismo y homeostasis del cuerpo, todo ello mediante sus elementos constitutivos, (Sthefen J. McPhee, 6ta edición) menciona que “la sangre es un líquido en extremo complejo, compuesto tanto de elementos formes (eritrocitos, leucocitos, plaquetas) como de plasma.”

Existen patologías que afectan los componentes de la sangre y provocan enfermedades inmunitarias, graves y debilitantes, en este trabajo se describen a la leucemia mieloide aguda como una de las patologías de la sangre más comunes con una tasa de incidencia alta y pronóstico negativo.

La leucemia mieloide aguda se trata de un trastorno hematopoyético de carácter maligno que se caracteriza por la producción anormal y multiplicación exagerada de células sanguíneas por un proceso de clonación de células mieloides inmaduras que desplazan a las células normales y provoca procesos degenerativos que pueden llevar a la muerte.

DESARROLLO

1.1. Leucemia mieloide aguda

Las leucemias corresponden a trastornos de origen hematopoyético, que se inician en la médula ósea y se caracterizan por la producción excesiva y anormal de células sanguíneas. (Lagunas-Rangel, 2016), define a la leucemia mieloide aguda (LMA) como “un grupo de trastornos hematológicos malignos de progresión rápida, fenotípica y genéticamente heterogéneos, los cuales se caracterizan por la proliferación clonal desregulada de células inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente.”

Se produce como un proceso de transformación en el que modifica la morfología de las células sanguíneas dando lugar a mutaciones que alteran la proliferación, desarrollo y mecanismos de apoptosis de estas células, dando origen a neoplasias.

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 80 % del total de leucemias agudas que afectan a los seres humanos, su pronóstico continúa siendo muy desfavorable. (Cruz, 2016), la agresividad de esta enfermedad es severa y su recurrencia muy alta, constituyendo la principal patología leucémica aguda en la actualidad.

1.2. Fisiopatología

La etiología de LMA, radica en la división de las células precursoras hematopoyéticas, cambios en este proceso da como resultado la formación de células anormales inmaduras productos de una clonación de origen maligno y que son capaces de desplazar a las células sanguíneas normales.

Las bases genéticas de esta patología corresponden al daño genético, sin embargo, para su desarrollo son comunes ciertos factores externos como; la exposición a radiaciones ionizantes, altas concentraciones de benceno, agentes quimioterapéuticos e inhalación crónica de humo de cigarro, que provocan cambios en el ADN mediante diversos mecanismos como el daño oxidativo.

Las condiciones en las que LMA se hace presente son muy variadas en cuanto a los grupos humanos que afecta, (Cruz, 2016) menciona que “su comportamiento clínico es muy variable, se halla desde pacientes con enfermedad fulminante y rápidamente mortal hasta otros con supervivencia más prolongada e incluso se han observado casos con remisiones espontáneas”.

1.3. Patogenia

Los tumores de origen hematopoyético se asocian a menudo con mutaciones que bloquean la maduración de la célula progenitora o que anulan su dependencia de los factores de crecimiento

El efecto neto de estas perturbaciones es una expansión clonal no regulada y alteraciones de los procesos de muerte celular y diferenciación, de tal manera que la CGH se transforma en lo que se ha denominado como célula madre leucémica (Lagunas-Rangel, 2016)

1.4. Clasificación

La clasificación de la LMA es amplia, variando desde la morfología, marcadores de superficie, citogenia y expresión de oncogenes. La clasificación morfológica es la más común y más utilizada; es la del grupo franco-americano-británico (FAB) y se basa en las características citomorfológicas y citoquímicas de las células blásticas, que incluyen desde la M0 a la M7.

Subtipo FAB	Nombre
M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4 eos	Leucemia mieloblástica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monolítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Tabla1. Clasificación francesa-americana-británica (FAB) de la leucemia mieloide

Los subtipos M0 al M5 comienzan todos en formas inmaduras de glóbulos blancos. La LMA M6 comienza en formas muy inmaduras de glóbulos rojos, mientras que la LMA M7 se inicia en formas inmaduras de células que producen plaquetas.

La OMS presenta también una forma de clasificación basada en:

- LMA con anomalías citogénicas caracterizadas o recurrentes
- LMA con displasia multilineaje
- LMA relacionada con la terapia
- LMA sin otra especificación

1.5. Incidencia

La LMA representa del 15 al 20% de las leucemias agudas en niños y el 80% en adultos. La LMA es la forma predominante de leucemia en el periodo neonatal y adulto, pero representa una pequeña proporción de casos durante la infancia y la adolescencia. La edad promedio media de presentación de LMA oscila en los 64 años, aumenta con la edad siendo el grupo de adultos mayores los más afectados por ella.

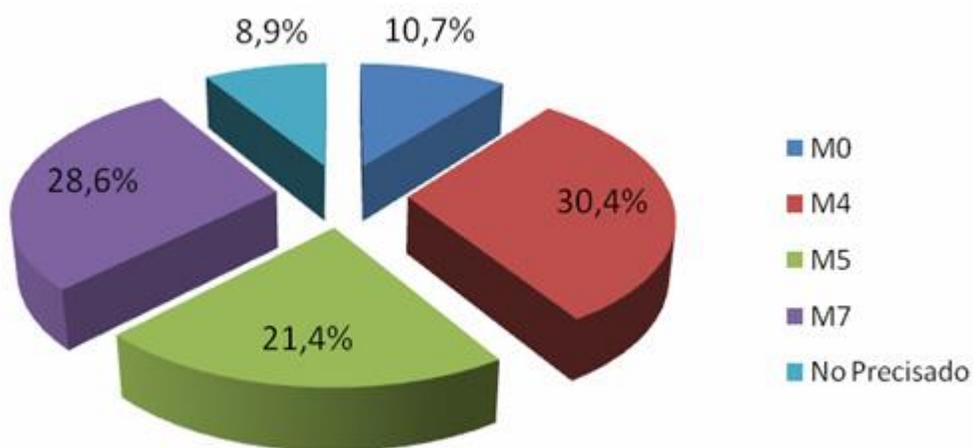


Fig. Distribución de pacientes según subtipo de leucemia mieloide aguda.

De acuerdo a (B.Gonzales, 2016), “ la leucemia mieloblástica aguda (LMA) constituye la segunda hemopatía maligna en la población pediátrica y una de las principales causas de mortalidad por cáncer infantil”, en los adultos jóvenes la incidencia de LMA es menor, y las posibilidades de recuperación son aún mayores que en los adultos mayores, debido a una mejor resistencia a los tratamientos quimioterapéuticos y las drogas.

En los adultos mayores el estado de salud y la agresividad de la enfermedad se ve severamente influenciado por asociación con otras enfermedades que se hacen frecuentes en esta edad y lo vuelven vulnerable. (Roldán-Losada-Moson, 2002) describen que “la prevalencia en un tercio de estos pacientes de enfermedades concomitantes como la diabetes, la insuficiencia vascular y renal, hacen al paciente anciano menos tolerante a las infecciones que frecuentemente ocurren durante la terapia de inducción, condicionadas por la inmunosupresión que está presente en estos pacientes.”

Tabla 3. Distribución de los pacientes con leucemia mieloide aguda según edad y subtipo inmunológico

Edad (años)	MO	M4	M5	M7	No precisado	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-9	0 (0)	4 (8,7)	2 (4,3)	4 (8,7)	1(2,2)	11 (23,9)
10-19	0 (0)	3 (6,5)	4 (8,7)	1 (2,2)	0 (0)	8 (17,4)
20-29	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (4,3)	4 (8,7)	1 (2,2)	9 (19,6)
30-39	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	2 (4,3)	2 (4,3)	5 (10,9)
40-49	4 (8,7)	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (13,0)
50-59	0 (0)	2 (4,3)	0 (0)	2 (4,3)	0 (0)	4 (8,7)
60 y más	1 (2,2)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	1 (2,2)	3 (6,5)
Total	6 (13,0)	12 (26,1)	10 (21,7)	13 (28,3)	5 (10,9)	46 (100)

$$p = 0,0191$$

1.6. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son variadas siendo los más comunes la pérdida de peso, cansancio, astenia, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de apetito.

La leucemia mieloide aguda durante el embarazo es muy rara, y su interferencia con el desarrollo de la gestación dependerá del tiempo del mismo y las condiciones de salud de la madre. Se caracteriza por un rápido crecimiento de células leucémicas inmaduras y expresión de antígenos, cuando las células leucémicas invaden la médula espinal pueden llegar al torrente sanguíneo y propagarse por el organismo, una de las manifestaciones puede ser la infiltración mamilar que puede darse muy raramente.

Dependiendo del trimestre de periodo gestacional en el que se produzca la enfermedad, se recomienda la interrupción del mismo, debido a la utilización de tratamientos quimioterapéuticos que se requerirán.

En los ancianos se caracteriza por cambios fisiológicos en el funcionamiento de los órganos, disminución en la habilidad de reacción al estrés, dependencia en las actividades diarias, existencia de otras enfermedades concomitantes, la necesidad de tomar drogas para estas enfermedades y la reducida expectativa de vida.

1.7. Diagnóstico

El diagnóstico de la leucemia mieloide aguda se basa en la realización de dos exámenes; el medulograma y la biopsia de médula ósea con presencia de 20% a 100% de las células blásticas. El diagnóstico será posible mediante los siguientes marcadores.

- Células blásticas leucémicas en muestras de médula ósea
- El porcentaje de células blásticas. Los blastos suelen constituir entre el 1 y el 5 por ciento de las células de médula ósea. Por lo general se necesita tener al menos un 20 por ciento de blastos para hacer un diagnóstico de AML. Pero la AML también se puede diagnosticar si los blastos tienen un cambio

cromosómico que ocurre en un tipo específico de AML, aun cuando el porcentaje de blastos sea menor de 20 por ciento.

- Actividad química específica en las células blásticas
- Marcadores característicos (antígenos) sobre la superficie de las células blásticas, tales como CD13 o CD33 (CD es la abreviatura en inglés de “designación de cúmulo”)
- Células basadas en los tipos de marcadores (antígenos) en la superficie de la célula, un proceso llamado “inmunofenotipificación”. “Citometría de flujo” es el nombre de una prueba que se puede usar para hacer la inmunofenotipificación. (Maria, 2007)

1.8. Tratamiento

El tratamiento de la de leucemia mieloide aguda radica en el uso de quimioterapia, medicamentos inmunizadores, y terapia genética como el trasplante de médula ósea con el fin de modificar los genes que están provocando la alteración celular y son responsables de la enfermedad.

De acuerdo a (Fuentes-Cobos, 2016) “ El tratamiento de las LMA transcurre en 2 fases; una de inducción, cuyo objetivo es alcanzar la remisión completa (dada por la ausencia de manifestaciones extramedulares de leucemia, valores hematológicos normales en sangre periférica y menos de 5 % de blastos en médula ósea, sin tener alguno de ellos fenotipo leucémico); y otra de consolidación, con el propósito de mantener esta remisión completa y de eliminar, además, elementos celulares malignos residuales no detectables morfológicamente.”, la remisión completa hace referencia a la ausencia de los signos y síntomas del cáncer, pero el cáncer aún sigue presente, que es el objetivo en la fase de inducción, en la fase de consolidación se busca erradicar el cáncer.

La quimioterapia se usa como tratamiento principal, el objetivo de esta es producir una reducción importante en la carga leucémica y restaurar la hematopoyesis normal, el fin es lograr un tratamiento de remisión en el estado de inducción.

En mujeres embarazadas, se requerirá un manejo interdisciplinario por hematología, obstetricia, oncología y terapia, pero sobre todo requerirá ser informada sobre la importancia en el tiempo de inicio de la quimioterapia y los riesgos inherentes al embarazo y los riesgos de decidir no interrumpirlo.

1.9. Pronóstico de vida

Para definir el pronóstico de vida de los pacientes con LMA, se delimita a factores como como la edad en el momento del diagnóstico y los niveles de albúmina y creatinina séricas, entre otros índices de morbilidad. Entre los relacionados con la resistencia al tratamiento se encuentran: los antecedentes de padecer de un síndrome mielodisplástico y las alteraciones genéticas y moleculares de las células blásticas¹. Este se puede manifestar mediante el siguiente cuadro.

Factor	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad	< 45 años	< 2 ó > 60 años
Antecedentes	-----	Leucemias secundarias Mielodisplasia previa
Conteo de leucocitos	< 25,000 x mm ³	> 100,000
Inmunofenotipo	-	Presencia del antígeno CD34
Variedad FAB	M2,M3, M4 con eosinofilia	M0,M6,M7
Leucemia extramedular	-----	Presente
LDH	Normal	Aumentada

Tabla 4. Cuadro del pronóstico de vida de los pacientes con LMA según los factores predisponentes.

Por tanto, el análisis del cuadro demuestra que los pacientes con peor pronóstico en LMA corresponde a los niños menores de dos años, y adultos mayores de 60 años, con los tipos M0, M6, M7, con presencia de leucemias secundarias y alteraciones metabólicas.

¹ Células inmaduras de la medula ósea

Sin embargo, y pese al tratamiento, la tasa de supervivencia es muy baja teniendo como cifras referenciales una supervivencia de 3 años libre de la enfermedad y de 3 a 7 años después de la conclusión del tratamiento, siendo los pacientes adultos mayores quienes presentan una tasa de mortalidad aún más elevada por factores asociados con el tratamiento, complicaciones de la enfermedad y debilidad por la edad.

Otro hecho relevante es la incapacidad del anciano para resistir a la quimioterapia como tratamiento y la disminución del metabolismo de las drogas quimioterapéuticas por falla de función renal, lo que conlleva a una exposición a mayores cantidades de droga aumento la intolerancia a la toxicidad.

CONCLUSIÓN

La leucemia mieloide aguda es un cáncer de la sangre caracterizado por una proliferación incontrolada de células inmaduras de la médula ósea conocidas como blastos, dada por clonación de la serie eritrocítica. Su importancia radica en que la producción excesiva de las células mieloides anómalas causa el desplazamiento de las células normales, alterando la hematopoyesis y disminuyendo considerablemente sus valores, con una progresión rápida que lleva al paciente a la muerte si no es tratado oportunamente.

La leucemia mieloide aguda posee una clasificación amplia de acuerdo a sus características, la más usada es franco-americano-británico (FAB), que divide a LMA en 7 grupos desde la M0 a la M7, donde los tipos M4, M5 y M7 representan las más mortales.

Los grupos más susceptibles y con mayor tasa de mortalidad y recidivas corresponden a los niños menores de dos años y adultos mayores de 60, por tener menos capacidades inmunitarias y de adaptación a los procesos quimioterapéuticos, representando la segunda patología hematopoyética frecuente en niños y con pronósticos de presentar recidiva a los 7 años después del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- B.Gonzales. (2016). Aspectos inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda. *Asociación española de pediatría*, <http://www.analesdepediatria.org/es-aspectos-inmunologicos-leucemia-mieloblastica-aguda-articulo-S1695403315002830>.
- Blanco-Lahera-Marsan. (2014). Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. *Scielo*, http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100005.
- Cruz, H. (2016). Tratamiento con quimioterapia de la leucemia mieloide aguda en el Hospital. *Scielo*, http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000100004.
- Fuentes-Cobos. (2016). Leucemia mieloide aguda con afectación neurológica y mamaria durante el embarazo. *Gaceta Mexicana de oncología*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S166592011600002X>.
- Gonzalez-Menendez. (2013). Tratamiento de la leucemia mieloide aguda del niño en Cuba. *Scielo*, http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200010.
- Lagunas-Rangel. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Scielo*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S166592011630030X>.
- Lovato. (2015). Leucemia mieloide aguda en adultos. *Rev Med Hered.*, <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n3/a04v26n3.pdf>.
- Roldán-Losada-Moson. (2002). Aspectos clínicos y epidemiológicos de la leucemia mieloide aguda en el anciano. *Scielo*,